

Untersuchungen zum Vorkommen gastrointestinaler Nematoden
und zur Wirksamkeit anthelminthischer Behandlungen bei
kleinen Wiederkäuern in Deutschland

von Maximilian Geiger

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Untersuchungen zum Vorkommen gastrointestinaler Nematoden
und zur Wirksamkeit anthelminthischer Behandlungen bei
kleinen Wiederkäuern in Deutschland

von Maximilian Geiger

aus Zwiesel

München 2023

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin und Chirurgie der Wiederkäuer

Arbeit angefertigt unter der Leitung von:
Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer

Mitbetreuung durch:
Dr. Katja Voigt und Dr. Miriam Jäger

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Reinhard K. Straubinger, Ph.D.

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Nicolai T. Siegel

Tag der Promotion: 22. Juli 2023

VORABPUBLIKATION VON TEILERGEBNISSEN

Voigt K, Geiger M, Jäger MC, Knubben-Schweizer G, Strube C, Zablotski Y.
Effectiveness of Anthelmintic Treatments in Small Ruminants in Germany. *Animals*
(Basel) 2022; 12. DOI: 10.3390/ani12121501

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT.....	3
1.	Anthelminthikaresistenzen bei gastrointestinalen Nematoden der kleinen Wiederkäuer	3
1.1.	Definition	3
1.2.	Entstehung von Resistenzen.....	3
1.3.	Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Resistenz.....	4
1.4.	Verbreitung von Resistenzen	4
2.	Anthelminthikaklassen: Wirkungs- und Resistenzmechanismen.....	9
2.1.	Benzimidazole	10
2.2.	Imidazothiazole (Levamisol).....	11
2.3.	Makrozyklische Laktone	12
2.4.	Amino-Acetonitrilderivate (Monepantel)	13
2.5.	Salicylsäureanilide (Closantel).....	14
2.6.	Spiroindole (Derquantel).....	15
3.	Diagnostische Verfahren zum Nachweis von Resistenzen.....	15
3.1.	In vivo Diagnostik.....	16
3.1.1.	Eizahlreduktionstest	16
3.2.	In vitro Diagnostik	17
3.2.1.	Larvenschlupftest	17
3.2.2.	Larvenentwicklungstest.....	18
3.3.	Molekularbiologische Ansätze.....	18
III.	MATERIAL UND METHODEN	21
1.	Studienablauf, Teilnahme und Probenakquise	21
1.1.	Teilnahmebedingungen und Probenausschluss	22
1.1.1.	Erstproben	22
1.1.2.	Folgeproben.....	23
2.	Fragebögen.....	24
2.1.	Fragebogen 1: vor anthelminthischer Behandlung.....	24
2.2.	Fragebogen 2: nach anthelminthischer Behandlung	24

3.	Parasitologische Untersuchungsmethoden	25
3.1.	Modifiziertes McMaster-Verfahren und Berechnung der Eizahlreduktion	26
3.2.	Anfärbung der <i>Haemonchus</i> Eier mit PNA-FITC Lösung.....	27
4.	Statistische Auswertungen.....	29
IV.	ERGEBNISSE	33
1.	Teilnehmende Betriebe und Ergebnisse der Erstuntersuchung vor anthelmintischer Behandlung	33
1.1.	Fragebogen 1 – Betriebsanalyse.....	33
1.1.1.	Teilnahme und Probencharakterisierung.....	33
1.1.2.	Herdengröße	34
1.1.3.	Altersstruktur.....	35
1.1.4.	Rassen.....	36
1.1.5.	Haltung	36
1.1.6.	Daten zur letzten anthelmintischen Behandlung	40
1.2.	Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung der Erstproben	43
1.2.1.	Magen-Darm-Strongylyden	43
1.2.2.	<i>Nematodirus</i> spp.....	46
1.2.3.	<i>Eimeria</i> spp.	46
1.2.4.	<i>Moniezia</i> spp.	47
1.2.5.	<i>Haemonchus</i> spp.	47
1.3.	Auswertung der Erstprobenergebnisse für Schaf und Ziege	50
1.3.1.	Zusammenhänge von Tier- oder Betriebscharakteristika mit der Eiausscheidung in den Erstproben	50
1.3.2.	Zusammenhänge von Tier- oder Betriebscharakteristika mit dem prozentualen <i>Haemonchus contortus</i> -Anteil in den Erstproben.....	53
1.3.3.	Tierartvergleich	57
2.	Teilnehmende Betriebe und Ergebnisse der Zweituntersuchung – Folgeuntersuchung nach anthelmintischer Behandlung	59
2.1.	Fragebogen 1 – Betriebsanalyse.....	59
2.1.1.	Teilnahme und Probencharakterisierung.....	59
2.1.2.	Herdengröße	61
2.1.3.	Altersstruktur.....	61

2.1.4.	Rassen.....	62
2.1.5.	Haltung.....	62
2.1.6.	Daten zur letzten anthelminthischen Behandlung vor Einsendung der Erstprobe	64
2.1.7.	Bestehender Verdacht einer Unwirksamkeit vorangegangener anthelminthischer Behandlungen seitens der Tierhalter/innen	64
2.2.	Fragebogen 2 – Daten zur anthelminthischen Behandlung.....	66
2.2.1.	Zeitliche Abstände: Probenentnahme – Entwurmung – Probenentnahme	66
2.2.2.	Dosierung korrekt / falsch.....	68
2.2.3.	Verwendete Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen vor Einsendung der Kontrollproben	68
2.3.	Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung - Ergebnisse der Tiergruppen bei Erstuntersuchung	70
2.3.1.	Magen-Darm-Strongylyden	70
2.3.2.	<i>Haemonchus</i> spp.	71
2.4.	Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung – Eizahlreduktion nach anthelminthischer Behandlung.....	73
2.4.1.	Magen-Darm-Strongylyden	73
2.4.2.	<i>Haemonchus</i> spp.	75
2.5.	Auswertung des Behandlungserfolgs auf Herdenebene.....	77
2.5.1.	Charakterisierung der durchgeführten Behandlungen.....	77
2.5.2.	Zusammenhang zwischen Eizahlreduktion und eingesetzten Anthelminthikaklassen	79
2.5.3.	Beurteilung der selektiven Wirksamkeit auf <i>Haemonchus contortus</i> und andere MDS-Gattungen.....	84
V.	DISKUSSION	89
1.	Ergebnisse der Erstuntersuchungen.....	89
1.1.	Tierartliche Einflussfaktoren.....	90
1.2.	Haltung und Management als Einflussfaktoren	91
1.3.	Unterschiede im Jahresverlauf	92
2.	Interpretation der Folgeprobenergebnisse	94
2.1.	Studienpopulation und zeitliche Abstände.....	94
2.2.	Wirksamkeit der Behandlungen	95

3.	Poolproben und modifiziertes McMaster-Verfahren	98
4.	Einschränkungen der Studie	100
5.	Vergleich zu anderen europäischen Ländern.....	103
6.	Schlussfolgerungen und Ausblick	104
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	107
VII.	SUMMARY.....	109
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	111
IX.	ANHANG	137
1.	Tabellen im Anhang	137
2.	Fragebögen und Informationsmaterial	142
3.	Abbildungsverzeichnis	148
4.	Tabellenverzeichnis	154
X.	DANKSAGUNG	159

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

µm, µg, µl	Mikrometer, Mikrogramm, Mikroliter
AAD	Amino-Acetonitrilderivate
AChR	Acetylcholinrezeptor
AV	Avermectine
BZ	Benzimidazole
bzw.	beziehungsweise
<i>C. elegans</i>	<i>Caenorhabditis elegans</i>
CI	Confidence Interval
d. h.	das heißt
EZR	Eizahlreduktion
FECR	faecal egg count reduction, Eizahlreduktion
FECRT	faecal egg count reduction test, Eizahlreduktionstest
FITC	Fluorescein-Isothiocyanat
g	Gramm
GluClR	Glutamat-gesteuerter Chloridionenkanalrezeptor
h	Stunde
<i>H. contortus</i>	<i>Haemonchus contortus</i>
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L 3	Drittlarve
LEV	Levamisol
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität

Max	Maximum
MDS	Magen-Darm-Strongyliden
Min	Minuten, Minimum
ml	Milliliter
MOX	Moxidectin
n	Anzahl
nAChR	Nikotinerger Acetylcholinrezeptor
nm	Nanometer
OR	Odds Ratio
p	p-Wert, Signifikanzwert
PBS	Phosphate buffered saline
PCR	polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PNA	Peanut agglutinin, Erdnuss-Agglutinin
SAL + BZ	Salicylsäureanilid + Benzimidazol
sog.	sogenannte
spp.	species pluralis, mehrere Arten einer Gattung
<i>T. circumcincta</i>	<i>Teladorsagia circumcincta</i>
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil

I. EINLEITUNG

Die Weidehaltung kleiner Wiederkäuer wird weltweit durch die Zunahme der Anthelminthika-Resistenzen vor neue Herausforderungen gestellt. Strategien und Lösungen im Umgang mit gastrointestinalen Nematoden werden nötig, um weiterhin mit den verfügbaren Anthelminthika die Wirtschaftlichkeit und Gesundheit der Tiere sicherzustellen. Trotz intensiver Forschungsarbeit zur Reduktion des Arzneimitteleinsatzes ist eine Weidehaltung ganz ohne anthelminthische Behandlung bisher noch ein Blick in die Zukunft. Infizierte Tiere zeigen je nach Befall Leistungseinbußen in Form von geringeren Gewichtszunahmen, schlechterer Milchleistung oder geringerer Wollproduktion (MAVROT et al., 2015), bis hin zu Krankheitssymptomen wie Inappetenz, Durchfall, Abmagerung, Ödeme und Anämie oder gar Todesfällen (DEPLAZES et al., 2021a). Eine erfolgreiche anthelminthische Therapie führt schließlich zu einem Ausscheiden der Nematoden aus dem Wirt. Besteht allerdings eine Resistenz seitens der Nematoden gegenüber dem korrekt eingesetzten Wirkstoff, tritt diese Wirkung nur teilweise oder gar nicht ein.

Zahlreiche Studien in Europa berichten zunehmend über Anthelminthika-Resistenzen bei gastrointestinalen Nematoden kleiner Wiederkäuer, mitunter auch von Mehrfachresistenzen (PAPADOPOULOS et al., 2012; ROSE et al., 2015). Die Situation ist weltweit besorgniserregend (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012) und eine Entspannung der Lage durch neue Medikamente ist nicht zu erwarten.

Die Situation hinsichtlich der Wirksamkeit von Anthelminthika bei kleinen Wiederkäuern war in Deutschland bislang nur für einzelne Wirkstoffgruppen genauer untersucht oder durch Fallberichte belegt. Bisher existieren in Deutschland auch überwiegend nur lokale Studien mit kleinerem Probenumfang. Das Ziel dieser Arbeit war es daher, flächendeckend für ganz Deutschland aktuelle Informationen zu Trichostrongylideninfektionen bei kleinen Wiederkäuern sowie zur Wirksamkeit durchgeführter Behandlungen mit den verfügbaren Anthelminthika zu gewinnen.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Anthelminthikaresistenzen bei gastrointestinalen Nematoden der kleinen Wiederkäuer

1.1. Definition

Eine Anthelminthika-Resistenz liegt nach der Definition von WOLSTENHOLME et al. (2004) vor, „wenn eine größere Anzahl von Individuen einer Parasitenpopulation, die normalerweise von einer Dosis oder Konzentration einer Verbindung betroffen sind, nicht mehr betroffen sind oder eine größere Konzentration des Arzneimittels erforderlich ist, um ein bestimmtes Maß an Wirksamkeit zu erreichen“. FISSIHA und KINDE (2021) definierten die Anthelminthika-Resistenz als vererbbares Empfindlichkeitsverlust eines Anthelminthikums in einer Parasitenpopulation, die in der Vergangenheit für dasselbe Anthelminthikum anfällig war.

1.2. Entstehung von Resistenzen

Das Wissen über die Entstehung von Resistenzen bei Nematoden ist noch sehr begrenzt. Dieses Verständnis stellt allerdings einen wichtigen Baustein für die Bekämpfung der zunehmenden Resistenzproblematik dar. Entscheidende Fragen müssen geklärt werden: Wo auf dem Parasitengenom ist die Resistenz codiert? Was sind die Einflussfaktoren auf die Resistenzentstehung? Welchen Einfluss hat dieses Wissen auf die Praxis? Eine Resistenz entsteht als vorteilhafte Mutation im Parasitengenom und kann als „hard and soft selective sweep“ stattfinden (MESSER & PETROV, 2013; REDMAN et al., 2015). Der „hard selective sweep“ resultiert aus einer einzigen Mutation und nimmt unter dem Einfluss der Selektion an Häufigkeit zu (REDMAN et al., 2015). Im Gegensatz dazu sind bei „soft selective sweeps“ mehrere Allele betroffen, die entweder bereits vor dem Kontakt mit einem Anthelminthikum als genetische Variation vorherrschen oder durch De-novo Mutationen nach Exposition auftreten (MESSER & PETROV, 2013). Bisherige Ergebnisse von REDMAN et al. (2015) zeigten mehrere unabhängige Resistenzmutationen, sowohl „hard“ als auch „soft selective sweeps“, bei *Haemonchus contortus* (*H. contortus*) und *Teladorsagia circumcincta* (*T. circumcincta*) bei vorherrschender Benzimidazol-Resistenz. Eine Vermischung von Resistenzmutationen unabhängiger Entstehung durch Tierverkehr unter den

Betrieben stellt zusätzlich ein großes Problem für die Ausbreitung dar. Die Resistenzallele können außerdem in ihrer Ausprägung dominant sein, wie bei einer Avermectin-Resistenz bei einem australischen Isolat von *H. contortus* festgestellt wurde (LE JAMBRE et al., 2000), oder rezessiv, wie bei einer Levamisol-Resistenz bei einem *Trichostrongylus colubriformis*-Isolat (MARTIN & MCKENZIE, 1990).

1.3. Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Resistenz

Mehrere Faktoren beeinflussen beziehungsweise beschleunigen die Entstehung von Resistenzen. Einerseits besitzen die Nematoden selbst durch ihre kurze Generationszeit, den direkten Lebenszyklus ohne Zwischenwirt und eine hohe Fruchtbarkeit ideale Voraussetzungen zur Ausbreitung von Resistenzallelen in einer Population (WOLSTENHOLME et al., 2004). Andererseits können Managementfehler Resistenzbildung fördern. So führen häufige anthelminthische Behandlungen zu einer erhöhten Resistenzwahrscheinlichkeit (FALZON et al., 2014). Unterdosierung, d. h. eine niedrigere Konzentration eines Wirkstoffs, der die Zielpopulation der Nematoden erreicht, kann zu einer Selektion von Resistenzen führen (LEATHWICK & LUO, 2017). Ein In-vivo-Versuch von NICIURA et al. (2020) mit *H. contortus*, der unterdosierten Mengen von Monepantel ausgesetzt wurde, zeigte bereits nach vier Wirtspassagen eine Resistenz gegen diesen Wirkstoff. Dose-and-Move-Weidemanagement oder die Verwendung von langwirksamen Anthelminthika scheinen ebenfalls einen gewissen Einfluss auf eine erhöhte Resistenzwahrscheinlichkeit zu haben (FALZON et al., 2014).

1.4. Verbreitung von Resistenzen

Anthelminthika-Resistenzen sind längst weder eine Einzelerscheinung mehr noch ein lokales Problem. Weltweit häufen sich die Studien zu Resistenzen bei gastrointestinalen Nematoden der kleinen Wiederkäuer (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012). Für Deutschland postulierten ROSE VINEER et al. (2020) in ihrer Metaanalyse für Schafe zwar noch ein im Vergleich zu anderen europäischen Ländern niedriges Anthelminthika-Resistenzniveau bei vergleichsweise gutem Forschungsstand. Dennoch ist die Studienlage aus Deutschland noch sehr begrenzt. Bisher konnten mehrere Autor/innen Resistenzen gegen Benzimidazole sowohl bei Schafen als auch Ziegen in Deutschland nachweisen (BAUER, 2001; MORITZ, 2005; PERBIX, 2008; SCHEUERLE et al., 2009; VOIGT et al., 2012; DÜVEL, 2016; SPRINGER et al., 2022). Eine

Avermectin-Resistenz wurde bei einer Schafherde mit dem verwendeten Wirkstoff Ivermectin (VOIGT et al., 2012) und bei einer Ziegenherde mit Einsatz von Eprinomectin diagnostiziert (SCHEUERLE et al., 2009). Für die Wirkstoffklasse der Milbemycine mit dem Wirkstoff Moxidectin wurde in zwei Studien von Resistenzen bei Schafen berichtet (PERBIX, 2008; SCHEUERLE et al., 2009). Sowohl Schafe als auch Ziegen zeigten in einzelnen Beständen ebenso Resistenzen gegen Levamisol (VOIGT et al., 2012; DÜVEL, 2016). Drei dieser Studien beschreiben zugleich Fälle von Mehrfachresistenzen. Zweimal waren zwei Wirkstoffgruppen betroffen, Benzimidazole und Levamisol (DÜVEL, 2016) bzw. Benzimidazole und Moxidectin (SCHEUERLE et al., 2009). Ein dritter Fallbericht beschreibt eine Herde mit Resistenz gegen drei Wirkstoffgruppen, Ivermectin, Benzimidazole und Levamisol (VOIGT et al., 2012). Eine Speziesbestimmung der resistenten Larven ergab in den jeweiligen Untersuchungen *H. contortus* (SCHEUERLE et al., 2009; SPRINGER et al., 2022), *Trichostrongylus* spp. (VOIGT et al., 2012), sowie Mischpopulationen (*H. contortus*, *Teladorsagia* spp., *Trichostrongylus* spp.) (BAUER, 2001; PERBIX, 2008; DÜVEL, 2016). Zunehmende Resistenzen stellen auch bei anderen Wiederkäuern ein Problem dar. So wurden bei Rinderherden in Deutschland Resistenzen gegen Ivermectin und Moxidectin erfasst (GEURDEN et al., 2015) und bei deutschen Alpakaherden eine verminderte Wirksamkeit von Fenbendazol festgestellt (KULTSCHER et al., 2019). Auch in einer Wisentherde in einem deutschen Wildpark wurde kürzlich von Resistenzen gegen Benzimidazole sowie einer verminderten Wirksamkeit von Doramectin berichtet (SPRINGER et al., 2022).

In Deutschlands Nachbarländern ist die Situation ähnlich besorgniserregend. Österreich meldete eine hohe Anzahl von Benzimidazol-Resistenzallelen bei 16 Schafherden auf Alpweiden (HINNEY et al., 2020). Eine neuere Studie in Österreich bei 30 Schafherden zeigte das Vorkommen einer verminderten Wirksamkeit für alle verfügbaren Anthelminthika. Zugleich beschrieb diese Studie die erste nachgewiesene Monepantel-Resistenz, sowie die Bestätigung einer Moxidectin-Resistenz in diesem Land (UNTERSWEIG et al., 2021). Der erste Bericht über eine Moxidectin-Resistenz bei Ziegen-Trichostrongyliden in Europa entstammt ebenso einer kürzlich erschienenen Studie aus Österreich (HINNEY et al., 2022). Alarmierend ist die Lage in den Niederlanden. Dort konnte Monepantel bei Schafen bei alleinigem Vorkommen von *H. contortus* keine Eizahlreduktion

(FECR = 0 %) erreichen (VAN DEN BROM et al., 2015). PLOEGER und EVERTS (2018) testeten sechs Anthelminthika bei Schafen und mussten bei fünf der Produkte das Vorkommen von Resistenzen feststellen, nämlich bei Präparaten mit den Wirkstoffen Oxfendazol, Ivermectin, Moxidectin, Monepantel und Closantel. Allein Levamisol war in allen untersuchten Betrieben wirksam. Teilweise waren pro Herde Resistenzen gegen zwei bis zu vier Wirkstoffe gleichzeitig (sog. Multiresistenzen) vorhanden. Die erste in Belgien durchgeführte Studie bei Schafen meldete weit verbreitete Resistenzen gegen Benzimidazole und makrozyklische Laktone (CLAEREBOUT et al., 2020). Jeweils ein Betrieb verzeichnete ein Therapieversagen mit einem Kombinationspräparat aus Mebendazol & Closantel, sowie bei Monepantel. In Frankreich konnte zum ersten Mal eine Multiresistenz gegen Eprinomectin und Benzimidazole bei *H. contortus* in einer Milchziegenherde nachgewiesen werden, wobei sich Moxidectin noch als wirksam erwies (BORDES et al., 2020). Untersuchungen bei Schafen zur Wirksamkeit von Benzimidazolen in Frankreich zeigte eine Resistenz gegen diese Produkte, Ivermectin und Moxidectin stellten sich jedoch noch als wirksame Alternative dar (GEURDEN et al., 2014). Gerade einmal zwei Jahre später erschien dann die erste Studie bei Schafen zu Resistenzen bei makrozyklischen Laktonen in diesem Land, inklusive Berichten zu einer Kreuzresistenz gegen Moxidectin und Ivermectin auf einem Betrieb (PARAUD et al., 2016). Bereits 2005 wurde in der Schweiz auf einem Ziegenbetrieb eine Resistenz gegen Benzimidazole und Ivermectin mit erhaltener Wirksamkeit von Moxidectin beobachtet (SCHNYDER et al., 2005). Diese Ergebnisse wurden in Bezug auf einen vorherigen Import von Tieren aus Südafrika diskutiert. Weitere Studien zur Schweiz berichten über eine sehr weit verbreitete verminderte Wirksamkeit von Eprinomectin bei Ziegen (SCHEUERLE et al., 2009; MURRI et al., 2014). In 24 beprobten Ziegenherden in Tschechien waren 46 % von einer Resistenz gegen Benzimidazole als auch Ivermectin betroffen (VADLEJCH et al., 2021). Dies ist der erste Bericht über Mehrfachresistenzen in Tschechien. Im Nachbarland Polen veröffentlichten MICKIEWICZ et al. (2020) eine Studie über den ersten Bericht einer Multiresistenz bei Ziegen gegen Benzimidazole und Ivermectin, bzw. in einer Herde zusätzlich gegen Levamisol. In einer Folgestudie bei 42 Ziegenherden im selben Land zeigten 95 % eine Resistenz gegen makrozyklische Laktone, 88 % eine Benzimidazol-Resistenz, 12 % eine Levamisol-Resistenz und 12 % eine Multiresistenz (MICKIEWICZ et al., 2021). Berichte aus Dänemark schildern Benzimidazol- und

Ivermectin-Resistenzen bei Schafen und Ziegen (HOLM et al., 2014; PEÑA-ESPINOZA et al., 2014).

Immer mehr europäische Länder (Spanien, Griechenland, Italien, Irland, England, Schweden) berichten von Resistenzen, insbesondere Multiresistenzen und Behandlungsversagen mehrerer Anthelminthika (MARTÍNEZ-VALLADARES et al., 2013; GEURDEN et al., 2014; KEEGAN et al., 2017; BULL et al., 2022; HÖGLUND et al., 2022). Auch gegen den neueren Wirkstoff Monepantel häufen sich die Veröffentlichungen zur Entstehung von Resistenzen, u. a. in den Niederlanden, dem Vereinigten Königreich und Schweden (VAN DEN BROM et al., 2015; HAMER et al., 2018; HÖGLUND et al., 2020). Die gesamtheitliche Situation zur Anthelminthika-Resistenz bei Wiederkäuern (Rind, Schaf und Ziege) in Europa beschreiben ROSE et al. (2015) in einer systematischen Analyse als weit verbreitet, mit hoher regionaler Prävalenz. Mehrfachresistenzen wurden bis dahin bei Schaf und Ziege in Europa bei den drei bedeutendsten gastrointestinalen Nematoden (*Trichostrongylus* spp., *Teladorsagia* spp., *H. contortus*) in insgesamt 10 Ländern gemeldet (ROSE et al., 2015). Eine aktuellere Publikation der gleichen Autorin aus dem Jahr 2020 informiert in Form einer Metaanalyse anhand von 197 Publikationen (535 Studien in 22 Ländern im Zeitraum von 1980–2020) über die zunehmende Bedeutung der Anthelminthika-Resistenz bei Rindern, Schafen und Ziegen in Europa (ROSE VINEER et al., 2020). Eine Datenanalyse ab 2010 zeigt in Europa gemeinsam für beide kleinen Wiederkäuerarten eine durchschnittliche Resistenzprävalanz für Benzimidazole von 86 %, für makrozyklische Laktone (ohne Moxidectin) von 52 %, für Levamisol von 48 % und für Moxidectin von 21 %. Die Prävalenz nahm im Laufe der Zeit bei allen Wirkstoffgruppen zu, lediglich bei Levamisol wurde zwischen 1980 und 2009 häufiger von Resistenzen berichtet und es zeigte sich eine rückläufige Tendenz zum aktuellen Zeitraum (2010–2020). Positiv korrelierte der Forschungsaufwand mit dem Anthelminthika-Resistenz-Niveau. Das erklärte sich einerseits dadurch, dass mehr Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit erhöhen eine Resistenz nachzuweisen und andererseits resultieren aus der Identifikation einer Resistenz häufig weitere Studien im Anschluss.

Im Vergleich zur weltweiten Situation spricht KAPLAN (2004) über die Lage der Anthelminthika-Resistenz in Europa als „weniger besorgniserregend“ als in anderen Regionen der Welt. Bereits vor 19 Jahren berichtet der Autor von

Mehrfachresistenzen gegen alle drei verfügbaren Wirkstoffgruppen (Benzimidazole, makrozyklische Laktone und Imidazothiazole (Levamisol)) weltweit. Eine neuere Publikation aus dem Jahr 2012 stellt die Resistenzprävalenz in Europa immer noch besser dar als in den meisten anderen Regionen der Welt (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012). Bei Schafen und Ziegen wurde im Süden der USA von Multiresistenzen berichtet und von Levamisol als tendenziell wirksamstem Medikament. Daten aus Brasilien beschreiben Multiresistenzen, sogar bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Anthelminthika (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012). Außerdem stellt ein totales Therapieversagen (kein Anthelminthikum wirksam) keine Seltenheit in diesem Land dar, so dass die Situation als die vermutlich schwerwiegendste in der ganzen Welt bezeichnet wird. Von mindestens 14 Ländern in Afrika wurde von Anthelminthika-Resistenzen berichtet, insbesondere von Südafrika und Kenia. Für Australien werden sehr hohe Resistenzprävalenzen für Avermectine, Levamisol und Benzimidazole gemeldet. Eine ähnliche Lage mit weit verbreiteten Resistenzen inkl. Mehrfachresistenzen und Resistenzen bei Kombinationsprodukten wurde auch aus Neuseeland berichtet (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012). Neuere Erhebungen in der mittelatlantischen Region der USA berichten von Mehrfachresistenzen gegen mindestens zwei verschiedene Anthelminthikaklassen in 82 % der untersuchten Betriebe und in 12 % der Betriebe über totales Therapieversagen (CROOK et al., 2016). In Südbrasilien wurden sechs Wirkstoffe (Abamectin, Albendazol, Closantel, Levamisol, Monepantel und Trichlorphon) in 22 Schafherden getestet und alle Herden zeigten eine Resistenz gegen mindestens drei Wirkstoffe. In zwei Herden wirkte keines der eingesetzten Anthelminthika (OLIVEIRA et al., 2017). Untersuchungen bei Schafen in Nordostbrasilien zeigten ein Resistenzvorkommen von 95 % (Albendazol), 85 % (Ivermectin), 80 % (Closantel), 45 % (Monepantel) und 40 % (Levamisol), sowie zahlreiche Multiresistenzen (FLÁVIA DA SILVA et al., 2018). Beide Publikationen verdeutlichen die verheerende Lage in diesem Land und stützen die Aussage von KAPLAN und VIDYASHANKAR (2012). Ein Bericht aus Uganda registrierte eine Resistenzprävalenz bei Ziegenbeständen gegenüber Ivermectin, Levamisol und Albendazol von 58 %, 52 % und 38 % (NABUKENYA et al., 2014). SALES und LOVE (2016) konnten eine Monepantel- und eine Moxidectin-Resistenz gegenüber *H. contortus* bei Schafen in Australien nachweisen. Zudem erreichte hier das Kombinationsprodukt aus Derquantel und Abamectin keine vollständige

Wirksamkeit. An anderer Stelle wurde ebenso von einer verringerten Wirksamkeit von Derquantel und Abamectin auf einer Schaffarm in Australien berichtet (LAMB et al., 2017). Zusätzlich wurde eine Resistenz gegen Naphthalophos (Organophosphat), Moxidectin und gegen einen Multikombinations-Drench aus vier Wirkstoffen (Abamectin, Albendazol, Closantel, Levamisol) ermittelt (LAMB et al., 2017). Der erste Bericht einer Monepantel-Resistenz im Feld stammt von einem Schaf- und Ziegenbetrieb aus Neuseeland (SCOTT et al., 2013). Dort wurden in weniger als zwei Jahren nach der ersten Anwendung dieses Produkts resistente *T. circumcincta*- und *Trichostrongylus colubriformis*-Stämme identifiziert. Für Neuseeland wurde außerdem bei Schafen über eine Resistenz bei *Trichostrongylus* spp. gegen ein Kombinationsprodukt bestehend aus Abamectin, Levamisol und Oxfendazol berichtet (HODGSON & MULVANEY, 2017). Moxidectin erwies sich hier ebenfalls als resistent, Derquantel plus Abamectin sowie Monepantel waren noch wirksam. Untersuchungen in Asien bei Schafen und Ziegen in Bangladesch ergaben Resistenzen, mitunter auch Mehrfachresistenzen bei Benzimidazolen, Levamisol und Ivermectin (DEY et al., 2020). Im benachbarten Indien konnten Multiresistenzen bei Ziegen gegen Benzimidazol, Closantel und Ivermectin nachgewiesen werden (BIHAQI et al., 2020). BAUDINETTE et al. (2022) veröffentlichten vor kurzem eine Metaanalyse zu Anthelminthika-Resistenzen bei Ziegen weltweit und bewerteten dabei die drei Hauptanthelminthikaklassen Benzimidazole (BZ), Anticholinergika (AC: Imidazothiazole und Tetrahydropyrimidinderivate) und makrozyklische Laktone (ML). Auf allen Kontinenten wurde über Resistenzen bei Ziegen gegen die drei getesteten Klassen berichtet. Die Wirksamkeit betrug im Mittel 64,75 % für BZ, 77,44 % für AC und 74,06 % für ML. Insgesamt wurden in 60 % aller Behandlungsgruppen Resistenzen gemeldet. Diese aktuellen Studienergebnisse zu kleinen Wiederkäuern aus allen Kontinenten zeigen die besondere Dramatik der Resistenzlage weltweit. Die Situation stellt sich als zunehmend verschlechternd dar.

2. Anthelminthikaklassen: Wirkungs- und Resistenzmechanismen

Die Erforschung der Mechanismen der Anthelminthika-Resistenzen müssen Priorität haben, damit Resistenzen nachgewiesen werden können, bevor sie klinisch offensichtlich werden (KAPLAN, 2004). Eine Anthelminthika-Resistenz kann

nach WOLSTENHOLME et al. (2004) auf vier Wegen entstehen: Erstens, einer Veränderung des molekularen Ziels, dass das Medikament das Ziel nicht mehr erkennt und daher unwirksam wird. Zweitens, einer Veränderung im Stoffwechsel, welche das Arzneimittel inaktiviert, entfernt oder seine Aktivierung verhindert. Drittens, einer Änderung in der Verteilung des Arzneimittels im Zielorganismus, die verhindert, dass das Arzneimittel seinen Wirkungsort erreicht. Viertens, einer Amplifikation von Zielgenen, um die Arzneimittelwirkung zu überwinden. Im Folgenden sind die derzeit bekannten Wirkungs- und Resistenzmechanismen für die bei kleinen Wiederkäuern üblicherweise verwendeten Anthelminthikaklassen zusammengefasst.

2.1. Benzimidazole

Der Verlust der zytoplasmatischen Mikrotubuli in Nematoden nach einer Behandlung mit Mebendazol lieferte den ersten Ansatz für die Wirkungsweise von Benzimidazolen (BORGERS et al., 1975). Durch eine Bindung der Benzimidazole an das Tubulin der Nematoden wird die Polymerisation zu Mikrotubuli verhindert (FRIEDMAN & PLATZER, 1978). Die Mikrotubuli übernehmen eine Reihe wichtiger Aufgaben, darunter die Bildung der mitotischen Spindel, die Zellmotilität sowie zahlreiche metabolische Funktionen (LACEY, 1988). Die Funktion des Mikrotubulus wird durch ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Auf- und Abbau von Tubulusdimeren gewährleistet. Diese Tubulusdimere setzen sich aus α - und β -Tubulin Untereinheiten zusammen (LACEY & GILL, 1994). Eine Störung des Tubulin-Mikrotubuli-Gleichgewichts kann zum Verlust der zellulären Homöostase führen und schließlich tödlich enden (LACEY, 1988). SANGSTER et al. (1985) konnten die Tubulinbindung von Benzimidazolen aus Ergebnissen früherer Studien bestätigen und stellten außerdem fest, dass die Benzimidazol-Resistenz bei *T. colubriformis* von einer Veränderung der Bindungsaffinität des Tubulins abhängt. Eine Resistenz bei *H. contortus* wurde mit einer unterschiedlichen Selektion von Isotyp-1 β -tubulin und Isotyp-2 β -tubulin Genen assoziiert (KWA et al., 1993). Die erste Entdeckung einer Aminosäuresubstitution von Phenylalanin (TTC) zu Tyrosin (TAC) an Position 200 (F200Y) des Isotyp-1 β -tubulin Gens bei resistenten *H. contortus* machten KWA et al. (1994). Ein Polymorphismus am Codon F167Y (Phenylalanin (TTC) zu Tyrosin (TAC)) konnte als weitere Ursache für eine Resistenz identifiziert werden (PRICHARD, 2001). Einige Jahre später wurde eine dritte Mutation am Codon E198A (Glutamat (GAA)

zu Alanin (GCA)) beschrieben (GHISI et al., 2007). Über die Substitution von Glutaminsäure (GAA oder GAG) durch Leucin (TTA) anstatt Alanin in Codon E198L bei *T. circumcincta*, wurde an anderer Stelle berichtet (REDMAN et al., 2015). SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) bei *Teladorsagia* spp. und *H. contortus* waren bisher am häufigsten am Codon 200 (F200Y), seltener am Codon F167Y und am seltensten am Codon E198A anzutreffen (VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2009a; REDMAN et al., 2015; RAMÜNKE et al., 2016; HINNEY et al., 2020). Für *Trichostrongylus* wurden ebenfalls alle drei SNPs gemeldet, wobei E198A womöglich im Vergleich zu *H. contortus* und *Teladorsagia* spp. eine größere Bedeutung zu haben scheint (RAMÜNKE et al., 2016). Mutationen im Isotyp-2 β -tubulin Gen wurden in dieser Studie nur bei *Trichostrongylus* erfasst. Ein zusätzlicher genetischer Marker konnte im Codon Glu198Val als neue Allel-Variante im Isotyp 2 β -tubulin Gen identifiziert werden und in Verbindung mit F200Y wurden bei Untersuchungen höhere Resistenzgrade festgestellt (DOYLE et al., 2022).

2.2. Imidazothiazole (Levamisol)

Levamisol ist ein selektiver cholinerges Agonist am Acetylcholinrezeptor (AChR) in den Körpermuskeln der Nematoden. Durch das Binden von Levamisol an den AChR werden Ionenkanäle geöffnet, es kommt zur Depolarisation, zum Eintritt von Kalzium und schließlich zu einer spastischen Muskelkontraktion. Der Parasit wird gelähmt, verliert seine Haftung im Darm und wird ausgeschieden (MARTIN et al., 2012). Die Levamisol-Resistenz führte SANGSTER et al. (1991) bei *H. contortus* auf Veränderungen der Eigenschaften der cholinergen Rezeptoren zurück. Der AChR bei *H. contortus* besteht aus den vier Untereinheiten *unc-29*, *unc-38*, *unc-63* und *acr-8* (BOULIN et al., 2011; BLANCHARD et al., 2018). Die Levamisol-Resistenz bei *H. contortus* wird von ANTONOPOULOS et al. (2022) anhand der bisherigen Literatur in drei mutmaßliche Mechanismen unterteilt: 1. Expression verkürzter Transkripte von *acr-8* und *unc-63* (als *acr-8b* bzw. *unc-63b* bezeichnet). 2. Veränderte Expressionsmuster von AChR-Untereinheiten (einschließlich *acr-8* und *unc-63*). 3. Deletion variabler Länge im zweiten Intron des *acr-8*-Gens. Eine mögliche Korrelation von Deletion im Intron 2 und Expression von *acr-8b* wird ebenfalls für möglich gehalten (ANTONOPOULOS et al., 2022). Aktuelle Ergebnisse bei *H. contortus* konnten beweisen, dass die 63-bp-Deletion in *hco-acr-8*, die zuvor als mögliche Resistenzursache diskutiert wurde (SANTOS et al., 2019),

keinen validen Marker zur Identifikation einer Levamisol-Resistenz darstellt (BALTRUŠIS et al., 2021). Längere Deletionsvarianten im *acr-8* Gen schienen ebenfalls ohne Einfluss zu sein (DOYLE et al., 2022). Die Entdeckung einer Ser168Thr-Variante in *acr-8* in der letztgenannten Studie wurde als neuer Ansatz zum Resistenznachweis postuliert. Nachfolgend konnte *acr-8* Ser168Thr positiv mit der Levamisol-Resistenz in Verbindung gebracht werden und sich somit als Resistenzmarker etablieren (ANTONOPOULOS et al., 2022). Versuche bei resistenten *T. circumcincta* zeigten eine homologe, aber nicht synonyme Variante bei Ser140Thr (DOYLE et al., 2022). Dennoch bleibt anzunehmen, dass Levamisol-Resistenz multigenen Ursprungs ist (ANTONOPOULOS et al., 2022).

2.3. Makrozyklische Laktone

Die Wirkung von Ivermectin beruht bei *Caenorhabditis elegans* auf einer irreversiblen Bindung an einen Glutamat-gesteuerten Chloridionenkanalrezeptor (GluClR). Diese Rezeptoren befinden sich in den Muskeln und Neuronen der Nematoden (CULLY et al., 1994). Die dadurch aktivierten Kanäle öffnen sich langsam und im Wesentlichen irreversibel, was zu einer Hyperpolarisation oder Depolarisation und so vor allem zu einer Lähmung in der Bewegung und der Pumpvorgänge des Pharynx führt (WOLSTENHOLME & ROGERS, 2005). Für Moxidectin als Vertreter der Milbemycine konnte dessen Wirkung bei *H. contortus* analog zu Ivermectin an derselben Rezeptorstelle am GluClR bestätigt werden. Unterschiede wurden allerdings in ihrer Interaktion mit dem Liganden (Glutamat) am Rezeptor nachgewiesen (FORRESTER et al., 2002). Im Detail ist der Wirkungsmechanismus von makrozyklischen Laktone noch nicht geklärt, sodass mögliche Unterschiede in der Affinität für die verschiedenen GluClR in einer Nematodenart oder die Affinität zwischen homologen Kanälen verschiedener Nematodenarten eine mögliche unterschiedliche Wirkung der Produkte erklären könnten (PRICHARD & GEARY, 2019). Hinsichtlich Resistenzmechanismen wurde bei Ivermectin- und Moxidectin-resistenten *H. contortus* eine Veränderung der Allelhäufigkeiten in der GluCl α -Untereinheit diagnostiziert (BLACKHALL et al., 1998). KOTZE et al. (2014) kamen nach Auswertung umfangreicher Forschungsarbeiten in Bezug auf Resistenzmechanismen zu dem Ergebnis, dass noch keine Resistenzmarker für Feldisolate zur Verfügung stehen. Eine Mutation im Gen der GluCl α -3 Untereinheit (L256F) bei *H. contortus* oder das Fehlen bzw. Vorhandensein eines Glycinrestes (M3-Gly) in GluClRs erwiesen sich nicht als

geeignete Marker. Auch Polymorphismen auf GluClR oder GABA-Rezeptoren konnten bisher keinen möglichen Resistenzmechanismus aufzeigen (KOTZE et al., 2014). Die Bedeutung von P-Glykoproteinen, die für viele zelluläre Prozesse inkl. den Transport von Substanzen durch die Zellmembran beteiligt sind, wurden in zahlreichen Studien mit einer Resistenz in Verbindung gebracht (LESPINE et al., 2012). Dabei konnte aber kein endgültiger Mechanismus zur Erklärung der jeweiligen Feldresistenz identifiziert werden (KOTZE & PRICHARD, 2016). Jüngste Studien analysierten nach genetischer Kreuzung eines resistenten und eines anfälligen Referenzisolats von *H. contortus* die Genexpression im Zusammenhang mit Ivermectin-Resistenz und kamen dabei auf neue Erkenntnisse. Es wurde eine Hochregulierung des Gens *cky-1* im Haupt-QTL (quantitative trait locus) für Ivermectin-Resistenz auf Chromosom V bei resistenten Würmern beobachtet (DOYLE et al., 2022; LAING et al., 2022). Es wird angenommen, dass *cky-1* im Pharynx der Helminthen exprimiert wird und analog zum Mechanismus bei den Säugetieren der Kontrolle der Nervenfunktion sowie dem Schutz der Nerven vor Schäden dient (LAING et al., 2022). Eine genetische Variation der GluClR als Resistenzursache konnte nicht festgestellt werden (DOYLE et al., 2022). Weitere Studien sind nötig, um die Auswirkung von *cky-1* auf nachgeschaltete Transkriptionsreaktionen zu verstehen (DOYLE et al., 2022).

2.4. Amino-Acetonitrilderivate (Monepantel)

KAMINSKY et al. (2008) konnte Mutationen in nikotinergen Acetylcholinrezeptor (nAChR)-Genen der *deg-3*-Unterfamilie bei Amino-Acetonitrilderivat (AAD)-resistenten *C. elegans* und *H. contortus* diagnostizieren. Weitere Untersuchungen bei *H. contortus* bestätigten Wirksamkeitsverluste bei ADD, insbesondere durch Mutationen im Gen Monepantel-1 (*hco-mptl-1*) und anderer nAChR-Untereinheiten der *deg-3*-Unterfamilie (RUFENER et al., 2009). Aufbauend auf diesen Resistenzstudien konnte so die Wirkung von AADs als Superagonist an *mptl-1*-Rezeptoren des nAChRs erklärt werden (BAUR et al., 2015). Eine Bindung von AAD am Rezeptor verursacht eine irreversible Kanalöffnung und einen Natrium- und Kaliumionenfluss (BAUR et al., 2015). Dies führt zu einer Hyperkontraktion der Körperwandmuskeln der Nematoden, Lähmungen, spastischen Kontraktionen des vorderen Abschnitts des Pharynx und schließlich zum Tod (KAMINSKY et al., 2008). Zahlreiche Mutationen im *Hco-mptl-1*-Gen eines aus dem Feld stammenden resistenten *H. contortus* Isolats weisen darauf hin,

dass Veränderungen am Monepantel-Rezeptor für die Resistenz gegen dieses Medikament verantwortlich sind (BAGNALL et al., 2017). Die am häufigsten festgestellte Mutation in dieser Studie war die Retention von Intron 15, was zu einem vorzeitigen Stoppcodon nach Exon 15 und einem verkürzten Protein führte (BAGNALL et al., 2017). Eine Studie bei *T. circumcincta* assoziierte ebenfalls Tc-mptl-1 als Mechanismus der Monepantel-Resistenz in dieser Nematodenart und stellte zugleich eine Verringerung der Allele an diesem Locus als sogenannte reinigende Selektion bei resistenten, im Vergleich zu anfälligen Isolaten fest (TURNBULL et al., 2019). NICIURA et al. (2019) fanden Deletionen in einer Region von Exon 11 des mptl-1-Gens, die die Transmembrandomäne 2 (TMD2) des mptl-1-Proteins kodiert als mögliche Ursache für eine Monepantel-Resistenz. In einer vor kurzem erschienenen Publikation derselben Arbeitsgruppe wurden diese Erkenntnisse gestützt, indem eine 6-bp-Deletion und eine 3-bp-Insertion auf Exon 11 des mptl-1-Gens bei resistenten *H. contortus* Isolaten nachgewiesen werden konnten (NICIURA et al., 2022). Folglich könnten diese Mutationen zu Aminosäureänderungen in der Transmembrandomäne 2 (TMD2) des mptl-1-Proteins führen und eine mögliche Monepantel-Resistenz erklären (NICIURA et al., 2022).

2.5. Salicylsäureanilide (Closantel)

Salicylanilide gehören zu den Protonen-Ionophoren (MARTIN, 1997). Closantel wird in hohem Maße (> 99 %) an Plasmaproteine gebunden (MOHAMMED-ALI & BOGAN, 1987). Als Wirkungsmechanismus wird die selektive Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung in den Mitochondrien des Parasiten angenommen (MARTIN, 1997). Die Wirkungsweise dieser Anthelminthika erklärt sich durch die selektive Aufnahme dieser Wirkstoffe durch die blutsaugenden Parasiten aufgrund des hohen Grads an Plasmaproteinbindung (MARTIN, 1997). Versuche zeigten eine Interaktion von Closantel mit P-Glykoprotein (DUPUY et al., 2010). Anhand eines Closantel-resistenten und eines anfälligen *H. contortus* Isolates wurde die Aufnahme sowie der Metabolismus dieses Medikaments untersucht (ROTHWELL & SANGSTER, 1997). Weder resistente noch anfällige Isolate schienen Closantel zu verstoffwechseln. In resistenten Nematoden konnte allerdings weniger radioaktiv markiertes Closantel nachgewiesen werden als in der anfälligen Spezies. Dies ließ die Autor/innen über Resistenzmechanismen wie verringerte Aufnahme, fehlende Dissoziation des Arzneimittel-Albumin-Komplexes im Darm oder einen

verstärkten Efflux (Ausstrom) des Medikaments aus den resistenten Würmern spekulieren (ROTHWELL & SANGSTER, 1997). Veränderungen des Closantel-Rezeptors oder -Transporters scheinen keine Resistenzursache zu sein (ROTHWELL et al., 2000). Die Suche nach Polymorphismen in P-Glykoprotein-Genen im Zusammenhang mit der Resistenz blieb erfolglos, kann aber letztlich nicht ausgeschlossen werden (KWA et al., 1998; SANGSTER et al., 1999).

2.6. Spiroindole (Derquantel)

2-Desoxoparaherquamide A (Derquantel) ist ein halbsynthetisches nematozides Arzneimittel, das an nikotinerge Acetylcholinrezeptoren (nAChR) bindet und als Antagonist von Acetylcholin wirkt (LEE et al., 2002). In Folge kommt es zu einer Blockade der cholinergen neuromuskulären Übertragung und zu einer schlaffen Lähmung der Nematoden (LEE et al., 2002). Derquantel fungiert als Kationenkanalblocker und blockiert die durch Acetylcholin und andere Nikotinagonisten induzierte Depolarisation und Kontraktion (ZINSER et al., 2002). Weitere Beobachtungen bei *Ascaris suum* und *H. contortus* heben die Bedeutung der verschiedenen nAChR-Subtypen und Rezeptoraffinitäten für den Wirkungsmechanismus hervor (ZINSER et al., 2002). QIAN et al. (2006) beschreiben drei Typen von nAChR (N-Subtyp, L-Subtyp, B-Subtyp) und verdeutlichen die unterschiedliche Selektivität der cholinergen Anthelminthika zwischen den Subtypen, wobei Derquantel vorzugsweise den B-Subtyp von nAChR antagonisierte. Eine mögliche zusätzliche Wirkung dieses Produkts auf GABA-Rezeptoren und GluCl_s wurde nicht registriert (PUTTACHARY et al., 2013).

3. Diagnostische Verfahren zum Nachweis von Resistenzen

Diagnostische Tests zum Nachweis einer Anthelminthika-Resistenz können in drei Kategorien eingeteilt werden (KOTZE et al., 2020). In-vivo-Tests basieren im Allgemeinen auf der indirekten Messung der Parasitenbelastung vor und nach der Arzneimittelbehandlung. In-vitro-Tests bewerten die Empfindlichkeit von Wurmeiern, Larven oder ausgewachsenen Würmern gegenüber einer Arzneimittelexposition in Labortests. Molekularbiologische Tests können Nukleinsäuremoleküle (DNA oder RNA) nachweisen und so genetische Unterschiede zwischen anfälligen und resistenten Populationen feststellen (KOTZE et al., 2020).

3.1. In vivo Diagnostik

3.1.1. Eizahlreduktionstest

Eine Richtlinie zur Durchführung des Eizahlreduktionstests (englisch: faecal egg count reduction test, FECRT) wurde von der World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) im Jahr 1992 beschrieben (COLES et al., 1992) und 2006 überarbeitet (COLES et al., 2006). Ergänzende Informationen liefern die vor kurzem herausgegebenen tierartübergreifenden Allgemeinen Leitlinien zur Bewertung der Wirksamkeit von Anthelminthika (GEURDEN et al., 2022) sowie die Empfehlungen von KAPLAN (2020). Die Evaluierung des FECRTs durch verschiedene Studien zeigte auch Schwächen in der diagnostischen Leistung dieses Tests (LEVECKE et al., 2012b; CALVETE & URIARTE, 2013; NIELSEN, 2021). Ein Vergleich unterschiedlicher Methoden der Eizahlbestimmung lieferte die genauesten Ergebnisse für FLOTAC, und weniger genaue für Cornell-Wisconsin und McMaster-Methoden (LEVECKE et al., 2012a). Störfaktoren auf Wirts-, Parasiten-, und technischer Ebene beeinflussen zusätzlich das Ergebnis des FECRT und müssen unbedingt berücksichtigt werden (MORGAN et al., 2022). Eine Neufassung der WAAVP-Richtlinien zur Bewertung der anthelminthischen Wirksamkeit bei Wiederkäuern befindet sich in Bearbeitung und wurde von verschiedenen Autor/innen bereits angekündigt (GEURDEN et al., 2022; DENWOOD et al., 2023), ist bis dato jedoch noch nicht veröffentlicht. Die vor kurzem von DENWOOD et al. (2023) vorgestellte Methode zur Berechnung der Stichprobengröße bildet die Grundlage der in den kommenden WAAVP-Leitlinien angegebenen Empfehlung zum Stichprobenumfang für die Diagnose von Anthelminthika-Resistenzen bei Wiederkäuern, Pferden und Schweinen. Aktuelle Empfehlungen zur Durchführung eines FECRT bei Rindern, Schafen und Ziegen publizierte KAPLAN (2020). Diese dürften laut CHARLIER et al. (2022) mit den zu erwartenden neuen WAAVP-Leitlinien, die derzeit in Vorbereitung sind, übereinstimmen. Trotz seiner Einschränkungen stellt der FECRT das primäre diagnostische Instrument zum Nachweis von Anthelminthika-Resistenzen auf Betriebsebene dar (DENWOOD et al., 2023). Der FECRT ermöglicht eine Bewertung der Resistenzsituation bei Wiederkäuern, Pferden und Schweinen für alle Anthelminthika bei allen Arten von Nematoden, bei denen Eier im Kot ausgeschieden werden (COLES et al., 1992). Nach den bisherigen WAAVP-Richtlinien basiert die Berechnung der fäkalen Eizahlreduktion (faecal egg count

reduction, FECR) auf der Anzahl der Eier pro Gramm Kot (faecal egg count, FEC) vor und nach einer anthelmintischen Behandlung von 15 Einzeltieren sowie einer unbehandelten Kontrollgruppe der gleichen Größe (COLES et al., 1992). Der Zeitpunkt der Entnahme der Kontrollkotproben richtet sich nach dem verwendeten Medikament und sollte sieben bis 21 Tage nach einer Behandlung erfolgen (KAPLAN, 2020; CHARLIER et al., 2022). Eine Arzneimittel-Resistenz liegt dann vor, wenn die prozentuale FECR weniger als 95 % und das untere 95 % Konfidenzintervall weniger als 90 % beträgt (COLES et al., 1992; COLES et al., 2006). Einen Schritt in Richtung Zeit- und zugleich Kosteneinsparung stellen neue Ansätze des FECRTs aus zusammengesetzten / gepoolten Proben dar (RINALDI et al., 2014; KENYON et al., 2016). RINALDI et al. (2014) konnten bei Schafen in Süditalien feststellen, dass die FEC der gepoolten Proben ($n = 5$, $n = 10$, $n = 20$) stark mit den mittleren FEC der Einzelproben korrelierten. Ähnliche Ergebnisse ohne signifikanten Unterschied zwischen der Eizahlreduktion basierend auf Einzelproben und zusammengesetzten Proben dieser Tierart wurden auch von anderen Autor/innen berichtet (MORGAN et al., 2005; KENYON et al., 2016). Bei der Untersuchung von Rindern konnten GEORGE et al. (2017) und RINALDI et al. (2019) die vorherigen Studienergebnisse zu den Schafen stützen. GEORGE et al. (2017) geben außerdem eine Einsparung der erforderlichen Eizählungen um 79,2 % in ihrer Studie an. Eine mögliche Interpretation eines FECRT auf der Basis von Poolproben beschreibt KAPLAN (2020) folgendermaßen: Eine Eizahlreduktion von mehr als 95 % wird als „wirksam - kein Anzeichen von Resistenz“ angesehen. FECR-Werte zwischen 90 % und 95 % zeigen „Resistenzverdacht“. Eine Reduktion um 80 % bis 90 % signalisiert „Resistenz ist wahrscheinlich“ und weniger als 80 % „Resistenz ist höchstwahrscheinlich“ (KAPLAN, 2020).

3.2. In vitro Diagnostik

3.2.1. Larvenschlupftest

Der Larvenschlupftest (egg hatch test, EHT) wurde erstmals von LE JAMBRE (1976) mit Thiabendazol zum Nachweis von Benzimidazol-resistenten *H. contortus* und *T. circumcincta* beschrieben. Die Funktionsweise dieses Tests, der sich nur zum Nachweis einer Benzimidazol-Resistenz eignet, beruht auf der Fähigkeit des Thiabendazols, die Embryonalentwicklung und das Schlüpfen von frischen

Nematodeneiern zu hemmen (COLES et al., 1992). Beträgt die erforderliche Dosis Thiabendazol mehr als 0,1 µg/ml, um 50 % der lebensfähigen Eier am Schlüpfen zu hindern, so spricht das für eine Benzimidazol-Resistenz (COLES et al., 1992). Weiter konnte beobachtet werden, dass die Dosis von 0,1 µg/ml Thiabendazol ein Schlüpfen von 99 % der getesteten empfindlichen Isolate von *H. contortus*, *T. circumcincta* und *T. colubriformis* verhinderte (COLES et al., 2006). VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al. (2009b) veröffentlichten ein standardisiertes Arbeitsprotokoll zur Durchführung und Interpretation des Larvenschlupftests, um vergleichbare Daten aus verschiedenen Labors zu erhalten.

3.2.2. Larvenentwicklungstest

Der Larvenentwicklungstest (larval development test, LDT) beruht auf der Überlebens- und Entwicklungsfähigkeit der Larven in unterschiedlichen Konzentrationen von Anthelminthika (FISSIHA & KINDE, 2021). Dieser kann anhand der Verwendung eines flüssigen Mediums oder einer dünnen Schicht aus flüssigem Agar in zwei Gruppen unterteilt werden (KOTZE & PRICHARD, 2016). Der zur letztgenannten Gruppe gehörige Mikroagar-Larvenentwicklungstest wurde in den Richtlinien der WAAVP 2006 zum Nachweis von Benzimidazol- und Levamisol-Resistenz beschrieben (COLES et al., 2006). Weitere Studien diagnostizierten mittels LDT Resistenzen gegen Benzimidazole und Avermectine (POTÂRNICHE et al., 2021) sowie gegen Moxidectin (KAPLAN et al., 2007). Auch Resistenzen gegen Monepantel wurden bereits mit diesem Verfahren festgestellt (RAZA et al., 2016). Über die Nützlichkeit des LDT als diagnostisches Werkzeug zur Vorhersage der in-vivo-Wirksamkeit von Levamisol gegen *H. contortus* und *T. colubriformis* berichteten auch RUFFELL et al. (2018).

3.3. Molekularbiologische Ansätze

Molekularbiologische Tests nutzen die DNA von Helminthen, um genetische Veränderungen in direktem Zusammenhang mit der Arzneimittelresistenz nachzuweisen und können darüber hinaus zur Quantifizierung der Zusammensetzung von Parasitengemeinschaften verwendet werden (KOTZE et al., 2020). Die Benzimidazol-Resistenz ist die auf molekularer Ebene am besten verstandene Resistenz und konnte durch molekulare Tests in mehreren Studien erfolgreich nachgewiesen werden (VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2009a; KOTZE & PRICHARD, 2016; RAMÜNKE et al., 2016; HINNEY et al.,

2020). Unterschiedliche Technologien von der Sequenzierung ganzer Genome bis hin zur gezielten Sequenzierung einzelner Gene stehen zur Resistenzdiagnose zur Verfügung (DOYLE & COTTON, 2019). Methoden, die nur einzelne oder eine kleine Anzahl an Genen nachweisen, eignen sich zur Feinkartierung von Regionen im Genom, sind allerdings nicht gut geeignet neue Variationen im Zusammenhang mit einer Anthelminthika-Resistenz zu entdecken (DOYLE & COTTON, 2019). Durch den Einsatz von Real-time PCR ist es möglich, schnell und zuverlässig SNPs beispielsweise im Zusammenhang mit Benzimidazol-Resistenz zu diagnostizieren (WALSH et al., 2007). Pyrosequenzierung, ein weiterer molekularer Ansatz, lieferte genauso zuverlässige Daten zum Nachweis von Resistenz-assoziierten Allelen wie real-time PCR und eignet sich besser zum Testen mehrerer SNPs (VON SAMSON-HIMMELSTJERNA et al., 2009a). Die Deep Amplicon Sequenzierung stellt einen leistungsstarken Ansatz dar, der eine quantitative Bestimmung der Artenzusammensetzung von Parasitengemeinschaften ermöglicht und zusätzlich Resistenzallele nachweisen kann (AVRAMENKO et al., 2015; AVRAMENKO et al., 2019). Sowohl die Pyrosequenzierung als auch die Deep Amplicon Sequenzierung sind wertvolle Methoden, um die Entwicklung von Resistenzen zu überwachen und Arzneimittelversagen zu bestätigen (MELVILLE et al., 2020). DOYLE und COTTON (2019) geben einen Überblick über die weiteren derzeit verfügbaren molekularbiologischen Ansätze und gehen dabei auch auf ihre Vor- und Nachteile bei der Resistenzdiagnose ein. Es gibt genügend Beweise für die Wirksamkeit von molekularen Tests unter Forschungsbedingungen, so dass sie zu Felddiagnostik kurz-, bis mittelfristig verfügbar sein könnten (KOTZE et al., 2020).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Studienablauf, Teilnahme und Probenakquise

Das Projekt unterteilte sich in zwei Abschnitte, eine erste Kotuntersuchung vor, und je nach parasitologischem Ergebnis, eine Folgeuntersuchung nach im Bestand durchgeführter anthelminthischer Behandlung.

Die Probenakquise für die Erstuntersuchung fand im Zeitraum von September 2019 bis Dezember 2020 statt. Mithilfe umfangreicher Werbemaßnahmen wurden bundesweit Halter/innen kleiner Wiederkäuer auf die kostenlose Studie aufmerksam gemacht. Neben einem Vortrag auf dem Triesdorfer Schafgesundheitstag 2020 wurde mit Artikeln im Deutschen Tierärzteblatt und der landwirtschaftlichen Fachzeitschrift „Schafzucht“ zur Teilnahme motiviert. Außerdem wurde gezielt Kontakt zu ziegenhaltenden Betrieben über den Bundesverband Deutscher Ziegenzüchter e.V. (BDZ) und die Bioverbände aufgenommen. Des Weiteren dienten verschiedene Internetseiten und soziale sowie berufliche Netzwerke zur Bekanntmachung der Studie. Eine zeitgleich durchgeführte Prävalenzstudie zum Parasitenbefall bei kleinen Wiederkäuern in Bayern und Niedersachsen (ALSTEDT et al., 2022) konnte ebenfalls zur Probenakquise genutzt werden. Die Probenentnahme sowie eventuell durchgeführte anthelminthische Behandlungen erfolgten durch die Besitzer/innen oder die Tierärzte/innen vor Ort. Interessenten/innen erhielten nach Kontaktaufnahme mit dem Autor auf dem Postweg ein Probenset bestehend aus drei nummerierten Kotbechern mit Schraubdeckel (Sarstedt, Nümbrecht), ein Paar Einmalhandschuhe (SMS Medipool, Germering), eine Anleitung zur Kotprobenentnahme (Anhang: Abbildung IX-2), einen Informationsflyer (Anhang: Abbildung IX-1), einen Fragebogen (Anhang: Abbildung IX-3; Abbildung IX-4) und ein vorfrankiertes Rücksendetikett (DHL, Bonn). Je Probengefäß musste eine Sammelkotprobe von fünf Tieren derselben Tierart und Haltungsgruppe jeweils aus dem Enddarm oder unmittelbar frisch abgesetzt vom Boden entnommen werden. Mit Schraubdeckel verschlossen, wurden die Kotbecher inklusive ausgefülltem Fragebogen ungekühlt per Post direkt an das Labor der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung (LMU) in Oberschleißheim verschickt. Dort wurden sie nach Ankunft entweder direkt koproskopisch untersucht oder bei 4°C im Kühlschrank (Liebherr, Kirchdorf an der Iller) bis zur Untersuchung gelagert.

Nach abgeschlossener Kotuntersuchung erfolgte die Befundmitteilung telefonisch oder per E-Mail.

Alle Poolproben wurden jeweils separat koproskopisch untersucht (siehe III.3.). Sofern die jeweilige Poolprobe von fünf definierten Einzeltieren oder von Tieren einer spezifischen Alters- oder Managementgruppe entnommen worden war, wurde diese Tiergruppe im Folgenden separat behandelt und ausgewertet. Sofern Teilnehmer/innen zwei oder alle drei Poolproben aus ein- und derselben Managementgruppe entnahmen, wurde für die Teilnahme an der Folgebeprobung und die Berechnung des Behandlungserfolgs nach separater Untersuchung der jeweiligen Probenpools der Mittelwert der Einzeluntersuchungen als Ergebnis dieser Tiergruppen gewertet.

Überschritt die nachgewiesene Eizahl pro Gramm Kot (EpG) einer Tiergruppe den Wert von 200 EpG, wurde den Einsender/innen im Falle einer geplanten anthelminthischen Behandlung eine Folgeuntersuchung der jeweiligen Gruppe(n) zur Überprüfung des Behandlungserfolgs angeboten. Zu diesem Zweck wurde den Teilnehmer/innen ein weiteres Probenset mit einem zusätzlichen Fragebogen inklusive Anleitung zur Kotprobenentnahme (Anhang: Abbildung IX-6; Abbildung IX-5) zugesandt. Rücksendung, Untersuchung und Befundmitteilung erfolgten analog zur Erstbeprobung.

1.1. Teilnahmebedingungen und Probenausschluss

1.1.1. Erstproben

An der Studie konnten sich nur Tierhalter/innen mit mindestens 15 Schafen und / oder 15 Ziegen (älter als drei Monate) in Weidehaltung beteiligen. Ein ganzjähriger Verzicht auf Weidehaltung galt als Ausschlusskriterium, eine Winterstallhaltung mit Sommerweide war hingegen möglich. Beprobt werden konnten alle Altersgruppen einschließlich Lämmer und Kitze. Im Untersuchungszeitraum war die Teilnahme an der Studie (Erst- und Folgeuntersuchung) pro Herde nur einmalig möglich.

Betriebe, die mindestens 15 Schafe und zugleich mindestens 15 Ziegen besaßen, konnten unabhängig von einer gemeinsamen oder getrennten Weidehaltung je Tierart ein Probenset einschicken. Bei größeren Betrieben mit mehreren ganzjährig voneinander getrennt gehaltenen Herden der gleichen Tierart war es außerdem

möglich, mit jeder dieser Einzelherden separat mit einem Probenstet an der Studie teilzunehmen. Diese Probenstets verschiedener Tierarten oder separat gehaltener Einzelherden wurden dann als eigenständige Herden ausgewertet. Erfüllten einsendende Betriebe die Teilnahmevoraussetzungen nicht, wurden sie von der Studie ausgeschlossen.

1.1.2. Folgeproben

Für Tiergruppen mit einem Ergebnis der Erstuntersuchung von > 200 EpG war eine Teilnahme an der Folgeuntersuchung möglich. Entscheidungen bezüglich der Notwendigkeit einer anthelminthischen Behandlung, deren Durchführung und die Wahl des Anthelminthikums oblagen den Tierhalter/innen und ihren betreuenden Tierärztinnen und Tierärzten. Die Tierhalter/innen wurden angewiesen, im Falle einer Folgeuntersuchung korrespondierend zur Erstbeprobung je Sammelprobe jeweils dieselben fünf Tiere bzw., wenn das nicht möglich war, jeweils fünf Tiere derselben Tiergruppe wie bei der Erstuntersuchung zu beproben. Die Anzahl der eingesandten Poolproben für die Folgeuntersuchung variierte aufgrund der Eiausscheidung bei Erstuntersuchung zwischen einer und drei pro Herde. Die Entnahme der Folgeproben war zwischen 10. und 14. Tag nach der Entwurmung vorgesehen. Sofern eine Herde mit zwei bzw. drei Tiergruppen an einer Folgeuntersuchung teilnahm, war es außerdem möglich jede Tiergruppe mit einem anderen Anthelminthikum zu behandeln.

Ausschlusskriterien waren die Beprobung anderer Tiere bzw. Tiergruppen als in der Erstuntersuchung, die Verwendung ausschließlich gegen Cestoden oder Trematoden wirksamer Anthelminthika sowie die Verwendung mehrerer unterschiedlicher Anthelminthika mit Wirkung gegen Nematoden bei Tieren desselben Probenpools. Weiterhin wurden Proben von der Bewertung des Behandlungserfolgs ausgeschlossen, wenn die im Fragebogen angegebene Dosierung einer Unterdosierung des Wirkstoffes für die jeweils behandelte Tierart entsprach (siehe IV.2.2.2.), oder wenn der Abstand zwischen anthelminthischer Behandlung und Entnahme der Folgeprobe < 7 oder > 21 Tage betrug (siehe IV.2.2.1.). Kamen zusätzlich zu nematoziden Präparaten auch Wirkstoffe gegen Cestoden oder Trematoden zum Einsatz, blieben diese Mittel von der Auswertung unbeachtet.

Bezüglich Dosierungsangaben wurde eine Angabe gemäß Packungsbeilage für die

Schafe als korrekt dosiert angenommen. Als unterdosiert wurde eine Verabreichung von weniger Wirkstoff pro kg Körpergewicht als per Packungsbeilage empfohlen definiert. Eine Schaf-Tiergruppe galt als überdosiert bei Verabreichung von mehr als der 1,5-fachen Dosisempfehlung. Für eine korrekte Dosierung der Ziegen musste für Levamisol eine Erhöhung der für Schafe vorgesehenen Wirkstoffmenge pro kg Körpergewicht um 50 % und für die übrigen Anthelminthika um 100 % erfolgen (EMMERICH et al., 2016). Ausgehend von diesen Werten galten die Ziegen bei niedrigerer als der genannten angepassten Dosierung als unterdosiert und bei mehr als 1,5-facher Überschreitung bei dieser angepassten Dosis als überdosiert.

2. Fragebögen

Die Informationen zum Betrieb, den Tieren und Behandlungen wurden anhand von Fragebögen erfasst. Dazu diente ein Exemplar der ersten Untersuchung und ein weiteres der Erfassung relevanter Daten für die Folgeuntersuchung (Anhang: Abbildung IX-3; Abbildung IX-4; Abbildung IX-6). Fehlende oder unklare Angaben wurden telefonisch oder per E-Mail geklärt. War das nicht möglich, wurde der Frage die Antwort „keine Angabe“ zugeordnet. Eine Überprüfung der korrekten Probenentnahme und des richtigen Ausfüllens des Fragebogens war nicht möglich und musste vorausgesetzt werden.

2.1. Fragebogen 1: vor anthelminthischer Behandlung

Neben Informationen zum Betriebssitz wurden Angaben zur Herdengröße (Anzahl gehaltener Muttertiere), Rasse, Nutzungsrichtung, Weide und zur letzten Entwurmung erfragt. Zudem diente der Fragebogen der Erfassung der beprobten Tiere / Tiergruppen. Den vornummerierten Kotbechern 1, 2 und 3 konnte durch ankreuzen „Muttertiere“, „Böcke“, „Lämmer / Kitze“ zugeordnet oder eine eigene Bezeichnung ergänzt werden. Bezüglich einer zuletzt im Bestand durchgeführten Behandlung wurden die Informationen zum Zeitpunkt (zeitlicher Abstand zur Einsendung) sowie zum verwendeten Anthelminthikum erhoben.

2.2. Fragebogen 2: nach anthelminthischer Behandlung

Der Fragebogen zur Zweiteinsendung diente wiederum der Probenidentifikation / Zuordnung zu Tiergruppen. Zudem wurden Daten bezüglich Datums der Behandlung, Datums der Beprobung, verwendetem Anthelminthikum,

Applikationsart, Dosierung und eines eventuell bestehenden Verdachts auf eine im Betrieb vorhandene Unwirksamkeit gegen ein oder mehrere in der Vergangenheit verwendete Entwurmungsmittel erhoben. Es musste sich hierbei um keine wissenschaftlich nachgewiesene Resistenz handeln, auch subjektive Einschätzungen waren möglich.

3. Parasitologische Untersuchungsmethoden

Probenuntersuchung

Die Untersuchungen fanden in den Laborräumen der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung am Standort Sonnenstr. 16 und St.-Hubertus-Str. 12 in Oberschleißheim statt. Aus technischen Gründen wurde im Zeitraum von September bis November 2019 die Auszählung der *H. contortus*-Eier nach einer Anfärbung mit Fluorescein-Isothiocyanat (FITC) – markierten Erdnuss-Agglutinin (PNA) in den Räumen des Labor ParaDocs in Ismaning durchgeführt (COLDITZ et al., 2002). Alle Kosten für Material, Post und Werbemaßnahmen übernahm die Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung in Oberschleißheim.

Aus allen Sammelproben der Erst- und Folgeuntersuchungen wurde die Eizahl der Trichostrongylideneier quantitativ mittels modifiziertem McMaster-Verfahren mit einer Sensitivität von 33,3 EpG bestimmt (BECKER et al., 2016). Das Vorkommen anderer Parasiten wie *Nematodirus* spp. *Moniezia* spp. und *Eimeria* spp. wurde nur bei den Erstproben qualitativ miterfasst (nachgewiesen / nicht nachgewiesen). Im zweiten Untersuchungsschritt wurde mittels Fluoreszenzfärbung eine Speziesdifferenzierung der *H. contortus*-Eier von den anderen Trichostrongylideneiern durchgeführt. Dazu wurde in Abhängigkeit der Eiausscheidung bei Erstproben ab ≥ 233 EpG und bei Folgeproben bereits bei $\geq 33,3$ EpG, eine Haemonchusanfärbung mit PNA-FITC vorgenommen. Im Fluoreszenzmikroskop fluoreszierte der Umriss der *H. contortus*-Eier in hellem Grün, die Eier der anderen Trichostrongyliden hingegen stellten sich homogen dunkel bzw. schwach orange fluoreszierend dar (Abbildung III-1)(JURASEK et al., 2010). Für die Erstproben wurden je Probe mindestens zehn und maximal 100 Eier unter dem Fluoreszenzmikroskop für eine prozentuale Berechnung des Haemonchusanteils ausgezählt. Bei den Folgeproben wurde aufgrund der teils niedrigen EpG bereits ab einer Eiausscheidung von 33,3 EpG eine Auswertung vorgenommen. Maximal wurden je Probe auch hier 100 Eier ausgezählt.

3.1. Modifiziertes McMaster-Verfahren und Berechnung der Eizahlreduktion

Jede Sammelkotprobe wurde separat mit dem modifiziertem McMaster-Verfahren untersucht (BECKER et al., 2016). Zur Durchführung wurde eine gesättigte NaCl-Lösung benötigt, die vorher hergestellt wurde. Dazu wurde 1 Liter Leitungswasser in einen Erlmeyerkolben (SMS, Medipool, Germering) gefüllt und 359 g Kochsalz (Bad Reichenhaller, Bad Reichenhall) zugegeben. Dieser Ansatz wurde so lange per Hand geschüttelt, bis sich das darin befindliche Salz vollständig aufgelöst hatte und so eine gesättigte NaCl-Lösung mit einem spez. Gewicht von 1,20 entstand. Anschließend wurde diese Flotationslösung in eine Plastikspritze (Carl Roth, Karlsruhe) umgefüllt. Der Sammelkot in den Kotbechern (Sarstedt, Nümbrecht) wurde mit einem Spatel (Carl Roth, Karlsruhe) gründlich homogenisiert. Anschließend wurden 4 g Kot in einen Urinbecher (Sarstedt, Nümbrecht) abgewogen (Kern PCB 1000-2, Kern & Sohn GmbH, Balingen, Deutschland). Nach Zugabe von 10 – 20 ml gesättigter NaCl-Lösung und kräftigem Umrühren entstand eine Kot-Flotationslösung-Suspension. Diese wurde über ein Teesieb (Westmark Teesieb/Kleines Haushaltssieb, Spezial, 8 cm, 12872270, Modellnummer 4004094128776, Westmark, Deutschland) in einen anderen Urinbecher überführt und mit gesättigter NaCl durchspült, bis 60 ml McMaster-Ansatz und abgesiebtes Festmaterial übrigblieben. Das Festmaterial wurde entsorgt, die Suspension mit einem Deckel verschlossen und am Vortexer (Mix-8, Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, West Deutschland) homogenisiert. Anschließend wurde mit einer 5 ml Pipette (VWR, Pennsylvania, USA) die Flüssigkeit dieses McMaster-Ansatzes möglichst ohne Luftblaseneinschlüsse in eine McMaster-Zählkammer (FiBL, Frick, Schweiz) pipettiert. Dieser Vorgang inklusive vortexen wurde zweimal wiederholt, bis alle drei McMaster-Zählkammern befüllt waren. Die Zählkammern mussten dann für drei Minuten ruhen, um ein Flotieren der Parasiteneier zu gewährleisten. Danach wurden die Zählkammern unter dem Mikroskop (Nikon Labophot-2A, Japan) mit 100-facher Vergrößerung durchgemustert. Die Linienflächen der Zählfelder wurden zu 50 % mitgezählt (rechte und untere Linie). Die untere Nachweisgrenze des Verfahrens lag bei 33,3 EpG. Außerdem wurde das Vorkommen von *Nematodirus* spp.-, *Moniezia* spp.-, *Eimeria* spp.-Eiern mit „ja“ oder „nein“ notiert.

Die Berechnung der Eizahl pro Gramm Kot (EpG) für die Trichostrongylideneier einer Sammelkotprobe erfolgte nach Formel 1. Im Anschluss an diese Berechnung wurde die ermittelte Eizahl auf ganze Zahlen gerundet.

Formel 1:

$$\text{Eizahl pro Gramm Kot} = \frac{\text{Summe der Eizahl aus 3 Zählfeldern}}{3} \times 100$$

Die Eizahlreduktion der Tiergruppen errechnete sich für einen Pool von 5 Tieren nach Formel 2, für einen Pool von 10 / 15 Tieren nach Formel 3.

Formel 2:

$$FECR_{5 \text{ Tiere}} (\%) = 1 - \frac{\text{Tiergruppe FolgeUS (Sammelprobe (EpG))}}{\text{Tiergruppe ErstUS (Sammelprobe (EpG))}}$$

Formel 3:

$$FECR_{10/15 \text{ Tiere}} (\%) = 1 - \frac{\text{Tiergruppe FolgeUS (Mittelwert Sammelpr. (\emptyset EpG))}}{\text{Tiergruppe ErstUS (Mittelwert Sammelpr. (\emptyset EpG))}}$$

Die Eizahlreduktion zur Bewertung des Behandlungserfolgs der pro Herde durchgeführten Behandlungen errechnete sich nach Formel 4, sofern je Herde mehrere Tiergruppen dasselbe Anthelminthikum erhielten. Wurde für eine Herde nur eine Tiergruppe zur Folgeuntersuchung beprobt oder unterschiedliche Anthelminthika pro Tiergruppe und Herde verwendet, erfolgte die Berechnung nach Formel 2, bzw. Formel 3.

Formel 4:

$$FECR_{\text{Herde}} (\%) = 1 - \frac{\text{Herde FolgeUS (Mittelwert der Tiergruppen. (\emptyset EpG))}}{\text{Herde ErstUS (Mittelwert der Tiergruppen. (\emptyset EpG))}}$$

FolgeUS: Folgeuntersuchung

ErstUS: Erstuntersuchung

3.2. Anfärbung der *Haemonchus* Eier mit PNA-FITC Lösung

Zur Bestimmung der *H. contortus*-Eier wurde eine PNA-FITC-Lösung benötigt, die vom Personal des Labors der Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung in Oberschleißheim hergestellt wurde. Dazu wurden 1 mg PNA-FITC (Sigma_Aldrich, Missouri, USA) mit 1 ml PBS resuspendiert und in 199 ml PBS verdünnt, sodass eine 0,5%ige PNA-FITC-Lösung (Durchführung nach SOP „VK 10.1. PNA-FITC Färbung von *H. contortus* Eiern“, Labor ParaDocs, Ismaning) entstand. Diese wurde in braune, lichtgeschützte

Eppendorfgefäße (Carl Roth, Karlsruhe) abgefüllt und bis zum Gebrauch im Kühlschrank (Liebherr, Kirchdorf an der Iller) bei 4 °C gelagert. Die Lösung des McMaster-Ansatzes wurde nach Abschluss der McMaster-Untersuchung nochmals auf dem Vortexer (Mix-8, Dr. Bruno Lange GmbH, Berlin, West Germany) homogenisiert und mit der Pipette in ein Zentrifugenglas (Carl Roth, Karlsruhe) mit 13 ml Fassungsvermögen überführt, bis sich durch die Oberflächenspannung eine Kuppel ausbildete. Dann wurde ein Deckglas (18 mm x 18 mm, SMS Medipool, Germering) möglichst ohne Lufteinschlüsse auf den Reagenzglasrand gelegt. Das Reagenzglas samt Deckglas wurde in der Zentrifuge (Rotofix 32 A, Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Deutschland) für fünf Minuten bei 2000 U/min ($g = 1000$) zentrifugiert. Im nächsten Schritt wurde das Deckglas abgenommen und das anhaftende Material mit einer 2 ml Pipette (VWR, Pennsylvania, USA) und Leitungswasser in ein 2 ml Eppendorfgefäß (Carl Roth, Karlsruhe) abgespült. Dieses wurde in einer Eppendorf-Zentrifuge (Biofuge pico, Heraeus Instruments, Kendro Laboratory Products, Osterode, Deutschland) nochmals bei 3900 U/min ($g = 1300$) für drei Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde anschließend verworfen, sodass ein Bodensatz übrigblieb. Hier wurde der Arbeitsablauf unterbrochen und das Probenmaterial im Kühlschrank gelagert. Die weiteren Arbeitsschritte wurden dann für das gesamte Probenmaterial von zwei Tagen gesammelt durchgeführt. Mit einer Pipette (Eppendorf Reference 100 μ l, VWR, Pennsylvania, USA) wurden sofort, oder nach eintägiger Lagerung im Kühlschrank in das Eppendorfgefäß 100 μ l PNA-FITC Lösung gegeben und anschließend am Vortexer mit Eppendorf-Aufsatz (IKA Vortex Genius 3, IKA-Werke GmbH, Staufen, Deutschland) für ein Stunde bei Einstellung 2 von 5 geschüttelt. Nach einer weiteren Stunde Inkubation ohne Schütteln wurde das Eppendorfgefäß bei 3900 U/min ($g = 1300$) für zwei Minuten zentrifugiert. Vom jetzt entstandenen Sediment wurden mit einer Pipette (Eppendorf Reference 10 μ l, VWR, Pennsylvania, USA) 10 μ l auf einen Objektträger (SMS, Medipool, Germering) pipettiert. Dann wurde ein kleiner Tropfen eines Eindeckmediums (Fluorescent Mounting Media, Darmstadt, Deutschland) hinzugegeben und es wurde mit einem Deckgläschen (18 mm x 18 mm, SMS Medipool, Germering) abgedeckt. Anschließend wurde der Bereich des ganzen Deckgläschens bei 200-facher Vergrößerung unter dem Fluoreszenzmikroskop (Leitz Aristoplan, Leica, Wetzlar, Deutschland (Standort Oberschleißheim) bzw. Leitz Laborlux K, Ernst Leitz Wetzlar GmbH, Deutschland (Standort Ismaning)) bei 495 nm durchgemustert und die grün fluoreszierenden *H.*

contortus-Eier von den übrigen Trichostrongylideneiern unterschieden und separat ausgezählt. Bei den Folgeproben kam es aufgrund der niedrigen EpG öfter vor, dass unter dem Fluoreszenzmikroskop nur eine sehr geringe Anzahl Eier gefunden werden konnten. Dann wurde ein weiterer Objektträger mit dem restlichen Sediment im Eppendorfgefäß zur Untersuchung vorbereitet und das gesamte Sediment untersucht.

Die Berechnung des prozentualen Anteils von *H. contortus*-Eiern an der Gesamtheit der ausgezählten MDS-Eier erfolgte nach Formel 5. Bei Zusammenführung mehrerer Sammelproben zu Tiergruppen oder durchgeführten Behandlungen berechnete sich der prozentuale Haemonchusanteil als Mittelwert aus den Einzelproben.

Formel 5:

$$H. contortus (\%) = \frac{\text{Anzahl Eier Haemonchus pos.}}{\text{Summe Eier Haemonchus pos. + Haemonchus neg.}}$$

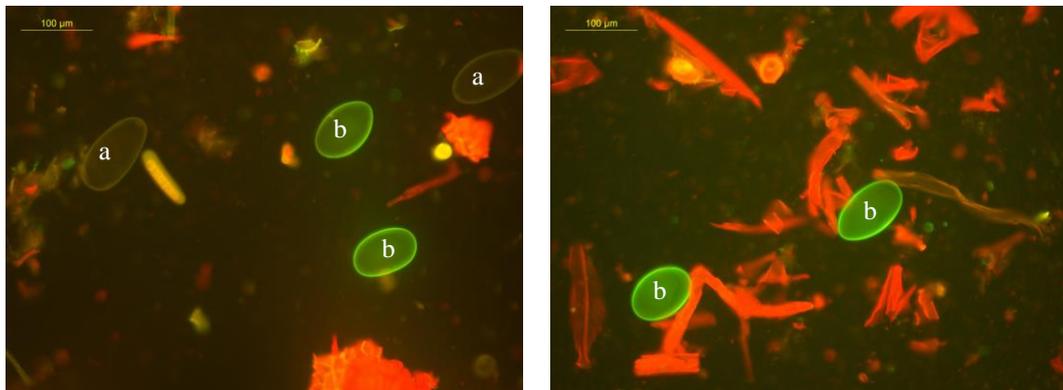


Abbildung III-1: (b): Eier von *Haemonchus contortus* (grün fluoreszierend); (a): Eier anderer Trichostrongylidengattungen (dunkel – nicht fluoreszierend). Foto: Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung, LMU München

4. Statistische Auswertungen

Vor der statistischen Auswertung erfolgte eine Bereinigung und Kategorisierung der Daten in folgender Form: Die Alterskategorie „Unbekannt“ wurde von den statistischen Analysen des Alters ausgeschlossen. Die Haltungformen wurden für die weitere Auswertung kategorisiert, indem ähnliche Weideformen zusammengefasst wurden in die Kategorien „Hütehaltung“ (standortgebundene Hütehaltung, Wanderschafhaltung), „Wechselweide“ (Umtriebsweide,

Portionsweide), „Standweide“ und „Kombiweide“ (Kombination verschiedener Weidekategorien).

Da für die Erstproben je Betrieb in der Regel drei Sammelproben untersucht wurden, und diese häufig aus verschiedenen Tier- oder Altersgruppen entstammten, erfolgten die statistischen Analysen der Erstuntersuchungen auf der Basis der jeweiligen Sammelproben unter Berücksichtigung der jeweiligen Herde als Zufallseffekt („random effect“) in den statistischen Modellen, um den wiederholten Messungen pro Herde Rechnung zu tragen.

Aufgrund der stark variierenden Probenzahl je Herde in den Folgeuntersuchungen war eine Einbeziehung des Herdeneffekts in die statistischen Modelle für diese Auswertungen nicht möglich. Vor der statistischen Untersuchung in Bezug auf die Wirksamkeit der durchgeführten Behandlungen wurde daher, sofern mehr als eine Tiergruppe im Betrieb mit demselben Anthelminthikum behandelt wurde, zunächst das arithmetische Mittel der Eizahlreduktion und des Haemonchusanteils für diese Behandlungen gebildet. Jedes angewandte Anthelminthikum für die jeweiligen Behandlungen wurde daher je Betrieb nur einmal berücksichtigt, um eine unverzerrte Aussage über die Wirksamkeit der durchgeführten Behandlungen auf Herdenebene treffen zu können. Kamen mehrere Anthelminthika unterschiedlicher Wirkstoffklassen pro Herde zum Einsatz, dann wurde jedes Produkt separat als Behandlung gewertet. Die Anzahl der durchgeführten Behandlungen der Herden übersteigt daher die Zahl der Herden. Die Folgeproben der Schaf- und Ziegenherden wurden gemeinsam als „kleine Wiederkäuer“ ausgewertet, da die geringe Herdenanzahl der Ziegen keine separate statistische Bewertung ermöglichte.

Eine Eizahlreduktion von $\geq 95,0\%$ wurde als „Behandlungserfolg“ bewertet (KAPLAN, 2020). Die Ergebnisse der statistischen Analyse wurden bei $p \leq 0,05$ als signifikant bewertet. Für p -Werte $> 0,05$ und $< 0,1$ war eine statistische Tendenz festzustellen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit Microsoft® Excel® 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) und R-Version 4.0.3 (R Core Team, 2022; (PATIL, 2021)). Die Untersuchungsergebnisse wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung überprüft. Aufgrund nicht normal verteilter Daten wurden

anschließend nichtparametrische Tests angewandt und paarweise post-hoc-Vergleiche durchgeführt. In Tabelle III-1 sind die statistischen Tests und Modelle für die unterschiedlichen Analysen dargestellt.

Tabelle III-1: Statistische Tests und Modelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Untersuchungsparameter 1 und Untersuchungsparameter 2 der Erst- und Folgeproben

Untersuchungsparameter 1:	Untersuchungsparameter 2:	Statistisches Modell
Erstuntersuchung: Auswertung der Sammelpuben		
Eiausscheidung (Schaf / Ziege)	Betriebsdaten: Herdengröße, Alter, Haltungsform, Beweidung mit anderen Tierarten, Letzte Entwurmung vor Probenentnahme, Beprobungszeitpunkt (Jahreszeit / Monat)	Negative binomiale gemischte Regression mit exzessiven Nullen
Prozentualer Anteil von <i>Haemonchus contortus</i> (Schaf / Ziege)	Betriebsdaten (siehe Spalte oberhalb)	Quasibinomiale fraktionale logistische Regression
Eiausscheidung (Schaf / Ziege)	Tierart	Negative binomiale gemischte Regression mit exzessiven Nullen
Prozentualer Anteil von <i>Haemonchus contortus</i> (Schaf / Ziege)	Tierart	Quasibinomiale fraktionale logistische Regression
Folgeuntersuchung: Auswertung der durchgeführten Behandlungen auf Herdenebene		
Behandlungserfolg (Schaf / Ziege)	Tierart	Einfache logistische Regression

Behandlungserfolg beider kleiner Wiederkäuerherden (Schafe + Ziegen gemeinsam)	Verdacht einer Unwirksamkeit eines oder mehrerer Anthelminthika	Einfache logistische Regression
Eizahlreduktion beider kleiner Wiederkäuerherden	Verwendete Anthelminthikaklassen	Kruskal-Wallis-Test und paarweise Post-hoc-Vergleiche mittels Dunn-Test und Holm-Korrektur
Höhe der zu erwartenden Eizahlreduktion beider kleiner Wiederkäuerherden	Verwendete Anthelminthikaklassen	Quasibinomiale fraktionale logistische Regression
Prozentualer Anteil von <i>Haemonchus contortus</i> -Eiern bzw. Eiern anderer MDS-Gattungen zwischen Erst- und Folgeuntersuchung beider kleiner Wiederkäuerherden	verwendete Anthelminthikaklassen	Gepaarte Wilcoxon Tests

IV. ERGEBNISSE

1. Teilnehmende Betriebe und Ergebnisse der Erstuntersuchung vor anthelminthischer Behandlung

1.1. Fragebogen 1 – Betriebsanalyse

1.1.1. Teilnahme und Probencharakterisierung

Insgesamt beteiligten sich 463 Betriebsleiter/innen an der Studie. Dreißig (6,5 %) der teilnehmenden Betriebe nahmen mit mehr als einem Probenstet (d. h. mit mehreren unabhängigen Herden) an der Studie teil. Diese Mehrfacheinsendungen aus separaten Einzelherden desselben Betriebsleiters / derselben Betriebsleiterin sind in Abbildung IV-1 dargestellt. Im Folgenden wurden diese als eigenständige Probenstets (Herden) ausgewertet.

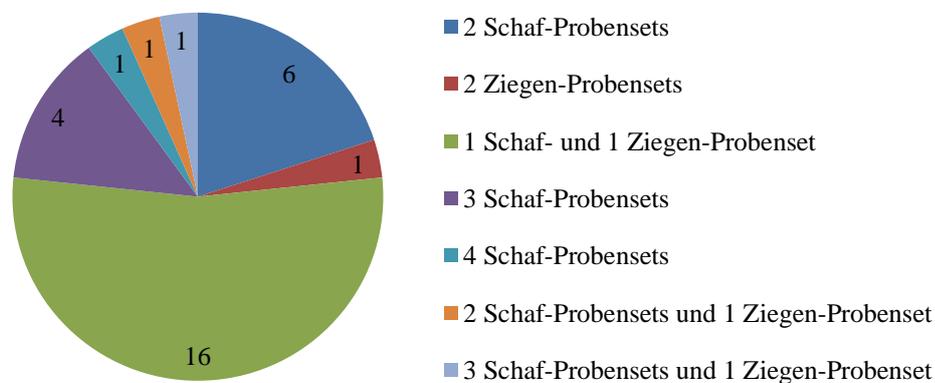


Abbildung IV-1: Anzahl der Betriebe mit Einsendung von mehreren Probenstets / Einzelherden von Schafen und / oder Ziegen zur Erstuntersuchung (n = 30 von insgesamt 463)

Insgesamt konnten somit 502 Herden untersucht und die dazugehörigen Fragebögen ausgewertet werden. Aus 394 Schaf- und 99 Ziegenherden wurden jeweils drei Sammelkotproben á je fünf Tiere eingesandt. Vier Schaf- und zwei Ziegenherden, von denen jeweils nur zwei Sammelkotproben zugesandt wurden, wurden ebenfalls ausgewertet. Dreimal wurden Probenstets aus gemischten Herden eingeschickt, die nicht einheitlich Proben von nur einer Tierart enthielten. Bei zwei Herden wurden zweimal von fünf Schafen und einmal von fünf Ziegen Sammelkotproben entnommen, bei der dritten Herde wurden umgekehrt zweimal Ziegen, einmal Schafe beprobt. Diese sogenannten Mischherden wurden bei den

Ergebnissen zu den Herden separat aufgelistet. Bei den einzelnen Sammelkotproben / Tiergruppen wurden sie entsprechend der jeweiligen Tierart zugeordnet.

Eine Studienteilnahme war bundesweit möglich. Aus 15 der 16 Bundesländer (außer Bremen) wurden zur Erstuntersuchung Proben eingesandt. In Abbildung IV-2 ist grafisch die bundesweite Verteilung der teilnehmenden Herden dargestellt. Die Tierhalter/innen der drei Mischherden hatten ihren Wohnsitz in Bayern, Niedersachsen und Baden-Württemberg.

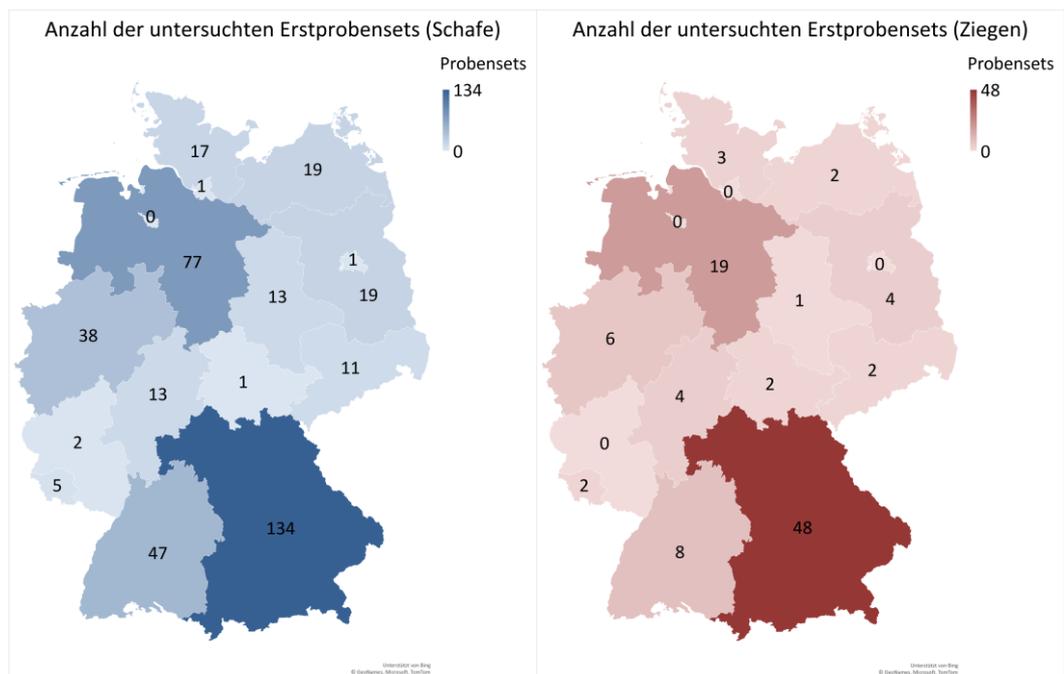


Abbildung IV-2: Herkunft der untersuchten Schaf- und Ziegenherden nach Bundesland - ohne Probensets der drei Mischherden (Schafe: n = 398; Ziegen n = 101)

1.1.2. Herdengröße

Die Herdengröße variierte von fünf gehaltenen Muttertieren bei den Schafen und Ziegen bis hin zu Tierbeständen von 1900 Muttertieren bei den Schafen sowie 400 Muttertieren bei den Ziegen. Ohne Mischherden ergab sich bei den 369 Schafherden, welche ihre Herdengröße angegeben hatten, ein arithmetischer Mittelwert von 164 Muttertieren und ein Median von 45 Tieren. Bei den 94 Ziegenherden, die sich zu diesem Punkt äußerten, betrug das arithmetische Mittel der Bestandsgröße ohne Mischherden 70 Muttertiere mit einem Median von 25 Muttertieren. Nur bei einer der drei Mischherden wurde eine Herdengröße

angegeben: 700 Mutterschafe und 35 Mutterziegen. Die Herdengröße nach der Anzahl der Muttertiere ist in Abbildung IV-3 grafisch dargestellt.

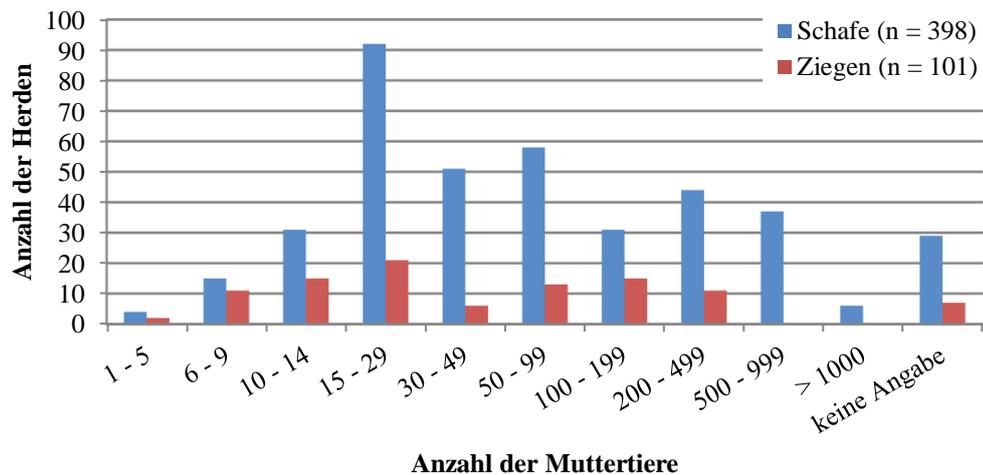


Abbildung IV-3: Herdengröße der untersuchten Schaf- und Ziegenherden, bezogen auf die Anzahl der Muttertiere (ohne Mischherden)

1.1.3. Altersstruktur

Aus den untersuchten 502 Herden wurden 1195 Poolproben von Schafen und 305 Sammelproben von Ziegen untersucht, die jeweils den Altersgruppen „Juvenil“, „Adult“ und „Mix“ zugeteilt wurden. Die meisten Sammelproben stammten von adulten Tieren (Schafe: 61,8 %; Ziegen: 67,2 %). Daneben wurden zu 21,0 % (Schafe) bzw. zu 15,1 % (Ziegen) Poolproben von juvenilen Tieren eingesandt. Der Anteil altersgemischter Proben („Mix“) betrug bei Schafen 9,5 % und bei Ziegen 13,1 %. Bei 7,8 % der Schaf- und 4,6 % der Ziegensammelkotproben wurde keine Angabe zum Alter gemacht. In Abbildung IV-4 ist die Altersverteilung der untersuchten Sammelproben für beide Tierarten grafisch dargestellt.

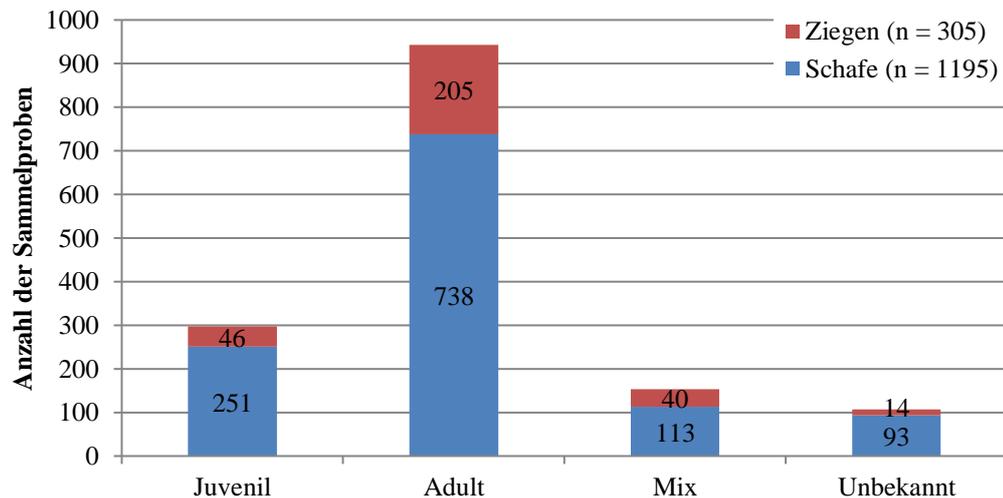


Abbildung IV-4: Altersgruppenverteilung der untersuchten Sammelproben – inklusive Sammelproben der Mischherden; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung

1.1.4. Rassen

Die Angaben zu den Tierrassen beziehen sich auf die einzelnen Sammelproben, da zum Teil verschiedene Rassen je Herde beprobt wurden. Bei den Schafen war die am häufigsten beprobte Rasse das Merinoschaf mit 192 Nennungen, gefolgt von 65 Sammelproben des Schwarzköpfigen Fleischschafes. Platz drei belegte das Ostfriesische Milchschaaf mit 59 Sammelproben.

Proben der Bunten und der Weißen deutschen Edelziege wurden insgesamt 105 Mal eingeschickt. Es folgten die Burenziege mit 42 und die Thüringerwaldziege mit 15 Sammelproben. Eine Auflistung der untersuchten Rassen beider Tierarten findet sich im Anhang (Tabelle IX-1).

1.1.5. Haltung

Nutzungsrichtung

In Abbildung IV-5 ist die Nutzungsrichtung der Schaf- und Ziegenherden dargestellt. Bis auf eine/n Ziegenherdenbesitzer/in machten alle Teilnehmer/innen Angaben bei dieser Abfrage. Mehrfachnennungen waren möglich. Die Hauptnutzung lag bei 68,1 % der Schaf- und 31,0 % der Ziegenherden auf der Fleischerzeugung. Von den befragten Ziegenhalter/innen gaben 54,0 % an, ihre Tiere für die Milcherzeugung zu nutzen. Mit 6,0 % spielte diese Nutzung bei den Schafen eine untergeordnete Rolle. Die Landschaftspflege hatte hingegen bei 43,5 % der Schaf- und 25,0 % der Ziegenherden eine wesentliche Bedeutung. Auch

die Herdbuchzucht war mit 29,9 % bei den Schafen und 34,0 % bei den Ziegen ein wichtiger Aspekt. Mit jeweils rund einem Viertel beteiligten sich bei beiden Tierarten auch Hobbyhalter/innen an der Studie. Vereinzelt wurden von einigen Betriebsleiter/innen weitere, nicht vorgegebene Punkte wie Tierpark und Wollerzeugung auf dem Fragebogen ergänzt. Diese Angaben wurden unter „Sonstiges“ zusammengefasst und erlauben keine Rückschlüsse auf die Gesamtheit der Teilnehmer/innen. Die Tierhalter/innen der drei Mischherden nutzten ihren Bestand zweimal zur Landschaftspflege, einmal zur Fleischerzeugung und einmal für sonstige Zwecke (Tierpark).

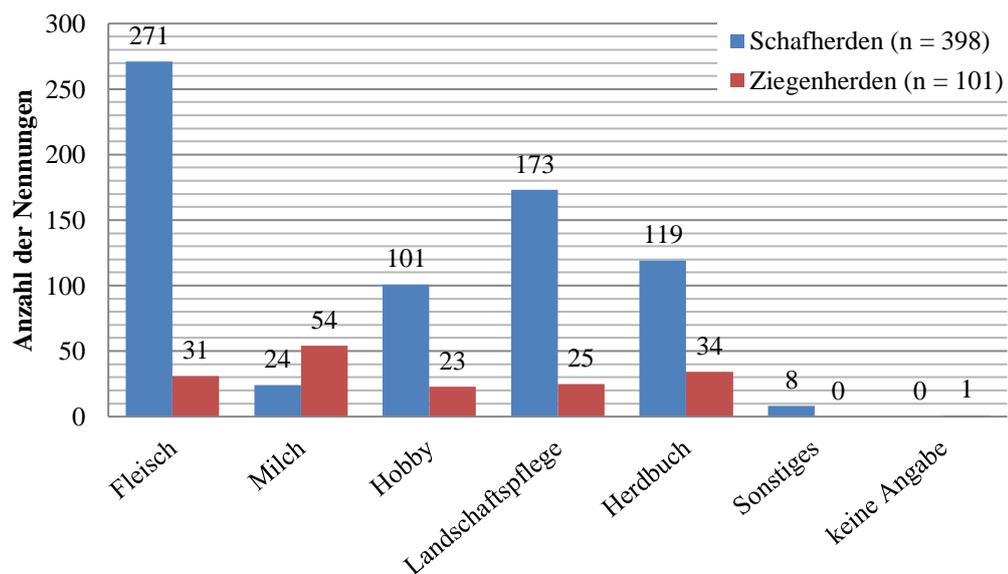


Abbildung IV-5: Nutzungsrichtung der untersuchten Schaf- und Ziegenherden (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Haltungsform

Aufgrund der Teilnahmebedingungen (III.1.1.1.) praktizierten alle teilnehmenden Betriebe zumindest zeitweisen Weidegang. Das am häufigsten angewandte Weidesystem (Mehrfachnennungen möglich) war bei den Schafen die Umtriebsweide bei 63,2 % der Herden. In der Bedeutung folgten die Portionsweide mit 25,1 % und die Standweide mit 22,8 %. Die Formen der Wanderschaf- und der Hütelhaltung wurden von 10,7 % bzw. 11,7 % der Schafhalter/innen praktiziert. Bei den Ziegen war ebenfalls die Umtriebsweide mit 53,6 % die führende Weideform. In 49,5 % der Ziegenbestände wurden Standweiden genutzt. Die Portionsweidehaltung wurde in 22,7 % der Ziegenherden durchgeführt. Wenige Ziegenherden, nur je 3,1 %, nutzten eine Wander- oder standortgebundene

Hütehaltung als Weidesystem. Mit jeweils einer Nennung waren Standweide, Umtriebsweide und standortgebundene Hütehaltung die Haltungsformen der Mischherden. In Abbildung IV-6 sind die unterschiedlichen Weideformen mit Angabe ihrer Häufigkeit bei Schaf- und Ziegenherden dargestellt.

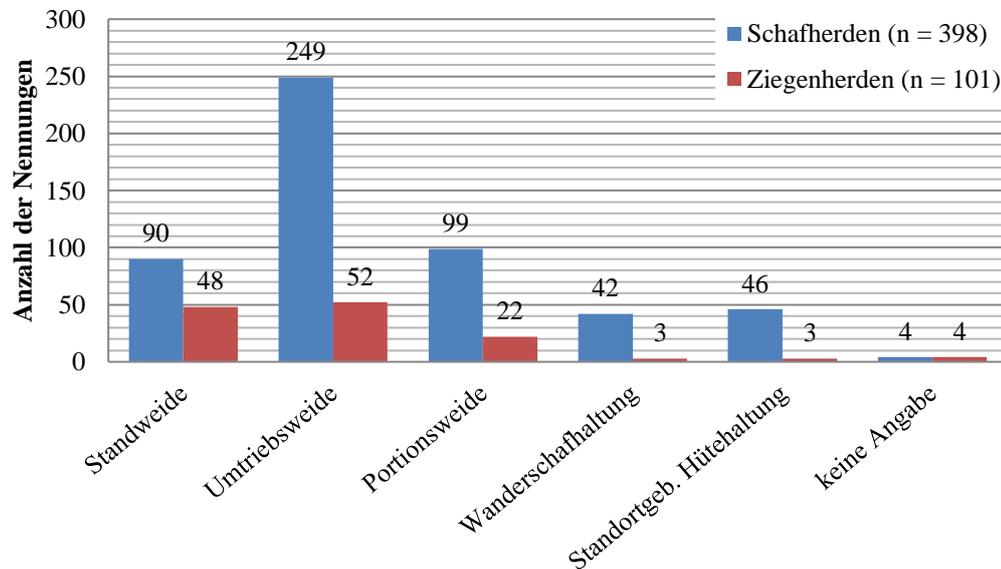


Abbildung IV-6: Weidenutzung der untersuchten Schaf- und Ziegenherden (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Gemeinsame Weidenutzung

Neben den Weideformen wurden Daten zur gemeinsamen Weidehaltung mit anderen Tierarten erhoben. In Abbildung IV-7 sind die Ergebnisse der Schafe, in Abbildung IV-8 die der Ziegen dargestellt. Bei 38 der insgesamt 398 Schafherden wurde die Frage, ob auf dem Betrieb auch Ziegen gehalten werden, mit „ja“ beantwortet. In 29 Fällen wurden die Ziegen mit den Schafen auf derselben Weide gehalten. Bei 21 Schafherden wurden auch von den parallel gehaltenen Ziegen Proben eingesandt. Außer den Ziegen, wurden auf 72 Betrieben mit Schafherden weitere Tierarten gehalten. Bei zehn dieser 72 Herden wurden Schafe und Ziegen plus andere Tierarten auf derselben Weide gehalten.

Die Besitzer/innen von 22 Ziegenherden machten die Angabe, auch Schafe zu halten. Bei 18 Ziegenherden wurde angegeben, auch eine Schafherde für die Studie untersucht zu haben. 16 Mal wurden Schafe und Ziegen auf derselben Weide geführt. Die Weide wurde auf 29 Betrieben mit Ziegenherden neben den Schafen auch noch für andere Tierarten genutzt. Die Kombination Schafe, Ziegen und eine andere Tierart auf derselben Weide wurde bei acht der 29 Herden angegeben.

Zwei große Betriebe mit mehreren separaten Herden (siehe Abbildung IV-1) hatten zusätzlich zu ihrer jeweiligen Ziegenherde je zwei bzw. drei ihrer Schafherden untersuchen lassen. Diese Betriebe gaben dann bei jeder der insgesamt fünf Schaf-Probensets an, auch Ziegen zu halten und diese ebenso untersucht zu haben. Die Angaben in der Abbildung beziehen sich auf die Herden, nicht die Betriebe. Aus diesem Grund kommt es bei der Frage, ob die jeweilige andere Tierart in der Studie auch untersucht wurde, zu einer abweichenden Anzahl bei den Schafen im Vergleich zu den Ziegen.

Die Mischherden sind nicht separat in einer Grafik dargestellt. Aus der Probenaufteilung ergibt sich bereits, dass Schafe und Ziegen gemeinsam gehalten und jeweils Kot beider Tierarten untersucht wurde. Alle Mischherden gaben an, dass beide Tierarten auf derselben Weide ohne weitere Tierarten gehalten wurden.

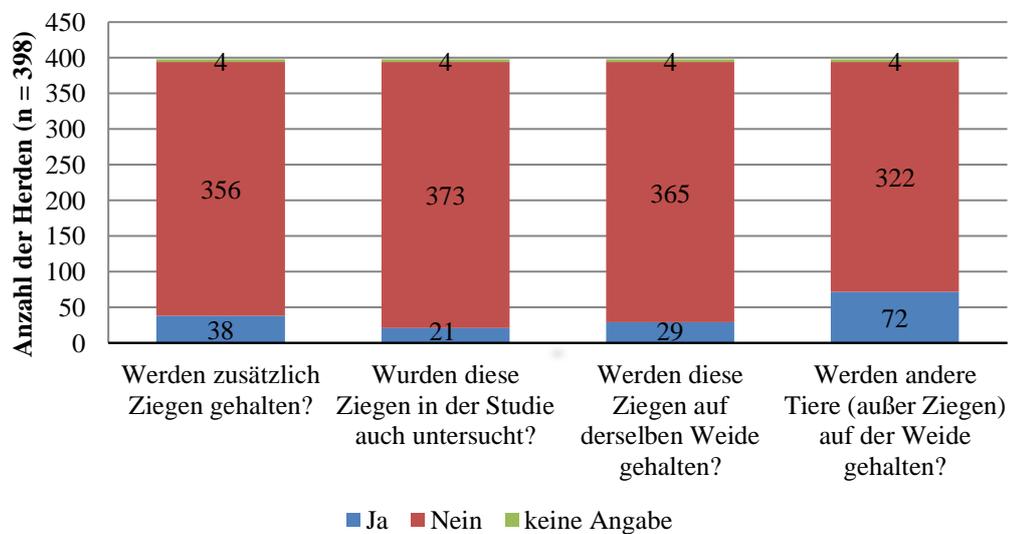


Abbildung IV-7: Anzahl der Schafherden mit Angaben zur gemeinsamen Haltung, Untersuchung und Weidenutzung mit anderen Tierarten (ohne Mischherden)

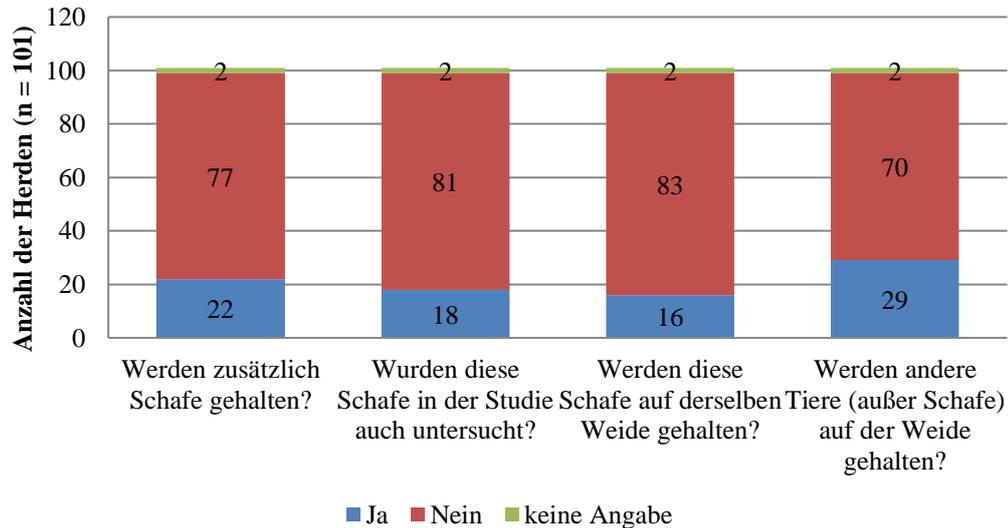


Abbildung IV-8: Anzahl der Ziegenherden mit Angaben zur gemeinsamen Haltung, Untersuchung und Weidenutzung mit anderen Tierarten (ohne Mischherden)

Zu der Fragestellung welche weiteren Tierarten mit auf der Weide gehalten werden, machten die Halter/innen der 72 Schaf- und 29 Ziegenherden folgende Aussagen, die in Tabelle IV-1 dargestellt sind. Mehrfachnennungen waren möglich und wurden separat gezählt.

Tabelle IV-1: Gemeinsame Weidenutzung der Schaf- und Ziegenherden mit anderen Tierarten (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Gemeinsame Weidenutzung mit anderen Tierarten	Anzahl der Nennungen (n = 72 Schafherden)	Anzahl der Nennungen (n = 29 Ziegenherden)
Rind	30	16
Pferd	26	12
Geflügel	24	3
Esel	7	0
Schwein	1	0
Lama	1	0
Hund	1	1
Nennungen Gesamt	90	32

1.1.6. Daten zur letzten anthelminthischen Behandlung

Bei den Angaben zur letzten Entwurmung wurden nur Nematodizide ausgewertet. Folglich wurde im Falle des Kombinationspräparates Moxidectin & Triclabendazol aufgrund des gegen Nematoden wirksamen Bestandteils Moxidectin diese Behandlung mit der Anwendung des Monopräparats Moxidectin zusammengefasst,

da Triclabendazol keine zusätzliche Wirkung auf Nematoden entfaltet (DEPLAZES et al., 2021b). Das Anthelminthikum mit der Wirkstoffkombination Closantel & Mebendazol, welches aus den Wirkstoffgruppen Salicylsäureanilid und Benzimidazol besteht, ist in der Grafik separat aufgeführt. Dieses ist als zugelassenes Kombinationspräparat gesondert zu betrachten, weil Closantel neben einer Wirkung auf *Fasciola hepatica* und *Oestrus ovis* auch gegen *H. contortus* (nicht jedoch andere Magen-Darm-Strongyliden) therapeutisch wirksam ist (ROTHWELL & SANGSTER, 1997; KOTZE & PRICHARD, 2016; DEPLAZES et al., 2021b). Das Kombinationspräparat kann daher auch gegen benzimidazolresistente *H. contortus*-Stämme eingesetzt werden. Einige Tierhalter/innen gaben an, im Bestand zuletzt mehrere Anthelminthika eingesetzt zu haben. Sofern diese unterschiedlichen Wirkstoffgruppen angehörten, wurde jede Nennung separat in der Abbildung IV-9 erfasst. Ob ein- und dieselben Tiere mehrere Wirkstoffe appliziert bekommen hatten, oder verschiedene Tiere oder Gruppen des Bestandes unterschiedlich entwurmt wurden, war im Einzelfall den Angaben nicht immer zu entnehmen; die Anzahl der Nennungen eingesetzter Wirkstoffgruppen übersteigt daher die Zahl der Herden.

Die Tierhalter/innen von 15 Schafherden gaben an, bei der letzten Entwurmung einer oder mehrerer Tiergruppen selektiv nur Einzeltiere behandelt zu haben. Von den Ziegenhalter/innen wurde diese Art der Entwurmung bei zehn Herden angewendet. Bei 21 Schaf- und sieben Ziegenherden wurden die Tiere von einer, zwei oder allen drei Poolproben (à fünf Tiere) noch nie entwurmt. Diese Aussage war häufiger bei Proben von sehr jungen Tieren, die aufgrund ihres Alters bisher noch nicht behandelt wurden.

Von 359 Schaf- und 87 Ziegenherden, bei denen Daten zur letzten Behandlung vorlagen, konnten auf Herdenebene folgende Werte berechnet werden: In 42,1 % dieser Schaf- und 54,0 % dieser Ziegenherden wurde Moxidectin (Wirkstoffgruppe der Milbemycine) zur letzten Entwurmung eingesetzt. Für 18,1 % der Schafherden bzw. 14,9 % der Ziegenherden wurde ein Entwurmungsmittel aus der Wirkstoffgruppe der Benzimidazole angewandt. Bei 12,3 % der Schafherden wurde mit Levamisol einem Vertreter der Wirkstoffgruppe der Imidazothiazole entwurmt, dies war bei den Ziegen nur in zwei Herden (2,3 %) der Fall. Bei den restlichen Schafherden wurden zu 7,0 % Avermectine (Ziegen: 14,9 % der Herden), zu 7,0 % die Wirkstoffkombination aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol (Ziegen: 0 % der

Herden) und zu 5,8 % Monepantel aus der Gruppe der Amino-Acetonitrilderivate (Ziegen: 8,0 % der Herden) verwendet. Mehrere verschiedene Wirkstoffgruppen waren in 7,8 % der Schaf- und 5,7 % der Ziegenherden im Einsatz. Zur Entwurmung kam bei den Mischherden bei zwei Herden ein Benzimidazol und in einer Herde ein Avermectin zur Anwendung. In der Abbildung IV-9 sind die zuletzt angewendeten Wirkstoffgruppen bei den untersuchten Schaf- und Ziegenherden dargestellt, ohne Mischherden.

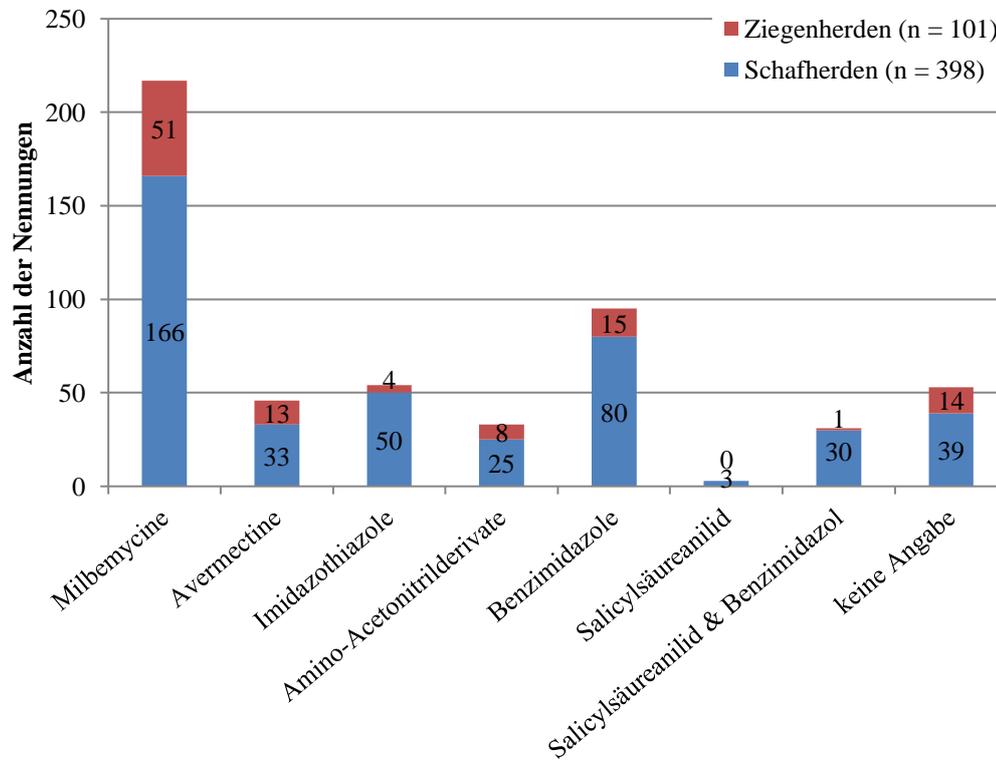


Abbildung IV-9: In den Schaf- und Ziegenherden eingesetzte Anthelminthika (Wirkstoffgruppen) zur letzten Entwurmung vor Studienteilnahme (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Von 55 Schaf- und 14 Ziegenherden fehlten die Angaben zum Zeitpunkt der vorherigen Entwurmung bei mindestens einer Sammelprobe. Häufig wurden auch ungenaue Angaben der Besitzer/innen bei dieser Frage gemacht. Teils wurden nur Jahres- und Monatsangaben notiert, teils nur Jahreszeiten wie Frühjahr, Sommer oder Herbst angegeben. Der zeitliche Abstand zwischen letzter Behandlung und Erstbeprobung konnte daher für viele Tiergruppen nur näherungsweise bestimmt werden. Bei ungenauen Angaben wurde zur Berechnung dann das Datum in der Mitte des jeweiligen angegebenen Zeitraums verwendet, entsprechend der 15. des Monats bei Monatsangaben, oder bei jahreszeitlichen Angaben jeweils die Mitte des entsprechenden Drei-Monats-Zeitraums. Fehlte eine Datumsangabe für die

Erstprobenentnahme, wurde zur Berechnung des Abstandes der letzten Entwurmung zur Erstprobenentnahme das Datum der Laboruntersuchung abzüglich sieben Tage verwendet. Dieser so bestimmte Abstand betrug bei den Sammelproben der Schafe zwischen drei und 1755 Tagen (4,8 Jahre). Die Zeitspanne bei den Ziegen lag zwischen 13 und 3653 Tagen (10,0 Jahre). Das arithmetische Mittel entsprach bei den Sammelproben der Schafe 5,7 Monate, im Median 4,6 Monate. Bei den Ziegensammelkotproben betrug der Abstand im arithmetischen Mittel 7,8 Monate und im Median 4,8 Monate.

1.2. Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung der Erstproben

Der Abstand zwischen Probenentnahme der Erstproben (sofern angegeben) und parasitologischer Untersuchung der Erstproben betrug für die Sammelproben der Schafe im Mittel 7,3 Tage und im Median 7,0 Tage. Für die Ziegen lag er im Mittel bei 6,9 und im Median bei 6,0 Tagen. Die Einschränkungen der Corona-Pandemie erschwerten zeitweise eine rasche Untersuchung im Labor.

Für jede Sammelkotprobe à fünf Tiere wurde eine separate parasitologische Untersuchung durchgeführt. Unter Berücksichtigung der sechs Herden mit nur zwei Sammelkotproben pro Tierart, sowie der drei Mischherden wurden insgesamt 1195 Sammelproben von Schafen und 305 Sammelproben von Ziegen untersucht.

1.2.1. Magen-Darm-Strongyliden

Bei den Schafen konnten bis zu max. 21.933 EpG bei einer adulten Gruppe ausgezählt werden. Die höchste Eizahl bei den Ziegen (9.267 EpG) hatte ebenso eine Poolprobe von adulten Tieren. Der Anteil an Sammelproben von Schafen, in denen keine Magen-Darm-Strongylideneier gefunden werden konnten, lag bei den vier Alterskategorien zwischen 14,2 % (Mix) und 22,6 % (Unbekannt). Bei den Ziegen wurden in 13,2 % (Adult) bis 30,4 % (Juvenil) der untersuchten Sammelproben keine Trichostrongylideneier nachgewiesen. In Tabelle IV-2 befindet sich eine Übersicht zu den Ergebnissen der McMaster-Untersuchung beider Tierarten. Die Abbildung IV-10 zeigt die Ergebnisse der Einzel-EpG der Sammelproben beider Tierarten.

Zur Beurteilung der Eiausscheidung wurde zudem eine Kategorisierung nach STUBBINGS et al. (2020) vorgenommen. Die Einordnung erfolgte in vier Gruppen, < 200 EpG, 200 - 500 EpG, > 500 - 1000 EpG und > 1000 EpG. Die Verteilung der Sammelkotproben auf diese Kategorien in den jeweiligen

Altersgruppen ist in Abbildung IV-11 für die Schafe und in Abbildung IV-12 für die Ziegen dargestellt.

Tabelle IV-2: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben; Für Proben mit einer Eiausscheidung unterhalb der Nachweisgrenze (< 33 EpG) wurde das Ergebnis zur Berechnung eines Mittelwerts, Medians und der Standardabweichung gleich Null gesetzt. EpG = Eizahl pro Gramm Kot

Schafe	Juvenil	Adult	Mix	Unbekannt
Anzahl Sammelproben	251	738	113	93
Min (EpG)	< 33	< 33	< 33	< 33
Max (EpG)	13.300	21.933	13.733	2.333
Mittelwert (EpG)	696	624	713	198
Median (EpG)	333	217	167	67
Standardabweichung (EpG)	1.375	1.316	1.786	337
Ausscheider (%)	82,5	83,3	85,8	77,4
Ziegen	Juvenil	Adult	Mix	Unbekannt
Anzahl Sammelproben	46	205	40	14
Min (EpG)	< 33	< 33	< 33	< 33
Max (EpG)	4.467	9.267	4.900	2.900
Mittelwert (EpG)	459	813	887	795
Median (EpG)	133	500	334	417
Standardabweichung (EpG)	921	1.267	1.414	967
Ausscheider (%)	69,6	86,8	85,0	71,4

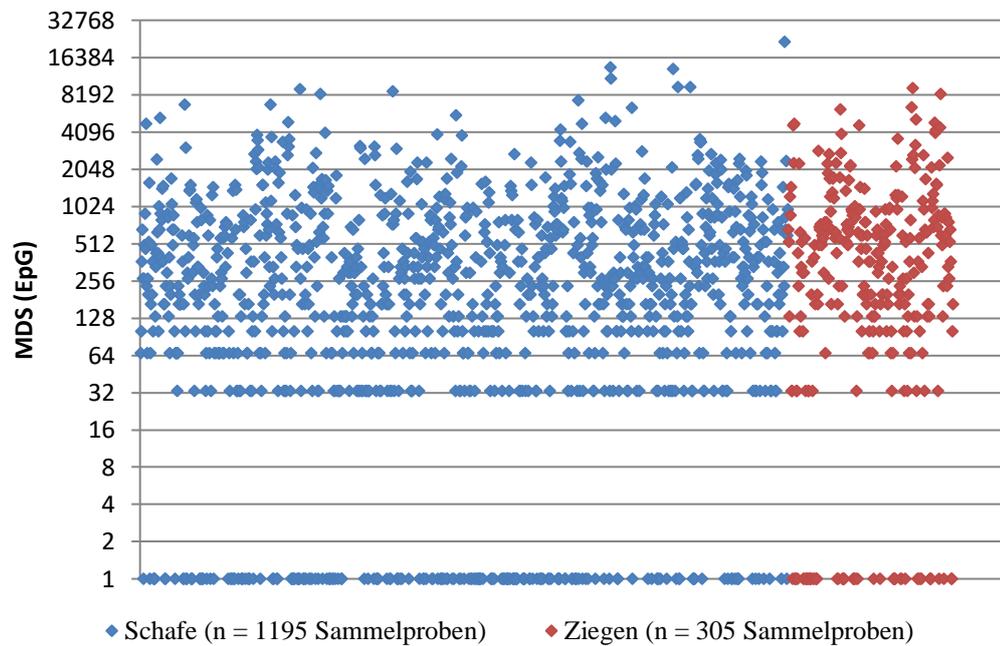


Abbildung IV-10: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben bei Erstuntersuchung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe; Raute auf Y-Achsenwert „1“ entspricht „kein Nachweis“ (< 33 EpG). MDS = Magen-Darm-Strongyliden; EpG = Eier pro Gramm Kot

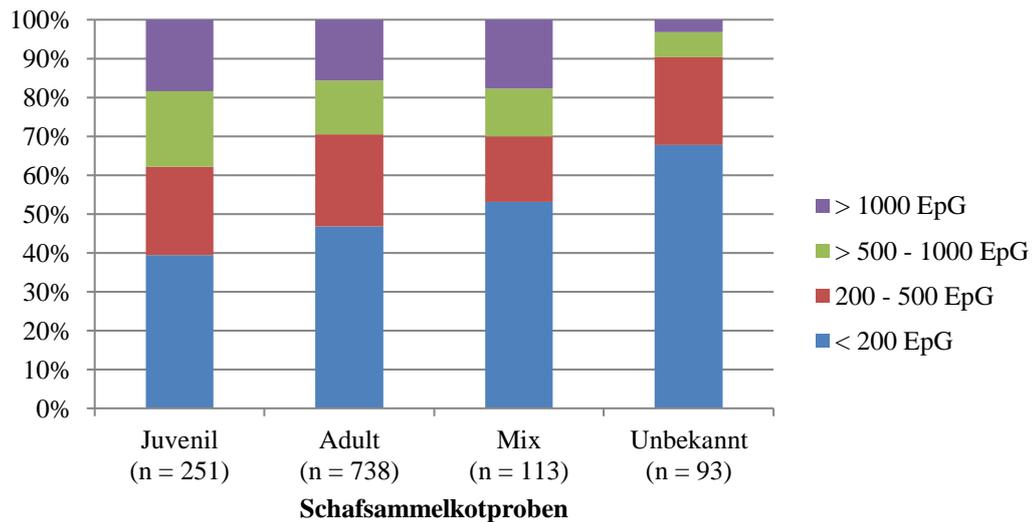


Abbildung IV-11: Nachweis von Magen-Darm-Strongylideneiern in den verschiedenen Altersgruppen bei Schafen; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung; EpG = Eizahl pro Gramm Kot

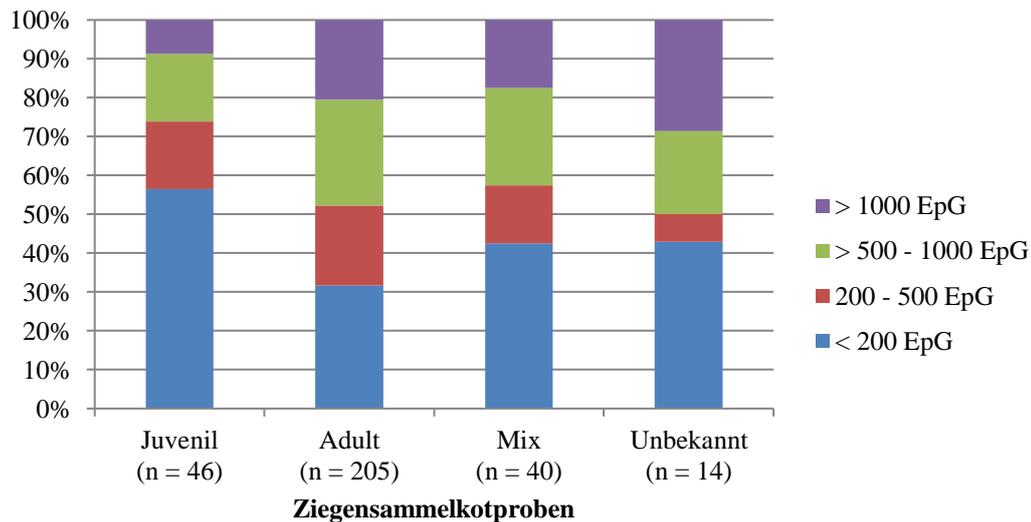


Abbildung IV-12: Nachweis von Magen-Darm-Strongylideneiern in den verschiedenen Altersgruppen bei Ziegen; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung; EpG = Eizahl pro Gramm Kot

1.2.2. *Nematodirus* spp.

Bei 13,4 % aller untersuchten Schafsammelkotproben konnten Eier von *Nematodirus* spp. nachgewiesen werden. Zu 29,5 % waren Schafsammelkotproben der Altersgruppe „Juvenil“ positiv bei dieser Nematodenart. Weit geringer war der Anteil bei den Sammelproben von adulten Tieren mit 8,7 %. 12,4 % der Gruppe „Mix“ sowie 8,6 % der Gruppe „Unbekannt“ hatten ebenfalls einen positiven *Nematodirus* spp.-Nachweis. Von den Ziegenpoolproben waren 5,9 % *Nematodirus* spp.-positiv. Hiervon waren nach den Alterskategorien 4,3 % der juvenilen Proben, 5,9 % der adulten Proben, 10,0 % der Gruppe „Mix“ und 0,0 % der Gruppe „Unbekannt“ betroffen.

1.2.3. *Eimeria* spp.

Insgesamt konnten sowohl in 54,6 % aller Schaf-, als auch in 78,7 % aller Ziegensammelkotproben *Eimeria*-Oozysten nachgewiesen werden. In Abbildung IV-13 sind die Ergebnisse für beide Tierarten unterteilt in die Altersgruppen dargestellt.

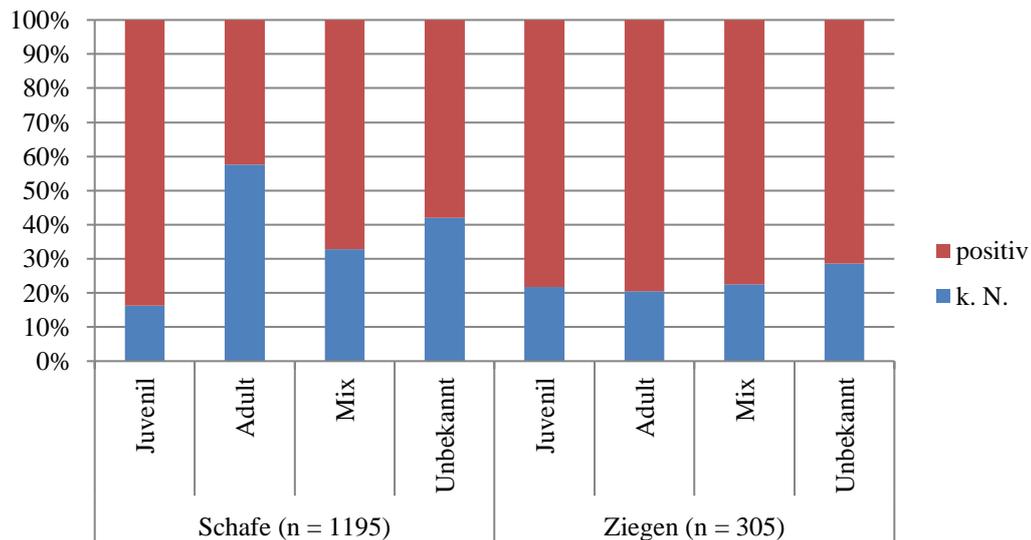


Abbildung IV-13: Nachweis von Eimeria-Oozysten in den untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben; positiv = „ ≥ 33 OpG“; k. N.: kein Nachweis = „ $< 33,3$ OpG“; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung

1.2.4. *Moniezia* spp.

Werden alle Sammelkotproben der verschiedenen Altersgruppen zusammen betrachtet, waren 15,5 % der Schaf- und 12,1 % der Ziegenproben *Moniezia* spp.-positiv. Im Einzelnen waren in 31,5 % der juvenilen Schafproben, in 8,5 % der adulten, in 21,2 % der Gruppe „Mix“ und 20,4 % der Gruppe „Unbekannt“ *Moniezia*-Eier zu finden. Bei den Ziegen stellte sich das Ergebnis folgendermaßen dar: Hier waren 23,9 % der juvenilen Poolproben, 10,2 % der adulten, 10,0 % der Kategorie „Mix“ sowie 7,1 % der Kategorie „Unbekannt“ positiv.

1.2.5. *Haemonchus* spp.

Die Voraussetzung von > 200 EpG für eine fluoreszenzmikroskopische Untersuchung zur Bestimmung des *Haemonchus*-anteils war für 592 Schaf- und 179 Ziegensammelkotproben erfüllt. Von diesen konnten 30 Schaf- und sechs Ziegensammelkotproben, bei denen weniger als zehn MDS-Eier unter dem Fluoreszenzmikroskop ausgezählt werden konnten, nicht ausgewertet werden. Der prozentuale Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier konnte so für 562 Schaf- und 173 Ziegensammelkotproben berechnet werden und ist in Abbildung IV-14 für jede Sammelprobe einzeln in Form einer Raute dargestellt. Tabelle IV-3 zeigt Mittelwert, Median und Standardabweichung des prozentualen *H. contortus*-Anteils und den Anteil der

Proben mit positivem *Haemonchus*-Nachweis (*H. c.* Ausscheider (%)) gelistet nach Altersgruppen. Die Ergebnisse wurden außerdem kategorisiert (Abbildung IV-15) in drei Gruppen (überwiegend andere MDS „ $\leq 10\%$ “, Mischpopulation „ $> 10\% < 90\%$ “ und überwiegend *H. contortus* „ $\geq 90\%$ “). Insgesamt konnte bei 81,3 % der auf *Haemonchus* untersuchten 562 Schaf- und bei 88,4 % der 173 untersuchten Ziegensammelkotproben *H. contortus* im Fluoreszenzmikroskop nachgewiesen werden.

Tabelle IV-3: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% *H. c.*), sowie Anteil der Proben mit positivem *Haemonchus*nachweis (*H. c.* Ausscheider (%)) der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben, aufgeteilt nach Altersgruppen; *H. c.* = *Haemonchus contortus*; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot (EpG) ausgewertet; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung

Schafe	Juvenil	Adult	Mix	Unbekannt
Anzahl Sammelproben	140	349	50	23
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	34,6	38,3	47,9	27,9
Median (% <i>H. c.</i>)	22,5	30,0	52,0	15,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	34,7	34,7	35,2	30,7
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	75,7	83,7	86,0	69,6
Ziegen	Juvenil	Adult	Mix	Unbekannt
Anzahl Sammelproben	16	128	22	7
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	51,0	47,4	37,4	31,9
Median (% <i>H. c.</i>)	52,0	50,0	29,5	19,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	29,8	34,6	34,6	28,2
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	100,0	87,5	81,8	100,0

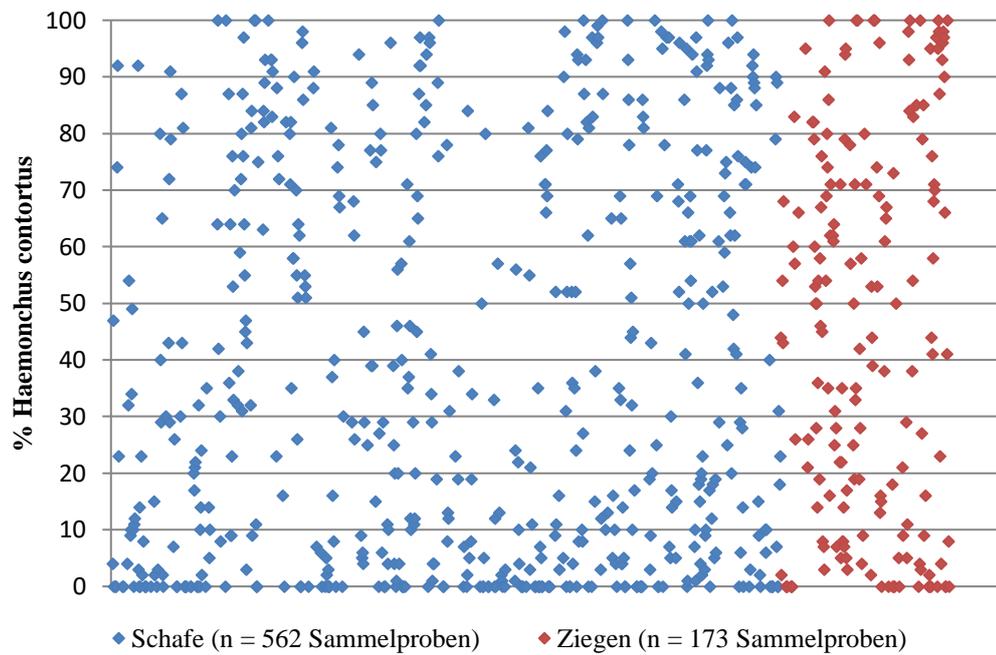


Abbildung IV-14: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben bei Erstuntersuchung; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot (EpG) ausgewertet; eine Raute entspricht einer Sammelprobe

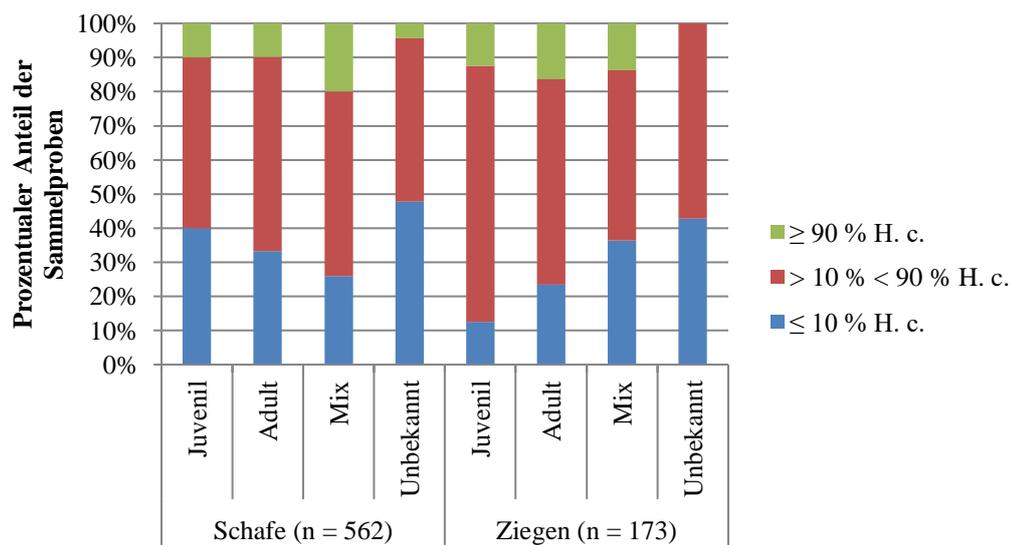


Abbildung IV-15: Prozentualer Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier in den jeweiligen Altersgruppen; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot ausgewertet; H. c. = *Haemonchus contortus*; n = Anzahl der Sammelproben; Anzahl der Sammelproben der untersuchten Altersgruppen (Schafe): Juvenil = 140; Adult = 349; Mix (altersgemischt) = 50; Unbekannt = 23; (Ziegen): Juvenil = 16; Adult = 128; Mix = 22; Unbekannt = 7

1.3. Auswertung der Erstprobenergebnisse für Schaf und Ziege

1.3.1. Zusammenhänge von Tier- oder Betriebscharakteristika mit der Eiausscheidung in den Erstproben

Für beide Tierarten konnte für Herdengröße, Alterskategorie, Beweidung mit anderen Tierarten und Zeitpunkt der letzten Entwurmung kein signifikanter Zusammenhang mit der Eiausscheidung in den Erstproben festgestellt werden (Tabelle IV-4). Bei den Ziegen bestand hingegen eine statistische Tendenz zwischen der Herdengröße und der Eiausscheidung ($p = 0,06$). Demnach zeigten kleine Betriebe eine tendenziell höhere Eiausscheidung als mittlere mit 100 bis 300 Tieren. Eine Aussage zu großen Herden mit > 300 Tieren war aufgrund weniger untersuchter Betriebe unsicher. Die Haltungsformen erwiesen sich bei den Ziegen als signifikant, bei den Schafen nicht (Tabelle IV-4). Höhere Eiausscheidungen ergaben sich für die Ziegen bei Standweidehaltung gegenüber Wechselweide ($p = 0,010$; Odds Ratio (OR): 1,82) sowie Kombiweidehaltung gegenüber Wechselweide ($p = 0,033$; OR: 1,66). Die Kombiweide als Kombination mehrerer Weidetypen war allerdings aufgrund der Variabilität dieser Kategorie nur bedingt beurteilbar. Die Hütelhaltung der Ziegen war, bedingt durch eine geringe Herdenzahl mit dieser Haltungsform, bei diesem Vergleich nicht aussagekräftig.

Tabelle IV-4: Zusammenhang der im Fragebogen 1 erhobenen Daten mit der Eiausscheidung der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung

Zusammenhang der Eiausscheidung (EpG) mit...	Schafe (p - Wert)	Ziegen (p - Wert)
Herdengröße	0,64	0,06
Alter	0,13	0,79
Haltungsform	0,48	0,04
Beweidung mit anderen Tierarten	0,33	0,11
Letzte Entwurmung vor Probenentnahme	0,62	0,54
Beprobungszeitpunkt (Jahreszeit)	0,02	0,04
Beprobungszeitpunkt (Monat)	0,14	0,01

Interessant war der Zusammenhang zwischen Beprobungszeitpunkt und Eiausscheidung für beide Tierarten. Hier wurde einerseits die Beprobungszeit nach Monaten und andererseits nach Jahreszeiten ausgewertet. Sowohl für Schafe als auch

für Ziegen konnten bei den Monaten zwei Peaks der Eiausscheidung in der Grafik festgestellt werden (April / Mai bzw. September: Abbildung IV-16 und Abbildung IV-17), der Einfluss des Monats war jedoch insgesamt nur bei Ziegen signifikant (Tabelle IV-4). Ein paarweiser Vergleich der Monate zeigt die Wahrscheinlichkeit einer höheren Eiausscheidung der Schafe im März ($p = 0,041$; OR: 1,863), April ($p = 0,002$; OR: 2,526), Mai ($p = 0,009$; OR: 2,078) und September ($p = 0,043$; OR: 1,722) gegenüber November. Außerdem wurden bei dieser Tierart im April signifikant mehr Eier ausgeschieden, als im Juli ($p = 0,021$; OR: 1,806), August ($p = 0,042$; OR: 1,719) und Dezember ($p = 0,027$; OR: 2,135). Im Januar und Februar war das Probenaufkommen geringer, sodass keine Signifikanz berechnet werden konnte. Die Untersuchungsergebnisse der Ziegen lieferten für April ($p = 0,024$; OR: 3,071), August ($p = 0,036$; OR: 1,984), September ($p = 0,032$; OR: 2,360) und Oktober ($p = 0,044$; OR: 1,689) signifikant höhere Eizahlen als im November. Auch für April ($p = 0,035$; OR: 2,892) im Vergleich zu Dezember sowie Mai im Vergleich zu den Monaten Juni ($p = 0,010$; OR: 4,337), Juli ($p = 0,010$; OR: 4,468), Oktober ($p = 0,040$; OR: 2,834) und Dezember ($p = 0,004$; OR: 4,508) ergaben sich signifikant höhere EpG. Im Februar wurden bei dieser Tierart weniger Eier ausgeschieden als im Mai ($p = 0,017$; OR: 0,118), und Januar war der einzige Monat in dem keine Ziegenproben eingesandt wurden.

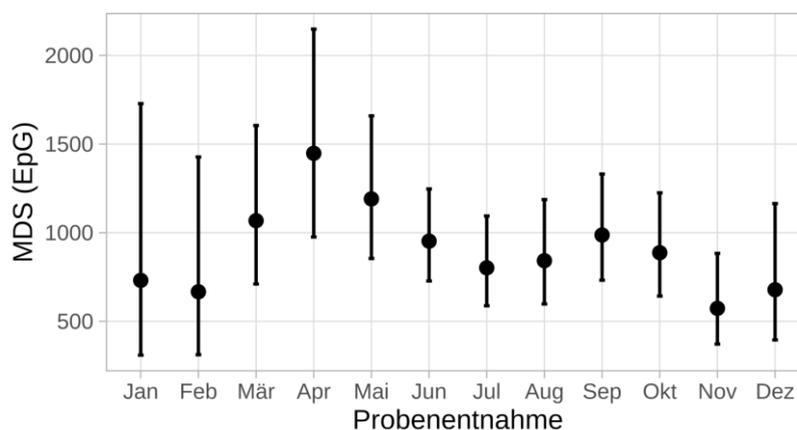


Abbildung IV-16: Schafe: Modellierter zu erwartender Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war nicht signifikant ($p = 0,14$). EpG = Eier pro Gramm Kot

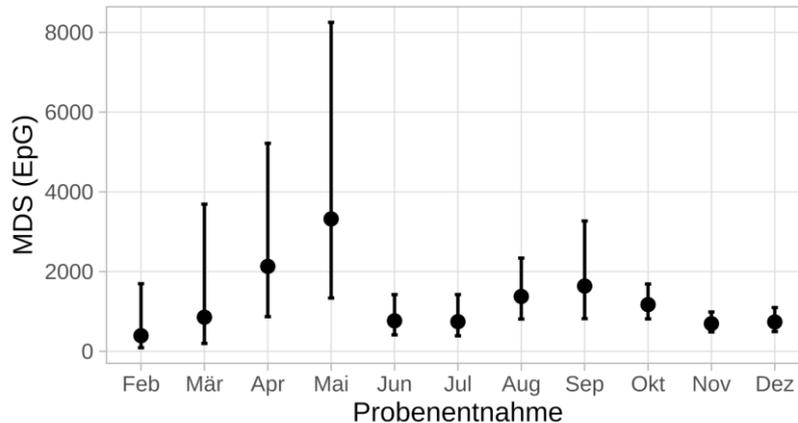


Abbildung IV-17: Ziegen: Modellierter zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war signifikant ($p = 0,01$). Im Januar wurden keine Proben zur Untersuchung eingeschickt. EpG = Eier pro Gramm Kot

Die jahreszeitliche Auswertung zeigte für beide Tierarten Signifikanz (Tabelle IV-4: Schafe (S): $p = 0,023$; Ziegen (Z): $p = 0,037$), mit einem Peak im Frühjahr und vergleichsweise niedrigen Eiausscheidungen im Winter (Abbildung IV-18; Abbildung IV-19). Der Frühling stellte sich bei beiden Tierarten als Jahreszeit mit der signifikant höchsten Eiausscheidung dar (Tabelle IV-5).

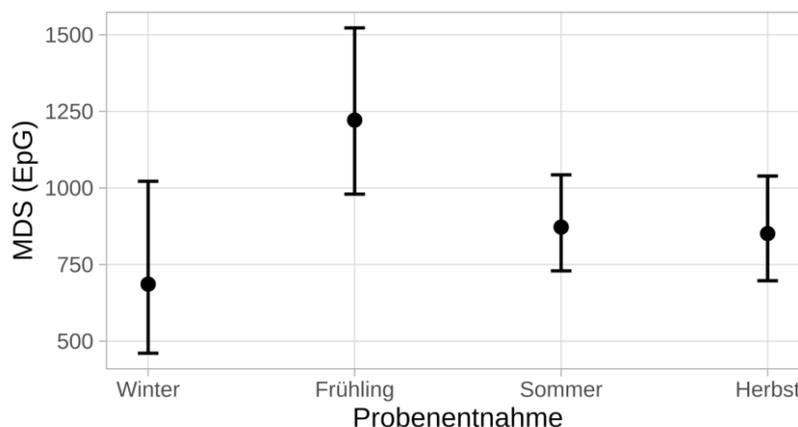


Abbildung IV-18: Schafe: Modellierter zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit der Jahreszeit war signifikant ($p = 0,023$). EpG = Eier pro Gramm Kot

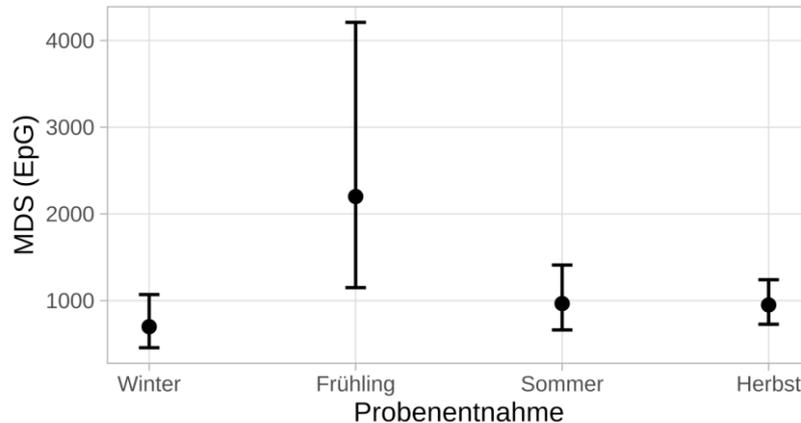


Abbildung IV-19: Ziegen: Modellierter zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit der Jahreszeit war signifikant ($p = 0,037$). EpG = Eier pro Gramm Kot

Tabelle IV-5: Ergebnisse des paarweisen Vergleichs des Beprobungszeitpunktes nach Jahreszeiten mit der Eiausscheidung der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung

Zeitpunkt der Probenentnahme: Jahreszeiten paarweise vergleichend	Schafe		Ziegen	
	odds ratio	p - Wert	odds ratio	p - Wert
Winter / Frühling	0,562	0,013	0,318	0,004
Winter / Sommer	0,787	0,281	0,724	0,266
Winter / Herbst	0,806	0,343	0,736	0,231
Frühling / Sommer	1,400	0,019	2,276	0,033
Frühling / Herbst	1,435	0,017	2,315	0,020
Sommer / Herbst	1,025	0,857	1,017	0,943

1.3.2. Zusammenhänge von Tier- oder Betriebscharakteristika mit dem prozentualen *Haemonchus contortus*-Anteil in den Erstproben

Kein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen der Beweidung mit anderen Tierarten und dem prozentualen *Haemonchus*-Anteil in den Erstproben festgestellt werden (Tabelle IV-6). Auch das Alter der beprobten Tiere zeigte keinen signifikanten Zusammenhang. Die Herdengröße erwies sich als signifikant (Tabelle IV-6). Dementsprechend hatten kleinere Schafherden höhere prozentuale *Haemonchus*-anteile im Vergleich zu mittleren Beständen (500 – 1000 Tiere).

Ziegen stellten sich dem gegensätzlich dar, hier schieden kleinere Herden prozentual weniger *Haemonchus* aus als Mittlere (100 – 300 Tiere). Sowohl bei den Schafen als auch bei den Ziegen war eine zuverlässige Aussage zu großen Betrieben aufgrund der niedrigen Betriebszahlen nicht möglich. Die Haltungform erwies sich nur bei den Ziegen als Signifikant, bei den Schafen konnte eine statistische Tendenz festgestellt werden (S: $p = 0,08$; Z: $p = 0,01$). Bei paarweisem Vergleich der Kategorien ergaben sich jeweils niedrigere Prozentwerte für *Haemonchus* bei der Hütelhaltung der Schafe im Vergleich zur Kombiweide ($p = 0,014$; OR: 0,59) bzw. Wechselweide ($p = 0,041$; OR: 0,7), sowie der Hütelhaltung der Ziegen im Vergleich zur Standweide ($p = 0,013$; OR: 0,14) bzw. Wechselweide ($p = 0,028$; OR: 0,18). Demnach erwies sich die Hütelhaltung als Weideform mit der niedrigsten prozentualen *Haemonchus*-ausscheidung. Zwischen Abstand der Probenentnahme zur letzten Entwurmung und prozentualen *Haemonchus*-anteil bestand bei den Schafproben kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,54$), bei den Ziegen dagegen war eine kürzlich zurückliegende Entwurmung mit signifikant niedrigeren prozentualen *Haemonchus*-werten verbunden ($p = 0,01$).

Tabelle IV-6: Zusammenhang der im Fragebogen 1 erhobenen Daten mit dem prozentualen *Haemonchus*-anteil der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung.

Zusammenhang des prozentualen <i>Haemonchus contortus</i> -Anteils mit...	Schafe (p - Wert)	Ziegen (p - Wert)
Herdengröße	< 0,001	0,001
Alter	0,07	0,38
Haltungform	0,08	0,01
Beweidung mit anderen Tierarten	0,57	0,15
Letzte Entwurmung vor Probenentnahme	0,54	0,01
Beprobungszeitpunkt (Jahreszeit)	< 0,001	0,68
Beprobungszeitpunkt (Monat)	< 0,001	0,122

Der Beprobungszeitpunkt im Zusammenhang mit dem prozentualen *Haemonchus*-anteil zeigte für das Schafmodell mit Monatsangaben (Abbildung IV-20) ähnlich wie das der *Eia*-ausscheidung (Abbildung IV-16) zwei Peaks (April/Mai und September/Oktober) mit auffallend niedrigen prozentualen *H. contortus*-Nachweis in den Wintermonaten. Signifikant höhere prozentuale *Haemonchus*-werte wurden für den Monat Mai im Vergleich zu allen anderen

Monaten außer April festgestellt. Eine Tabelle mit paarweisem Vergleich der Monate befindet sich im Anhang (Tabelle IX-4). Für die Ziegen war aufgrund der niedrigeren Probenanzahl eine Darstellung in Monaten nicht sinnvoll.

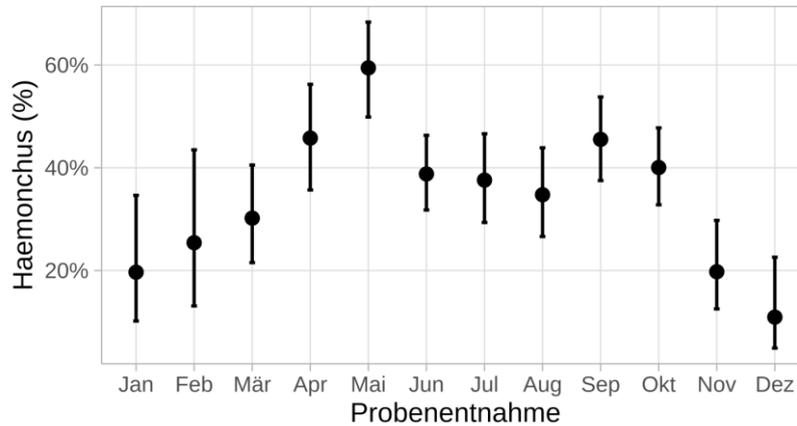


Abbildung IV-20: Schafe: Modellierter zu erwartender Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyloiden im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war signifikant ($p < 0,001$).

In den Grafiken (Abbildung IV-21 und Abbildung IV-22) sind die Jahreszeiten mit der jeweiligen modellierten zu erwartenden Höhe des prozentualen Haemonchusanteils dargestellt. Diese Auswertung erwies sich für die Schafe als signifikant ($p < 0,001$), bei den Ziegen aufgrund weiter Konfidenzintervalle infolge geringer Probenzahl dagegen nicht ($p = 0,68$). Im Frühling war bei den Schafen signifikant zu den anderen Jahreszeiten der höchste prozentuale Anteil an *Haemonchus* zu verzeichnen, wobei der Winter im Vergleich zu Frühjahr, Sommer und Herbst die signifikant niedrigsten Werte aufwies (Tabelle IV-7). Für die Ziegen konnten auch paarweise Vergleiche aufgrund der geringen Probenanzahl keine Signifikanz darstellen.

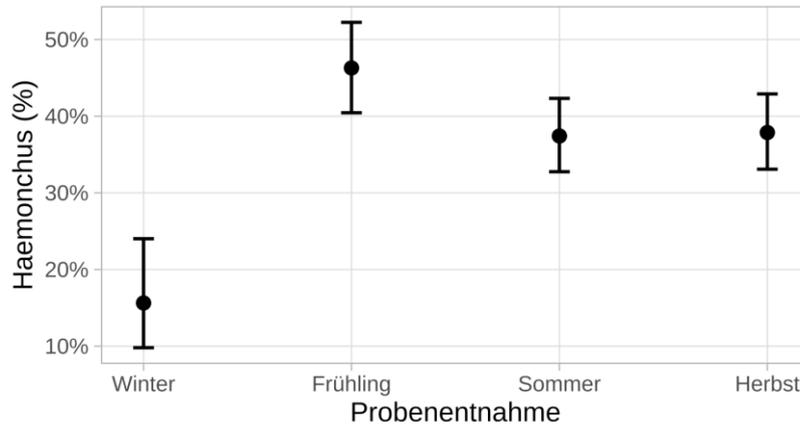


Abbildung IV-21: Schafe: Modellerte zu erwartende Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Jahreszeiten war signifikant ($p < 0,001$).

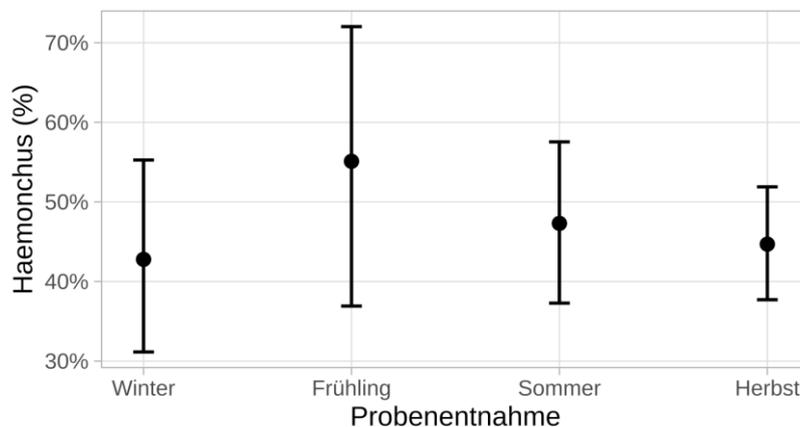


Abbildung IV-22: Ziegen: Modellerte zu erwartende Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Jahreszeiten war nicht signifikant ($p = 0,68$).

Tabelle IV-7: Ergebnisse des paarweisen Vergleichs des Beprobungszeitpunktes in Jahreszeiten mit dem prozentualen Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden (MDS) der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung

Zeitpunkt der Probenentnahme: Jahreszeiten paarweise vergleichend	Schafe		Ziegen	
	odds ratio	p - Wert	odds ratio	p - Wert
Winter / Frühling	0,22	< 0,001	0,61	0,271
Winter / Sommer	0,31	< 0,001	0,83	0,578
Winter / Herbst	0,3	< 0,001	0,93	0,791
Frühling / Sommer	1,44	0,023	1,37	0,470
Frühling / Herbst	1,41	0,032	1,52	0,303
Sommer / Herbst	0,98	0,900	1,11	0,682

1.3.3. Tierartvergleich

Ziegen schieden mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit mehr MDS-Eier aus als Schafe ($p = 0,044$; Abbildung IV-23). Ebenso war der prozentuale Anteil von *Haemonchus* an der Gesamtanzahl der MDS bei den Ziegen signifikant höher als bei den Schafen ($p = 0,009$; Abbildung IV-24).



Abbildung IV-23: Modellierter zu erwartender Höhe der Eiausscheidung bei Schaf und Ziege, berechnet basierend auf den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schaf- im Vergleich zu den 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Unterschied zwischen den Tierarten war signifikant ($p = 0,044$). MDS = Magen-Darm-Strongyliden; EpG = Eier pro Gramm Kot.



Abbildung IV-24: Modellierter zu erwartender Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden bei Schaf und Ziege, berechnet basierend auf den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben im Vergleich zu den 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Unterschied zwischen beiden Tierarten war signifikant ($p = 0,009$). EpG = Eier pro Gramm Kot.

2. Teilnehmende Betriebe und Ergebnisse der Zweituntersuchung – Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung

2.1. Fragebogen 1 – Betriebsanalyse

2.1.1. Teilnahme und Probencharakterisierung

An einer zweiten Untersuchung ihrer Herde(n) nach einer durchgeführten anthelminthischen Behandlung beteiligten sich 221 Betriebsleiter/innen. Dabei hielten und beprobten 205 Betriebe eine Herde, 13 größere Betriebe zwei und drei Betriebe drei separat gehaltene Herden. Im Folgenden wurden diese analog zu den Erstproben als eigenständige Herden ausgewertet. Zur Beurteilung der Wirksamkeit einer im Bestand durchgeführten Entwurmung konnten so von 197 Schaf-, 40 Ziegen- und drei Mischherden 507 Folgeproben (412 Schaf- und 95 Ziegensammelkotproben) untersucht werden. Diese stammten aus 349 Schaf- und 93 Ziegen-Tiergruppen. Von den Schafherden wurden 347 Alters- oder Managementgruppen untersucht (30 Tiergruppen mit je drei Poolproben, d. h. insgesamt 15 beprobten Tieren, drei Tiergruppen mit je zwei Poolproben (zehn beprobten Tieren) und 314 Tiergruppen mit je einer Poolprobe, d. h. je 5 beprobten Tieren). Für die Ziegenherden ergaben sich 89 Tiergruppen (einmal mit drei Poolproben (15 beprobten Tieren) und 88 Mal mit je einer Poolprobe, d. h. je fünf beprobten Tieren). Die drei Mischherden beteiligten sich ebenfalls an einer Zweituntersuchung mit insgesamt vier Ziegen- und zwei Schafgruppen von je fünf Tieren (je einer Sammelprobe). Im Folgenden wurden diese drei Mischherden weiter als Mischherden bezeichnet, wenngleich z. T. nur eine Tierart nachuntersucht wurde. Die Mischherden wurden bei der Auswertung der einzelnen Herden separat dargestellt, bei den Ergebnissen zu den Tiergruppen wurden sie der jeweiligen Tierart zugeordnet.

Bundesweit konnten aus 14 Bundesländern Kotproben für eine Folgeuntersuchung nach der Entwurmung akquiriert werden. Mit 67 Schaf- und 12 Ziegenherden wurden am häufigsten Kotproben aus Bayern untersucht, gefolgt von Baden-Württemberg mit 34 Schaf- und acht Ziegenherden und an dritter Stelle Niedersachsen mit 30 Schaf- sowie acht Ziegenherden. In Abbildung IV-25 sind

die Einsendungen für die Folgeuntersuchungen verteilt auf die einzelnen Bundesländer dargestellt. Zur Herkunft der Mischherden siehe IV.1.1.1.

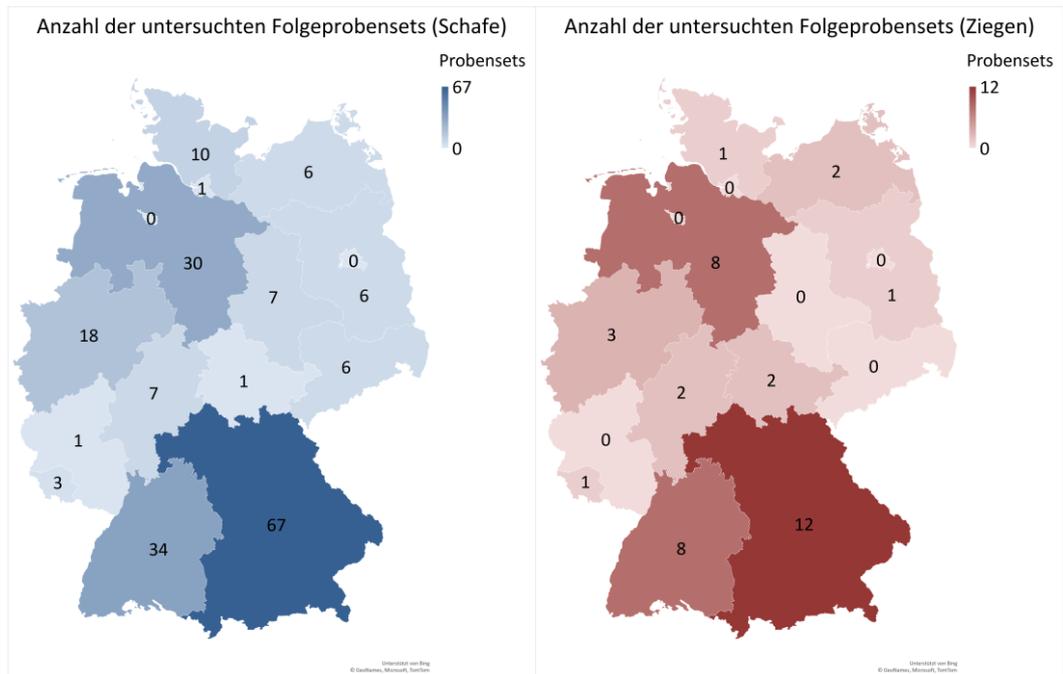


Abbildung IV-25: Herkunft der untersuchten Schaf- und Ziegenherden für die Folgeuntersuchung nach Bundesland (ohne Mischherden (n = 3))

Abbildung IV-26 stellt die untersuchten Tiergruppen dar, getrennt nach den beiden Tierarten und nach der Anzahl Einzeltiere, die aufgrund der Beprobung mit einer, zwei oder drei Sammelproben pro Gruppe zum Ergebnis dieser Tiergruppe beitragen.

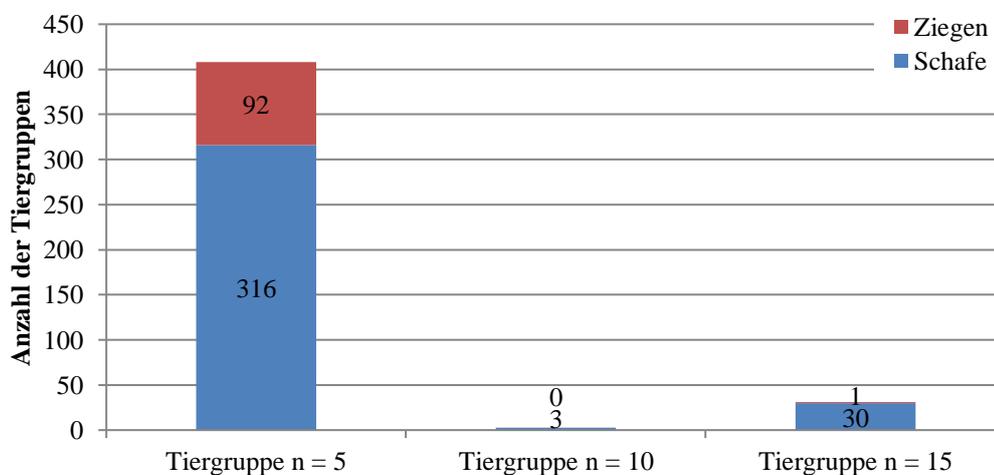


Abbildung IV-26: Anzahl der Tiergruppen mit einer, zwei oder drei Sammelproben pro Gruppe, entsprechend 5, 10 oder 15 Einzeltieren mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung

2.1.2. Herdengröße

Die Betriebsleiter/innen, die an der Folgeuntersuchung teilnahmen, gaben an, zwischen fünf und 1900 Mutterschafe bzw. zwischen fünf und 300 Mutterziegen zu halten. Nur bei einer Mischherde, welche 35 Mutterziegen zählte, wurde eine Angabe zum Bestand gemacht. Für diejenigen Herden, welche eine Aussage zu dieser Frage machten, errechnete sich ohne Mischherden eine mittlere Bestandsgröße von 184 Muttertieren bei den Schafen und 40 Muttertieren bei den Ziegen. Im Median lag sie bei den Schafen bei 54, bei den Ziegen bei 19 Muttertieren.

2.1.3. Altersstruktur

Alle Tiergruppen der Folgeuntersuchung konnten altersmäßig eindeutig zugewiesen werden. Die beprobten Gruppen waren bei den Schafen zu 30,4 % juvenil, bei den Ziegen nur zu 12,9 %. Am häufigsten wurde Kot von adulten Tieren zur Kontrolluntersuchung eingeschickt (60,5 % der Schaf- und 68,8 % der Ziegengruppen). Die restlichen Tiergruppen (Schafe: 9,2 %; Ziegen: 18,3 %) waren altersmäßig gemischt („Mix“). In Abbildung IV-27 ist die Altersverteilung der untersuchten Schaf- und Ziegengruppen dargestellt.

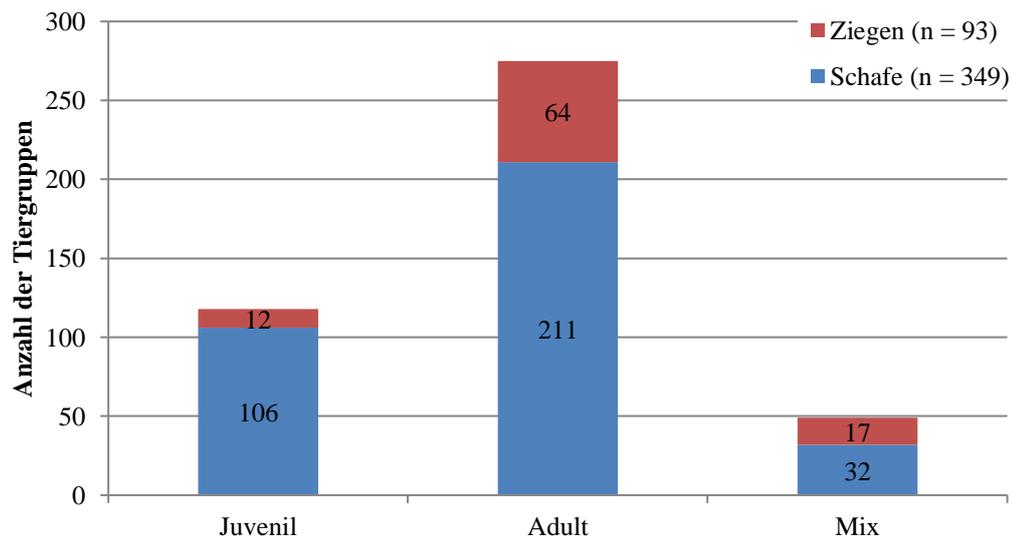


Abbildung IV-27: Altersverteilung der Schaf- und Ziegen-Tiergruppen mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung; Mix = Tiergruppe gemischter Alterskategorien

2.1.4. Rassen

Für beide Tierarten wurden auch zur Kontrolluntersuchung zahlreiche unterschiedliche Rassen beprobt. Im Untersuchungsmaterial befanden sich Kreuzungstiere, gepoolte Kotproben mehrerer Rassen als auch Herden mit fehlender Angabe zu diesem Punkt. Eine Auswertung dieser Ergebnisse fand analog zu den Erstproben (siehe IV.1.1.4.) anhand der Sammelproben, nicht der Tiergruppen statt. Die meisten Sammelproben der Schafe stammten von Merinoschafen (86 Mal). Burenziegen wurden bei den Ziegen mit 19 Mal am häufigsten beprobt. Eine Auflistung der Tierrassen befindet sich im Anhang (Tabelle IX-2).

2.1.5. Haltung

Die Daten zur Haltung der Mischherden wurden bereits unter IV.1.1.5. erläutert. Die folgenden Ergebnisse zur Haltung beziehen sich auf die Herden unabhängig von der Anzahl der beprobten Tiergruppen pro Herde.

Nutzungsrichtung

Diejenigen Tierhalter/innen, welche auch an einer Folgeuntersuchung nach der Entwurmung teilnahmen, machten die in Tabelle IV-8 dargestellten Angaben zur Nutzung ihrer Tiere. Identisch zu den Ergebnissen der Herden der Erstuntersuchung war bei den Schafen die Fleischerzeugung mit 70,1 % an erster Stelle, gefolgt von der Landschaftspflege bei 47,7 %. Die Hauptnutzung der Ziegen hingegen verlagerte sich auf die Fleischerzeugung sowie die Herdbuchzucht mit je 42,5 %. Die Milcherzeugung war so bei den Folgeuntersuchungen mit 40,0 % nicht mehr die führende Nutzungsform.

Tabelle IV-8: Nutzungsrichtung der Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Nutzungsrichtung:	Schafherden (n = 197)	Ziegenherden (n = 40)
Fleisch	138	17
Milch	10	16
Hobby	45	12
Landschaftspflege	94	11
Herdbuch	60	17
Sonstiges	2	0
Keine Angabe	0	0

Haltungsform

Von einer Schafherde fehlten die Angaben zu Haltungsform. Für die anderen Herden war sowohl bei den Schafen als auch bei den Ziegen die Umtriebsweide wiederum das führende Weidesystem bei 61,7 % der Schaf- und 62,5 % der Ziegenherden. Die untergeordnete Rolle der Wanderschaf- und standortgebundenen Hütelhaltung der Ziegen mit je 2,5 % im Vergleich zu den Schafen mit 14,3 % / 11,7 % war deutlich zu erkennen. Detaillierte Daten zur Haltungsform sind in Tabelle IV-9 aufgelistet.

Tabelle IV-9: Weidenutzung der Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Haltungsform:	Schafherden (n = 197)	Ziegenherden (n = 40)
Standweide	47	18
Umtriebsweide	121	25
Portionsweide	41	12
Wanderschafhaltung	28	1
Standortgeb. Hütelhaltung	23	1
Keine Angabe	1	0

Gemeinsame Weidenutzung

Von insgesamt 197 Schafherden wurde 23 Mal angegeben, dass auf dem Betrieb auch Ziegen gehalten werden. Elfmal wurde auch eine Ziegenherde bei der Erstuntersuchung beprobt und in 18 Fällen standen die Ziegen auf der gleichen Weide mit den Schafen. Bei 34 Schafherden beweideten zugleich noch andere Tierarten außer Ziegen die Flächen. Die Tierhalter/innen der untersuchten 40 Ziegenherden gaben 13 Mal an, zusätzlich Schafe zu halten und elfmal davon auch ein Probenet zur Erstuntersuchung untersucht zu haben. Dieselbe Weide wurde neunmal von Schafen mitgenutzt. Außerdem wurden 14 Ziegenherden mit mindestens einer anderen Tierart, außer Schafen, gemeinsam gehalten. Zehn Betriebsleiter/innen sandten nach vorheriger Erstuntersuchung beider Tierarten mit separaten Probenets wiederholt ein Schaf- und ein Ziegenprobenet zur Folgeuntersuchung ein.

2.1.6. Daten zur letzten anthelminthischen Behandlung vor Einsendung der Erstprobe

Hinsichtlich der Entwurmungshistorie fand die Auswertung auf Herdenbasis analog zu den unter IV.1.1.6. beschriebenen Vorgaben statt.

In Tabelle IV-10 ist die Häufigkeit der in der Vergangenheit in den an der Kontrolluntersuchung teilnehmenden 197 Schaf- und 40 Ziegenherden eingesetzten Anthelminthika (Wirkstoffgruppen) aufgeführt. Mehrfachnennungen waren möglich. Tierhalter/innen von 15 Schaf- und zwei Ziegenherden gaben an, in der Vergangenheit Entwurmungsmittel aus zwei der aufgeführten Wirkstoffgruppen verabreicht zu haben. Am häufigsten verwendet wurde sowohl bei den Schafen (S) als auch bei den Ziegen (Z) Moxidectin als Vertreter der Wirkstoffgruppe der Milbemycine (S: 42,2 %; Z: 40,5 %). Benzimidazole wurden für die Schafherden am zweithäufigsten (24,2 %) benutzt; die Ziegen dagegen wurden öfter mit Avermectinen (32,4 %) behandelt. Die Informationen zu den Mischherden sind unter IV.1.1.6. zu finden.

Tabelle IV-10: Anzahl der eingesetzten Anthelminthika zur letzten vorangegangenen Entwurmung vor Entnahme der Erstproben bei den Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich

Anthelminthika (Wirkstoffgruppen)	Schafherden (n = 197)	Ziegenherden (n = 40)
Milbemycine	76	15
Avermectine	12	12
Imidazothiazole	29	2
Amino-Acetonitrilderivate	16	4
Benzimidazole	44	5
Salicylsäureanilid & Benzimidazol	18	1
Keine Angabe	17	3
Nennungen Gesamt	212	42

2.1.7. Bestehender Verdacht einer Unwirksamkeit vorangegangener anthelminthischer Behandlungen seitens der Tierhalter/innen

Bezüglich eines bestehenden Verdachts auf Unwirksamkeit in der Vergangenheit durchgeführter Entwurmungen machten die Tierhalter/innen bei Schafen 130 Mal, somit bei 66,0 % der insgesamt 197 teilnehmenden Schafherden keine Angabe oder

antworteten mit „Nein“. Bei den Ziegen waren es 25 der 40 Herden, entsprechend 62,5 %, bei denen kein Verdacht auf eine Unwirksamkeit geäußert wurde. Dementsprechend bestand nach Einschätzung der Betriebsleiter/innen in 34,0 % der Schaf- und 37,5 % der Ziegenherden ein Verdacht auf Unwirksamkeit in der Vergangenheit eingesetzter Anthelminthika bzw. durchgeführter Behandlungen. In den drei Mischherden wurde seitens der Tierhalter/innen nur bei einer Herde ein Resistenzverdacht geäußert, nämlich gegen Benzimidazole. Wenn mehrere Anthelminthika pro Herde angegeben wurden, wurden diese Mehrfachnennungen, sofern sie unterschiedlichen Wirkstoffgruppen entstammten, in der Grafik (Abbildung IV-28) einzeln gewertet. Die Kombination aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol ist in der Abbildung separat aufgeführt (Erläuterung siehe IV.1.1.6.).

Von insgesamt 67 Schafherden mit geäußertem Resistenzverdacht wurde am häufigsten mit 52,2 % ein Verdacht auf Unwirksamkeit der Wirkstoffgruppe der Milbemycine angegeben. Diese war mit dem Wirkstoff Moxidectin jedoch auch die am häufigsten in der Vergangenheit eingesetzte Wirkstoffgruppe (siehe IV.2.1.6.). Eine mangelnde Wirksamkeit von Benzimidazolen wurde bei 38,9 % der Schafherden vermutet. Zu 11,9 % wurde in Herden mit Resistenzverdacht ein Verdacht der Unwirksamkeit von Amino-Acetonitrilderivaten bei dieser Tierart geäußert. Weiter wurden in 10,4 % der Schafherden Avermectine, in 9,0 % Imidazothiazole und in 3,0 % (drei Herden) die Wirkstoffkombination Salicylsäureanilid & Benzimidazol von den Tierhalter/innen als ungenügend wirksam eingeschätzt.

Daneben wurde bei den Ziegen eine vermutete Unwirksamkeit von Benzimidazolen in sechs (40,0 %) der 15 Herden mit Resistenzverdacht erwähnt. Fünf (33,3 %) dieser Ziegenhalter/innen nannten Milbemycine und vier (26,7 %) Avermectine. Ferner gaben je zwei (13,3 %) Halter/innen einen Resistenzverdacht bei Imidazothiazolen bzw. Amino-Acetonitrilderivaten an. Ein/e Tierhalter/in, entsprechend 6,7 %, bezweifelte die Wirksamkeit des Kombinationspräparats aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol bei ihrer Herde. In Abbildung IV-28 sind die Wirkstoffgruppen der Anthelminthika und die Anzahl eines geäußerten Verdachts auf Unwirksamkeit gegenüber einer oder mehrerer dieser Gruppen pro Herde dargestellt.

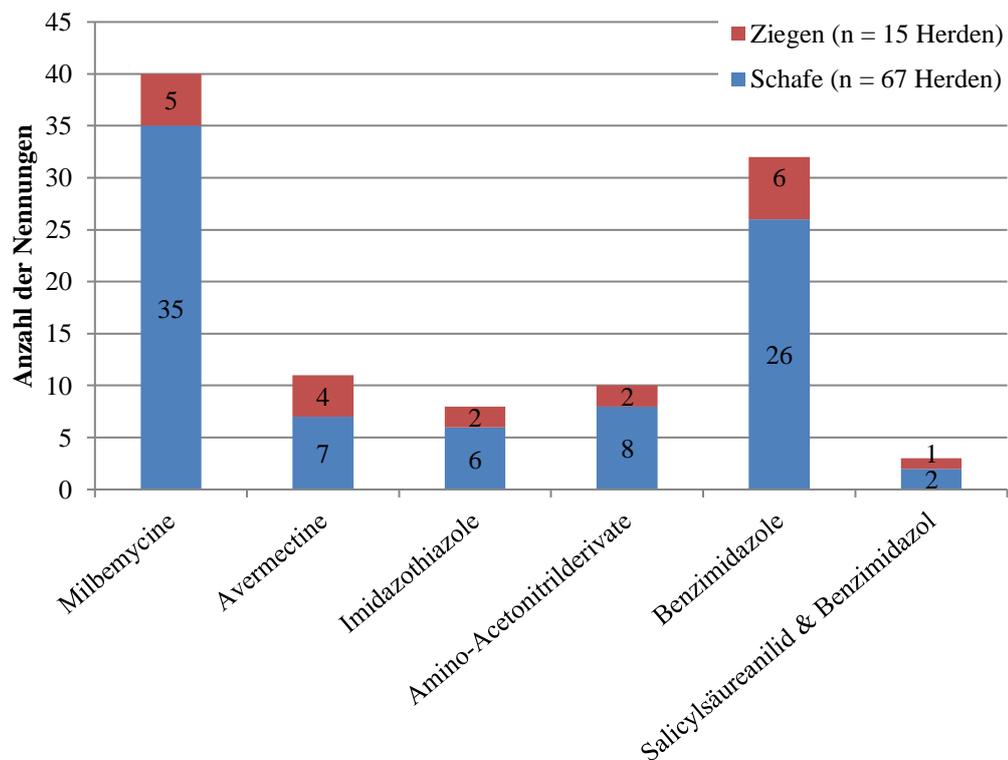


Abbildung IV-28: Anzahl der Schaf- und Ziegenherden mit von den Tierhalter/innen geäußertem Verdacht einer Unwirksamkeit einer oder mehrerer Anthelminthika-Wirkstoffgruppen (ohne Mischherden); es wurden nur Herden befragt mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung; Mehrfachnennungen möglich

2.2. Fragebogen 2 – Daten zur anthelminthischen Behandlung

2.2.1. Zeitliche Abstände: Probenentnahme – Entwurmung – Probenentnahme

In Tabelle IV-11 ist der zeitliche Abstand der verschiedenen Schritte der Erst- und Folgeprobenuntersuchung für die 349 Schaf- und 93 Ziegen-Tiergruppen dargestellt. Von 30 Tiergruppen der Schafe fehlte das Datum der 1. Probenentnahme und von jeweils sechs das Datum der zweiten Probenentnahme, sowie das der Entwurmung. Die Tierhalter/innen der untersuchten Ziegen machten bei zwölf Tiergruppen keine Datumsangabe zur 1. Probenentnahme. Das Datum der 2. Probenentnahme und das der Entwurmung fehlte bei einer Tiergruppe. Der Abstand der Entwurmung zur zweiten Probenentnahme wurde allerdings von allen Schaf- und Ziegenbesitzer/innen angegeben. Die Zeit zwischen Probenentnahme der Erstprobe und Entwurmung betrug für die Tiergruppen mit entsprechenden Angaben im arithmetischen Mittel 16,9 Tage bei den Schafen und 22,6 Tage bei den Ziegen. Die Zeitspanne hierbei war 0 bis 88 Tage bei den Schafen bzw. 0 bis

89 Tage bei den Ziegen. Diese Verzögerung kam einerseits durch den Postweg zustande, andererseits war eine rasche Entwurmung seitens der Tierhalter/innen und Hoftierärztl/innen zum Teil nicht möglich oder erst zu einem späteren Zeitpunkt geplant. Die Entnahme der Kontrollproben war durch die Tierhalter/innen bzw. Hoftierärztl/innen zwischen 10. und 14. Tag nach der Entwurmung vorgesehen. Im arithmetischen Mittel wurde dieser Zeitraum mit 12,7 Tagen bei den Schafen sowie 12,6 Tagen bei den Ziegen korrekt eingehalten. Nicht alle Betriebe erfüllten jedoch diese Anforderung, so war mit fünf Tagen (Schafe) beziehungsweise mit sieben Tagen (Ziegen) nach durchgeführter Behandlung der früheste Entnahmezeitpunkt, 23 Tage war für beide Tierarten der jeweils späteste Abstand von Entwurmung zu zweiter Probenentnahme. Zur Beurteilung der Eizahlreduktion war als Einschlusskriterium die Entnahme der Folgeproben zwischen dem 7. und 21. Tag nach Behandlung definiert. Sieben Schaf- und drei Ziegen-Tiergruppen erfüllten diese Voraussetzung nicht und wurden von der Auswertung bezüglich des Behandlungserfolgs ausgeschlossen.

Tabelle IV-11: Zeitliche Abstände für die untersuchten Tiergruppen zwischen Probenentnahme 1, Laboruntersuchung 1, Entwurmung, Probenentnahme 2 und Laboruntersuchung 2; d = Tage; ProE.1: Datum Probenentnahme Erstprobe; ProE.2: Datum Probenentnahme Folgeprobe; LaUs.1: Datum Laboruntersuchung Erstprobe; LaUs2: Datum Laboruntersuchung Folgeprobe; Entw.: Datum der Entwurmung vor Folgeuntersuchung

Abstand	Schafe (Tiergruppen)				Ziegen (Tiergruppen)			
	Min (d)	Max (d)	Mittel- wert (d)	Median (d)	Min (d)	Max (d)	Mittel- wert (d)	Median (d)
ProE.1 – ProE.2	9	100	29,7	27,0	9	103	35,2	29,0
LaUS1 – LaUS2	0	97	29,2	27,0	8	105	36,6	32,0
ProE.2 – LaUS2	0	18	6,2	6,0	1	11	5,7	6,0
ProE.1 – Entw.	0	88	16,9	15,0	0	89	22,6	17,0
Entw. – ProE.2	5	23	12,7	13,0	7	23	12,6	12,0

2.2.2. Dosierung korrekt / falsch

Die korrekte Dosierung der verwendeten Anthelminthika wurde anhand der Angaben der Tierhalter/innen bzw. Tierärzte/innen im Fragebogen überprüft und wie unter (III.1.1.2.) beschrieben als „korrekt“, „unterdosiert“ oder „überdosiert“ beurteilt. Die Ergebnisse dieser Auswertung sind in Tabelle IV-12 dargestellt. Bei den Ziegen wurden 17 Tiergruppen (18,3 %) unterdosiert. Diese wurden von der Bewertung des Behandlungserfolgs ausgeschlossen. Bei einer dieser 17 Ziegengruppen lag zudem die Probenentnahme nach der Entwurmung nicht im vorgesehenen Zeitraum (sieben bis 21 Tage), was ebenfalls ein Ausschlusskriterium darstellte (siehe IV.2.2.1.). Gemäß Fragebogenangaben wurden bei den Schafen keine Gruppen unterdosiert. Eine höhere Dosis als empfohlen erhielten nur Schafe, bei acht Tiergruppen (2,3 %). Diese acht Gruppen wurden in die weitere Auswertung hinsichtlich des Behandlungserfolgs einbezogen.

Tabelle IV-12: Anzahl der Tiergruppen in den verschiedenen Kategorien zur Dosierung der verabreichten Anthelminthika (gemäß Fragebogenangaben); n = Gesamtanzahl der untersuchten Tiergruppen

Dosierung	Schafe (n = 349)	Ziegen (n = 93)
korrekt	341	76
unterdosiert	0	17
überdosiert	8	0

2.2.3. Verwendete Wirkstoffe / Wirkstoffgruppen vor Einsendung der Kontrollproben

Bei den sieben Schaf- (S) und 19 Ziegen-Tiergruppen (Z), die aufgrund von Nichteinhaltung der Untersuchungsabstände und / oder Unterdosierung von der Bewertung des Behandlungserfolgs ausgeschlossen werden mussten, kamen folgende Anthelminthika zur Anwendung (die Angabe in Klammern entspricht der Anzahl der Tiergruppen): Moxidectin (S: 5; Z: 8), Ivermectin (S: 0; Z: 2), Monepantel (S: 0; Z: 4), Levamisol (S: 0; Z: 3), Albendazol (S: 1; Z: 2), Closantel & Mebendazol (S: 1; Z: 0).

Die weitere Analyse der Folgeproben beschränkt sich auf die Tiergruppen, welche die Entwurmung und die Kotprobenentnahme nach den definierten Voraussetzungen erfüllten. Für diese bezüglich des Behandlungserfolgs

auswertbaren 342 Schaf- und 74 Ziegen-Tiergruppen sind die verwendeten Wirkstoffe in Abbildung IV-29 dargestellt. Für die Schafe wurden größtenteils die für diese Tierart zugelassenen Medikamente verwendet. Einzelne Tierhalter/innen bzw. Tierärzte/innen griffen auf Handelspräparate für Rinder zurück (Panacur® Granulat 222mg/g (MSD Tiergesundheit); Panacur® Suspension 10 % (MSD Tiergesundheit); Ivomec® (Boehringer Ingelheim)). Für Ziegen kamen die von Schafen bzw. Rindern umgewidmeten Anthelminthika zum Einsatz. Eprecis® 20 mg/ml Injektionslösung (Ceva Sante Animale) für Rinder, Schafe und Ziegen wurde am 01. 12. 2020, in Deutschland für Ziegen zugelassen und stellte damit das einzige für diese Tierart zugelassene Medikament im Verlauf der Studie dar (BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ, 2021; VETIDATA, 2023), wurde jedoch in unserer Studie nicht eingesetzt. Im Anhang (Tabelle IX-3) befindet sich eine Auflistung der eingesetzten Handelspräparate. Mit Ausnahme von zehn Tiergruppen bei den Schafen und sechs Tiergruppen bei den Ziegen wurden überwiegend Medikamente zur oralen Verabreichung eingesetzt. Die zehn nicht oral behandelten Schafgruppen erhielten Injektionspräparate in Form von Levamisol, Ivermectin oder Doramectin. Für die nicht oral behandelten Ziegengruppen kam fünfmal ein Injektionspräparat mit dem Wirkstoff Ivermectin zum Einsatz. Außerdem wurde einer Tiergruppe Eprinomectin als „pour-on“ Präparat verabreicht.

Beide Tierarten wurden am häufigsten mit Moxidectin (S: 37,1 %; Z: 37,8 %) behandelt. Moxidectin in Kombination mit Triclabendazol wurde zusätzlich 9 Mal (2,6 %) bei Schafen und dreimal (4,1 %) bei Ziegen angewandt. Levamisol wurde bei den Schafen am zweithäufigsten (S: 19,3 %; Z: 9,5 %) eingesetzt. Bei den Ziegen hingegen belegte Albendazol (S: 12,3 %; Z: 14,9 %) Platz zwei. Zusätzlich wurde mit Fenbendazol (S: 5,0 %; Z: 13,5 %), Monepantel (S: 12,6 %; Z: 12,2 %), Closantel & Mebendazol (S: 6,7 %; Z: 0,0 %), Doramectin (S: 2,3 %; Z: 0,0 %), Ivermectin (S: 0,3 %; Z: 6,8 %) Oxfendazol (S: 1,8 %; Z: 0,0 %) oder Eprinomectin (S: 0,0 %; Z: 1,4 %) behandelt.

Zur weiteren Analyse wurden die einzelnen Anthelminthika den jeweiligen Wirkstoffgruppen zugeteilt. Hierzu wurde Moxidectin & Triclabendazol wie unter IV.1.1.6. beschrieben als Milbemycin ausgewertet. Closantel & Mebendazol wurde separat als Salicylsäureanilid & Benzimidazol betrachtet (Erklärung siehe IV.1.1.6.). Die prozentuale Verteilung der Wirkstoffgruppen in Bezug auf die

Anzahl der auswertbaren Tiergruppen stellte sich wie folgt dar: Milbemycine (S: 39,8 %; Z: 41,9 %), Benzimidazole (S: 19,0 %; Z: 28,4 %), Imidazothiazole (S: 19,3 %; Z: 9,5 %), Amino-Acetonitrilderivate (S: 12,6 %; Z: 12,2 %), Salicylsäureanilid & Benzimidazol (S: 6,7 %; Z: 0,0 %), Avermectine (S: 2,6 %; Z: 8,1 %).

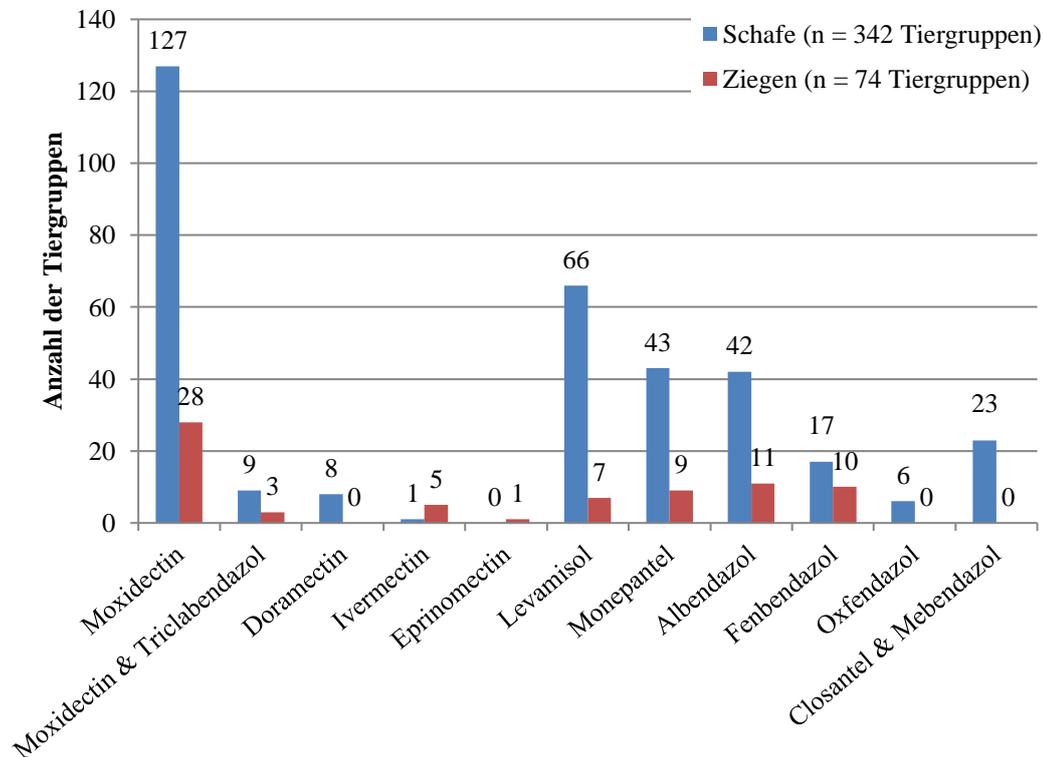


Abbildung IV-29: Eingesetzte Anthelminthika bei den auswertbaren Tiergruppen der Schafe und Ziegen vor Einsendung der Kontrollproben

2.3. Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung - Ergebnisse der Tiergruppen bei Erstuntersuchung

Alle weiteren Ergebnisse beziehen sich auf die auswertbaren 342 Schaf- und 74 Ziegen-Tiergruppen.

2.3.1. Magen-Darm-Strongyliden

In Abbildung IV-30 ist die Ausscheidung der Magen-Darm-Strongylideneier in EpG der Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung dargestellt. Dabei entspricht jede „Raute“ einer Tiergruppe ohne Unterscheidung nach Altersgruppen. Die Y-Achse mit den EpG-Werten ist zur besseren Darstellung logarithmisch skaliert. Die niedrigsten Werte der Tiergruppen mit 233 EpG markieren die unterste Linie im Diagramm und entsprachen den Mindest-EpG, welche zur Teilnahme erforderlich waren.

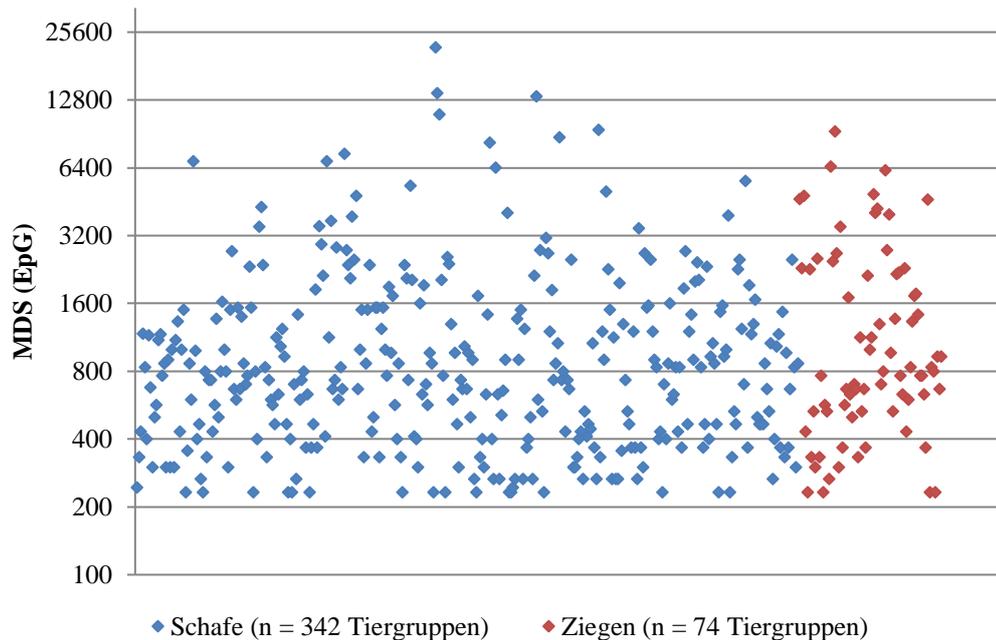


Abbildung IV-30: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der im Rahmen der Folgestudie auswertbaren Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe. Nur Tiergruppen mit > 200 Eiern pro Gramm Kot (EpG) wurden berücksichtigt. MDS = Magen-Darm-Strongylideneier

2.3.2. *Haemonchus* spp.

Die Bestimmung des *H. contortus*-Anteils an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden bei der jeweiligen Erstuntersuchung lieferte für 329 in die Folgestudie einbezogene Schaf- und 71 Ziegen-Tiergruppen auswertbare Ergebnisse. Insgesamt hatten 84,5 % der Schaf- und 81,7 % der Ziegen-Tiergruppen einen positiven Nachweis dieser Nematodenart. Inwieweit die einzelnen Altersgruppen davon unterschiedlich betroffen waren, ist der Tabelle IV-13 zu entnehmen. Abbildung IV-31 zeigt die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Tiergruppen. Eine Kategorisierung des prozentualen Anteils an *H. contortus* fand analog zu IV.1.2.5. in drei Gruppen („≤ 10 % H. c.“; „> 10 % < 90 % H. c.“; „≥ 90 % H. c.“) statt (Tabelle IV-14). In Klammern ist die Anzahl der analysierten Tiergruppe(n) für die jeweilige Zelle angegeben.

Tabelle IV-13: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% *H. c.*), sowie Anteil der Proben mit positivem Haemonchusnachweis (*H. c.* Ausscheider (%)) der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung, unterteilt in Altersgruppen; *H. c.* = *Haemonchus contortus*; Mix = Tiergruppe gemischter Altersgruppen

Schafe	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	103	196	30
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	37,0	37,9	49,1
Median (% <i>H. c.</i>)	23,0	29,5	52,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	35,9	34,5	36,2
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	81,6	85,7	86,7
Ziegen	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	8	50	13
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	61,0	46,0	41,5
Median (% <i>H. c.</i>)	61,5	46,0	41,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	18,1	37,1	37,3
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	100,0	80	76,9

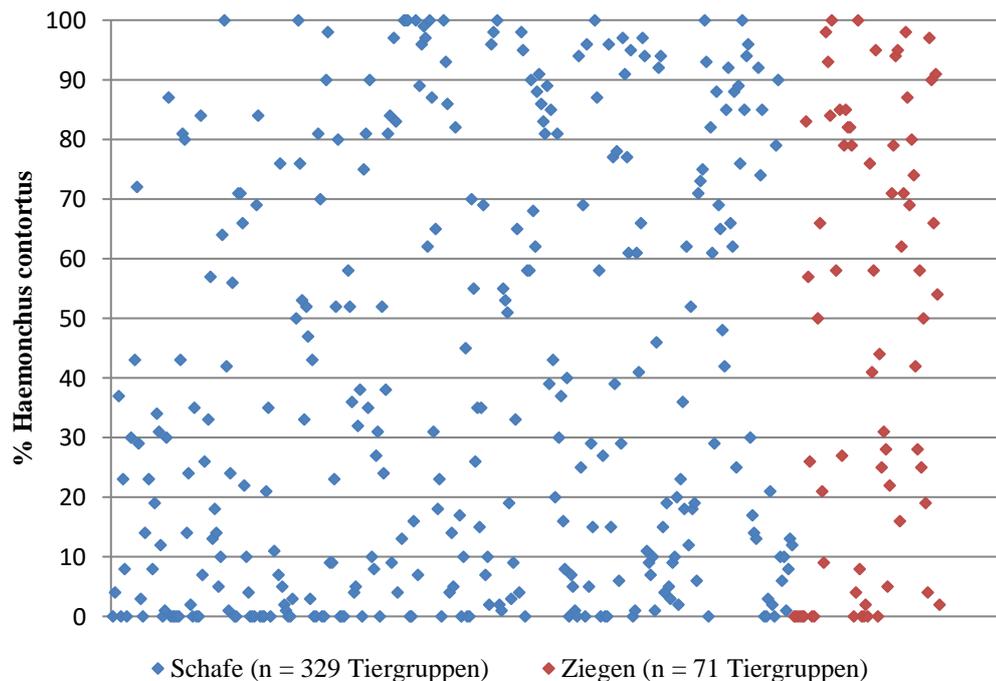


Abbildung IV-31: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; eine Raute entspricht einer Tiergruppe

Tabelle IV-14: Kategorisierung des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; n = Gesamtanzahl der Tiergruppen; Angabe in Klammern entspricht Anzahl der auswertbaren Tiergruppen

<i>H. contortus</i> Kategorien	Schafe n = 329			Ziegen n = 71		
	Juvenil	Adult	Mix	Juvenil	Adult	Mix
≤ 10 % H. c.	39,8 % (41)	33,7 % (66)	23,3 % (7)	0,0 % (0)	30,0 % (15)	38,5 % (5)
>10 % < 90 % H. c.	47,6 % (49)	55,6 % (109)	50,0 % (15)	100,0 % (8)	52,0 % (26)	46,2 % (6)
≥ 90 % H. c.	12,6 % (13)	10,7 % (21)	26,7 % (8)	0,0 % (0)	18,0 % (9)	15,4 % (2)

2.4. Ergebnisse der parasitologischen Untersuchung – Eizahlreduktion nach anthelminthischer Behandlung

2.4.1. Magen-Darm-Strongyliden

In Tabelle IV-15 sind für beide Tierarten von den in die Auswertung einbezogenen 342 Schaf- und 74 Ziegen-Tiergruppen, unterteilt in die jeweiligen Altersgruppen, die Ergebnisse der McMaster-Untersuchung der Erst- und Folgeuntersuchung dargestellt. Auffallend ist, dass die Eizahlreduktion der Schafproben für alle drei Altersgruppen im Durchschnitt nahezu identisch war. Demnach konnte bei knapp über 60 % der Tiergruppen dieser Tierart eine ausreichende Eizahlreduktion (≥ 95 %) festgestellt werden. Im Gegensatz dazu wiesen die Ziegen zwar bei den adulten Tieren einen ähnlichen Wert auf, allerdings unterschied sich die Eizahlreduktion der Gruppe Juvenil und Mix dazu deutlich. Während 90,0 % der juvenilen Tiere ein zufriedenstellendes Entwurmungsergebnis mit FECR ≥ 95 % lieferten, waren es bei den gemischten Gruppen nur 28,6 %. Die Anzahl der Tiergruppen war mit n = 10 bzw. n = 14 hier jedoch auch am geringsten und die Aussage daher weniger belastbar.

Tabelle IV-15: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der auswertbaren Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei Erst- (EpG) [1] und Folgeuntersuchung (EpG) [2]. Tiergruppen der Erstuntersuchung entsprechen Tiergruppen der Folgeuntersuchung. Für Proben mit einer Eiausscheidung unterhalb der Nachweisgrenze (< 33 EpG) wurde das Ergebnis zur Berechnung eines Mittelwerts und Medians gleich Null gesetzt. EpG = Eizahl pro Gramm Kot; FECR = Eizahlreduktion

Schafe	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	106	205	31
Min (EpG) [1]	233	233	233
Min (EpG) [2]	< 33	< 33	< 33
Max (EpG) [1]	13.300	21.933	13.733
Max (EpG) [2]	10.833	13.667	3.133
Mittelwert (EpG) [1]	1.285	1.290	1.813
Mittelwert (EpG) [2]	294	344	275
Median (EpG) [1]	750	800	567
Median (EpG) [2]	0	0	0
% der Tiergruppen mit FECR < 95 %	34,9	37,6	38,7
% der Tiergruppen mit FECR ≥ 95 %	65,1	62,4	61,3
Ziegen	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	10	50	14
Min (EpG) [1]	333	233	300
Min (EpG) [2]	< 33	< 33	< 33
Max (EpG) [1]	3.967	9.267	4.900
Max (EpG) [2]	100	2.900	2.533
Mittelwert (EpG) [1]	907	1.620	2.045
Mittelwert (EpG) [2]	17	264	412
Median (EpG) [1]	600	933	884
Median (EpG) [2]	0	0	150
% der Tiergruppen mit FECR < 95 %	10,0	38,0	71,4
% der Tiergruppen mit FECR ≥ 95 %	90,0	62,0	28,6

In der Abbildung IV-32 ist die Eiausscheidung der Schaf- und Ziegengruppen bei Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung dargestellt. Alle Rauten auf der x-Achse der Grafik entsprechen dabei den Tiergruppen der Folgeuntersuchung mit 100 % Eizahlreduktion. Die Vergleichswerte der Erstuntersuchung sind in Abbildung IV-30 zu sehen. Eizahlen zwischen der Nachweisgrenze von 33 EpG und „1“ ergeben sich daraus, dass bei diesen Tiergruppen mit zwei oder drei eingesandten Sammelproben aus dieser Gruppe der Mittelwert der jeweiligen Sammelproben als das Ergebnis der Gruppe gewertet wurde.

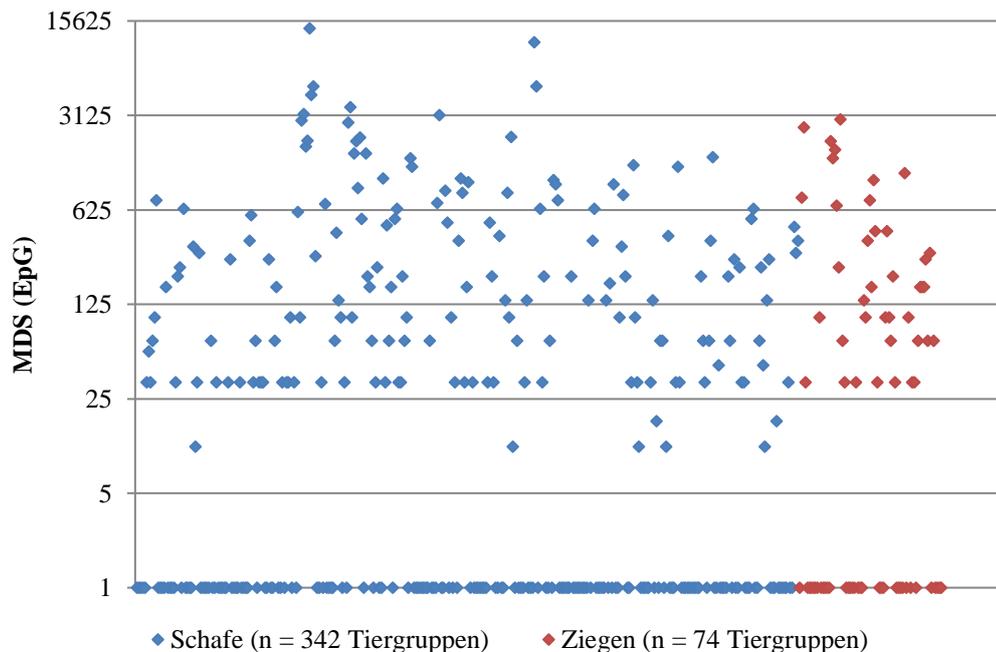


Abbildung IV-32: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe; Raute auf Y-Achsenwert „1“ entspricht „kein Nachweis“ (< 33 EpG); MDS = Magen-Darm-Strongylideneier; EpG = Eizahl pro Gramm Kot

2.4.2. *Haemonchus* spp.

Im Gegensatz zu den Erstproben fand bei den Folgeproben bereits ab einem Nachweis von 33 EpG eine anschließende *Haemonchus*bestimmung unter dem Fluoreszenzmikroskop statt. Insgesamt konnten so bei 168 Schaf- und 39 Ziegen-Tiergruppen, welche auch in der Folgeprobe noch Magen-Darm-Strongylideneier aufwiesen, der prozentuale Anteil von *H. contortus* berechnet werden (siehe Tabelle IV-17). Darunter bestätigten sich bei den Schafen noch 70,2 % als *H. contortus*-Ausscheider, bei den Ziegen noch 63,2 %. Im Vergleich zu den

Ergebnissen der Tiergruppen bei Erstuntersuchung mit identischer Kategorisierung (Tabelle IV-14) fällt auf, dass bei den Schafen der Anteil an Tiergruppen mit $\geq 90\%$ *H. contortus* zugenommen hat. Auch bei den Ziegen lässt sich dies bei den Altersgruppen Adult und Mix feststellen. Zur Alterskategorie Juvenil lässt sich mit nur zwei Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung dazu keine Aussage treffen. Abbildung IV-33 zeigt die Ergebnisse der einzelnen Tiergruppen. Hier fällt auf, dass im Vergleich zur Erstuntersuchung (Abbildung IV-31) viele Tiergruppen nach erfolgter Entwurmung weniger Mischinfektionen von *H. contortus* mit anderen Magen-Darm-Strongyliden aufweisen, sondern häufig nur *Haemonchus* oder nur andere Trichostrongyliden vorkommen. Basierend auf dem prozentualen Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden wurde Mittelwert, Median, Standardabweichung und der Anteil an Tiergruppen, welche diese Nematodenart ausscheiden, für jede Altersgruppe berechnet und in der Tabelle IV-16 dargestellt.

Tabelle IV-16: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% *H. c.*), sowie Anteil der Proben mit positivem *Haemonchus*nachweis (*H. c.* Ausscheider (%)) der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung, unterteilt in Altersgruppen; *H. c.* = *Haemonchus contortus*; Mix = Tiergruppe gemischter Altersgruppen

Schafe	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	51	102	15
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	51,5	57,9	68,2
Median (% <i>H. c.</i>)	58,0	84,0	89,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	44,0	44,8	36,3
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	64,7	70,6	86,7
Ziegen	Juvenil	Adult	Mix
Anzahl Tiergruppen	2	24	13
Mittelwert (% <i>H. c.</i>)	21,5	36,0	42,8
Median (% <i>H. c.</i>)	21,5	16,5	33,0
Standardabweichung (% <i>H. c.</i>)	21,5	39,9	42,7
<i>H. c.</i> Ausscheider (%)	50,0	58,3	69,2

Tabelle IV-17: Prozentualer Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der Tiergruppen zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung; n = Gesamtanzahl der Tiergruppen; Angabe in Klammern entspricht Anzahl der auswertbaren Tiergruppen

<i>H. contortus</i> Kategorien	Schafe (n = 168)			Ziegen (n = 39)		
	Juvenil	Adult	Mix	Juvenil	Adult	Mix
≤ 10 % H. c.	35,3 % (18)	33,3 % (34)	13,3 % (2)	50,0 % (1)	45,8 % (11)	46,2 % (6)
> 10 % < 90 % H. c.	23,5 % (12)	22,5 % (23)	40,0 % (6)	50,0 % (1)	33,3 % (8)	23,1 % (3)
≥ 90 % H. c.	41,2 % (21)	44,1 % (45)	46,7 % (7)	0,0 % (0)	20,8 % (5)	30,8 % (4)

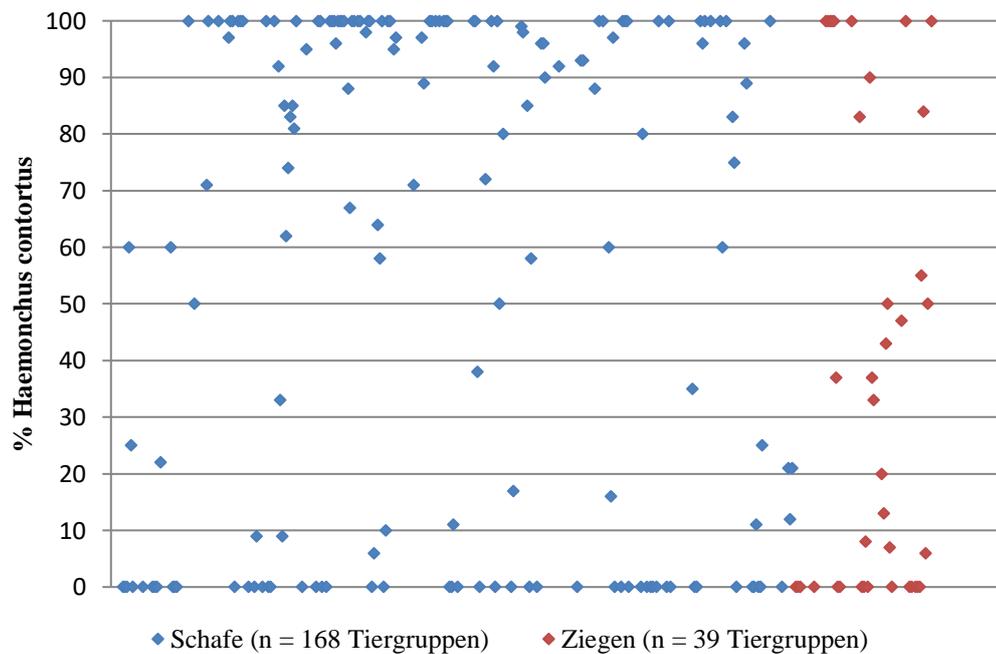


Abbildung IV-33: Anteil von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung; eine Raute entspricht einer Tiergruppe

2.5. Auswertung des Behandlungserfolgs auf Herdenebene

2.5.1. Charakterisierung der durchgeführten Behandlungen

Zwanzig Herden (Schafe: 17; Ziegen: 3) verwendeten zwei Anthelminthika unterschiedlicher Wirkstoffgruppen bei ihren verschiedenen Tiergruppen, und in fünf Herden (Schafe: 4; Ziegen: 1) wurden die Gruppen mit drei verschiedenen

Anthelminthika behandelt, wobei jeweils pro Tiergruppe nur ein Anthelminthikum verabreicht wurde. In diesen 25 Herden wurden dadurch 55 Behandlungen durchgeführt, die jeweils der verwendeten Anthelminthikaklasse zugeordnet wurden. In den übrigen 201 Herden (Schafe: 173; Ziegen: 28) wurden alle behandelten Gruppen mit derselben Wirkstoffgruppe behandelt. Hier wurde für die Bewertung des Behandlungserfolgs und des Haemonchusanteils jeweils der Mittelwert der behandelten Gruppen gebildet und zur Beurteilung herangezogen. Insgesamt konnten somit aus 226 Herden 256 durchgeführte Behandlungen (Schafe: 219; Ziegen: 37) ausgewertet werden, die sich 142 Mal aus den Ergebnissen einer Tiergruppe (109 Mal eine Sammelprobe (d. h. 5 beprobte Tiere), dreimal zwei Sammelproben (10 beprobte Tiere) und 30 Mal drei Sammelproben (15 beprobte Tiere)), 68 Mal aus den Mittelwerten von zwei Tiergruppen (68 Mal zwei Sammelproben) und 46 Mal aus den Mittelwerten von drei Tiergruppen (46 Mal drei Sammelproben) zusammensetzten. Entsprechend repräsentierten die durchgeführten Behandlungen (n = 256) 109 Mal einen Pool von fünf Tieren (eine Sammelprobe), 71 Mal von zehn Tieren (zwei Sammelproben) und 76 Mal von 15 Tieren (drei Sammelproben).

Tabelle IV-18 zeigt eine Übersicht über den Einsatz der Anthelminthika in den behandelten Herden unter Angabe der pro Anthelminthikaklasse behandelten Anzahl an Tiergruppen und der dazugehörigen Anzahl Herden.

Tabelle IV-18: Verwendete Anthelminthika bei den 342 Schaf- und 74 Ziegengruppen aus 226 Herden. 25 Herden verwendeten mehr als ein Anthelminthikum und trugen so mit 55 Behandlungen zur Auswertung bei. In Klammern: Anzahl der Herden mit durchgeführten Behandlungen (Schafe: 219; Ziegen: 37).

Anthelminthikaklasse	Behandelte Schaf-Tiergruppen (Anzahl der Schafherden)	Behandelte Ziegen-Tiergruppen (Anzahl der Ziegenherden)
Milbemycine	136 (86)	31 (15)
Avermectine	9 (5)	6 (3)
Imidazothiazole	66 (42)	7 (3)
Amino-Acetonitrilderivate	43 (25)	9 (3)
Benzimidazole	65 (44)	21 (13)
Salicylsäureanilid & Benzimidazol	23 (17)	0 (0)

2.5.2. Zusammenhang zwischen Eizahlreduktion und eingesetzten Anthelminthikaklassen

Eine ausreichende Eizahlreduktion von ≥ 95 % wurde bei den Schafen durch 140 der 219 (63,9 %) durchgeführten Behandlungen, bei den Ziegen durch 18 der 37 Behandlungen (48,6 %) erreicht. Die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs war somit bei den Schafen im Vergleich zu den Ziegen tendenziell höher ($p = 0,080$; Odds Ratio (OR): 1,87; 95 % Konfidenzintervall (95 % CI): 0,93 – 3,80).

Aufgrund der geringen Anzahl an Ziegenherden wurde die weitere Auswertung für beide Tierarten gemeinsam als „kleine Wiederkäuer“ vorgenommen.

Die Angabe des Verdachts einer Unwirksamkeit eines oder mehrerer Anthelminthika in ihren Herden zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Behandlungserfolg ($p = 0,303$; OR: 1,32). Insgesamt wurde in 75 Herden insgesamt 96 Mal ein Verdacht auf Unwirksamkeit einer Anthelminthikaklasse geäußert. Lediglich 25 Schaf- und Ziegenherden wurden allerdings auch mit einem ($n = 22$) bzw. zwei ($n = 3$) der angegebenen Wirkstoffe behandelt. So ergaben sich 28 durchgeführte Behandlungen mit als unwirksam eingeschätzten Produkten, von denen bei neun Herden (36,0 %) eine unzureichende Eizahlreduktion festgestellt wurde. Eine der neun Herden verwendete zwei Mittel und hatte bei keinem der beiden einen Behandlungserfolg zu verzeichnen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen war eine statistische Bewertung nicht möglich. In Tabelle IV-19 sind die Herden, die den Verdacht einer Unwirksamkeit äußerten, mit den genannten Anthelminthikaklassen dargestellt.

Tabelle IV-19: Anzahl der Kleinwiederkäuerherden mit Verdacht einer Unwirksamkeit (n = 75 Herden) gegen ein oder mehrere Anthelminthika (96 Nennungen), sowie Anzahl der Herden, die eines oder mehrere dieser Produkte vor Einsendung der Folgeproben mit / ohne Behandlungserfolg einsetzten. Drei Herden äußerten gegen zwei der eingesetzten Anthelminthika eine Unwirksamkeit. Insgesamt wurden von 25 Herden 28 zuvor als unwirksam eingeschätzte Entwurmungsmittel getestet.

Anthelminthikaklasse (Anzahl der Nennungen einer vermuteten Un- wirksamkeit (n = 96))	Anzahl und Prozent der Herden, die diese Produkte testeten	Anzahl der Herden mit Behandlungserfolg / ohne Behandlungs- erfolg bei den getesteten Produkten
Milbemycine (37)	14 (37,8 %)	8 / 6
Avermectine (10)	1 (10,0 %)	1 / 0
Imidazothiazole (8)	3 (37,5 %)	3 / 0
Amino- Acetonitrilderivate (9)	2 (22,2 %)	1 / 1
Benzimidazole (29)	8 (27,6 %)	5 / 3
Salicylsäureanilid & Benzimidazol (3)	0 (0,0 %)	0 / 0

Von den 256 durchgeführten Behandlungen wurde bei 98 (38,3 %) keine ausreichende Eizahlreduktion von ≥ 95 % erreicht. Bei allen eingesetzten Anthelminthikaklassen, inklusive dem Kombinationsprodukt aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol, waren nicht erfolgreiche Behandlungen zu verzeichnen. In drei der 25 Herden, die mehr als ein Anthelminthikum testeten, erwiesen sich zwei Wirkstoffgruppen als unwirksam (zwei Herden: Milbemycine und Benzimidazole; eine Herde: Milbemycine und Salicylsäureanilid & Benzimidazol), in einer Herde waren sogar alle drei Behandlungen mit den angewandten Wirkstoffgruppen nicht ausreichend wirksam (Benzimidazole, Imidazothiazole und Milbemycine). In Tabelle IV-20 sind die einzelnen Wirkstoffe mit Häufigkeit und prozentualem Anteil an nicht ausreichend wirksamen Behandlungen dargestellt.

Tabelle IV-20: Anteil der durchgeführten Behandlungen (n = 256 aus 226 Herden) mit Eizahlreduktion (FECR) < 95 % für die unterschiedlichen Anthelminthikaklassen

Anthelminthikaklasse (Behandlungen insgesamt)	Anzahl der erfolglosen Behandlungen (FECR < 95 %)	Prozent der erfolglosen Behandlungen
Milbemycine (101)	45	44,6 %
Avermectine (8)	6	75,0 %
Imidazothiazole (45)	11	24,4 %
Amino- Acetonitrilderivate (28)	4	14,3 %
Benzimidazole (57)	30	52,6 %
Salicylsäureanilid & Benzimidazol (17)	2	11,8 %

Die erzielte Eizahlreduktion für die einzelnen Anthelminthikaklassen ist in Abbildung IV-34 dargestellt. Zugleich illustriert diese Grafik statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Anthelminthikaklassen in Bezug auf die FECR ($p < 0,001$) sowie Ergebnisse paarweiser Vergleiche zwischen den verschiedenen Anthelminthikakategorien. Die FECR variierte innerhalb der Anthelminthikaklassen stark und reichte für Moxidectin von 0 – 100 %, für Avermectine von 3 – 100 %, für Levamisol von 62 – 100 %, für Amino-Acetonitrilderivate von 65 – 100 %, für Benzimidazole von 0 – 100 % und für das Kombinationspräparat aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol von 50 – 100 %. Signifikante Unterschiede in der Eizahlreduktion wurden bei paarweisem Vergleich von Levamisol (Imidazothiazol), Amino-Acetonitrilderivaten bzw. Salicylsäureanilid & Benzimidazol mit Benzimidazolen deutlich. Amino-Acetonitrilderivate erzielten gegenüber Moxidectin (Milbemycin) auch signifikant bessere Ergebnisse. Avermectine zeigten im Median zwar die niedrigste Eizahlreduktion, allerdings war bei dieser Wirkstoffgruppe mit nur acht Behandlungen eine statistische Bewertung schwierig.

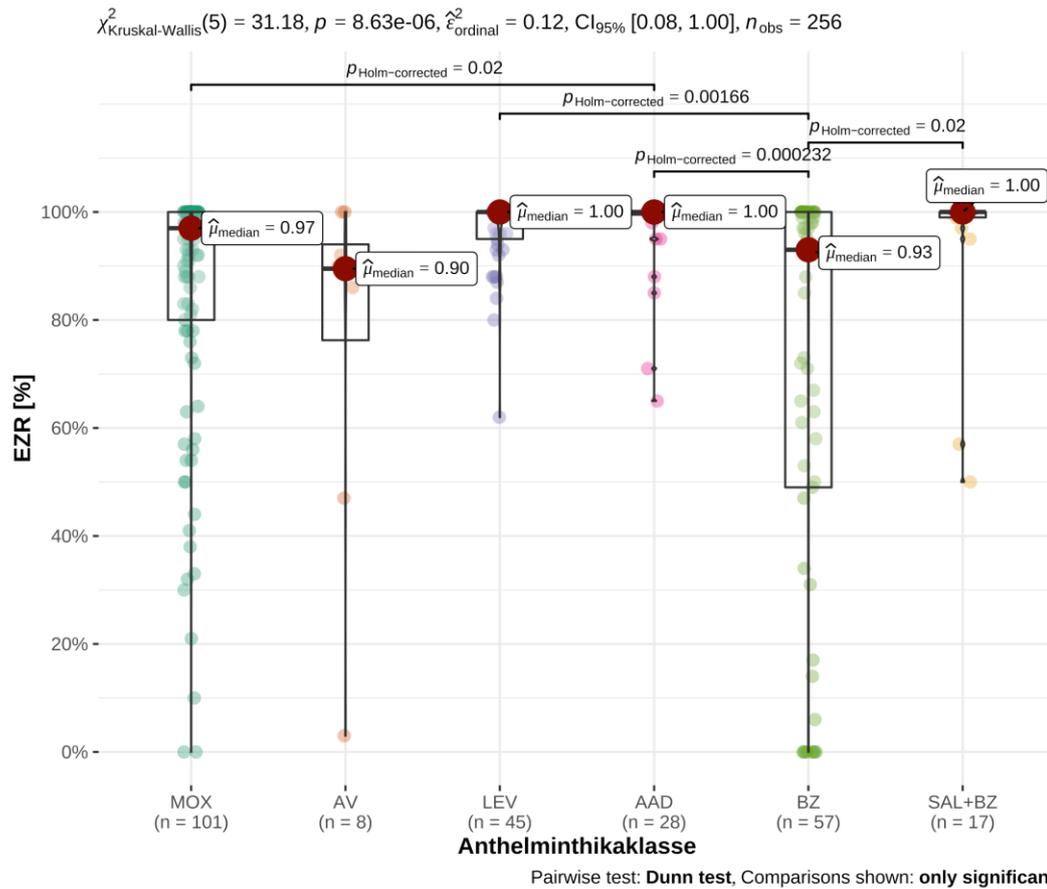


Abbildung IV-34: Eizahlreduktion (EZR = FECR) nach 256 durchgeführten Behandlungen in 226 Kleinwiederkäuerherden mit paarweisem Vergleich der Anthelminthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen; MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate (Wirkstoff: Monepantel); BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $\chi^2_{\text{Kruskal-Wallis}}(5) = \text{Chi-Square statistics Kruskal-Wallis-Test} (= 31.18)$ mit den Freiheitsgraden (= 5); $\varepsilon^2_{\text{ordinal}} = \text{Effektgröße mit CI}_{95\%} = 95\% \text{ Konfidenzintervall für die Effektgröße}$; $n_{\text{obs}} = \text{Probenanzahl}$. Interpretation von $\varepsilon^2_{\text{ordinal}} = 0.12$: mittlere Effektgröße (FIELD, 2013)

In Abbildung IV-35 ist die modellierte zu erwartende Eizahlreduktion in Prozent beim Einsatz der einzelnen Anthelminthikaklassen angegeben. Die Punkte zeigen die modellierte zu erwartende Eizahlreduktion, die schwarzen Balken das 95 %-Konfidenzintervall. Die höchste zu erwartende Eizahlreduktion errechnete sich für Amino-Acetonitrilderivate (96,3 %). Vergleichbare Werte erreichte Levamisol (96,1 %). Salicylsäureanilid & Benzimidazol als Kombinationspräparat verzeichnete 94,0 %, gefolgt von Moxidectin mit 84,4 %. Die schlechteste zu erwartende Eizahlreduktion hatten Avermectine (75,9 %) und Benzimidazole (69,4 %), wobei die Ergebnisse für Avermectine aufgrund des breiten Konfidenzintervalls nur begrenzt aussagekräftig sind.

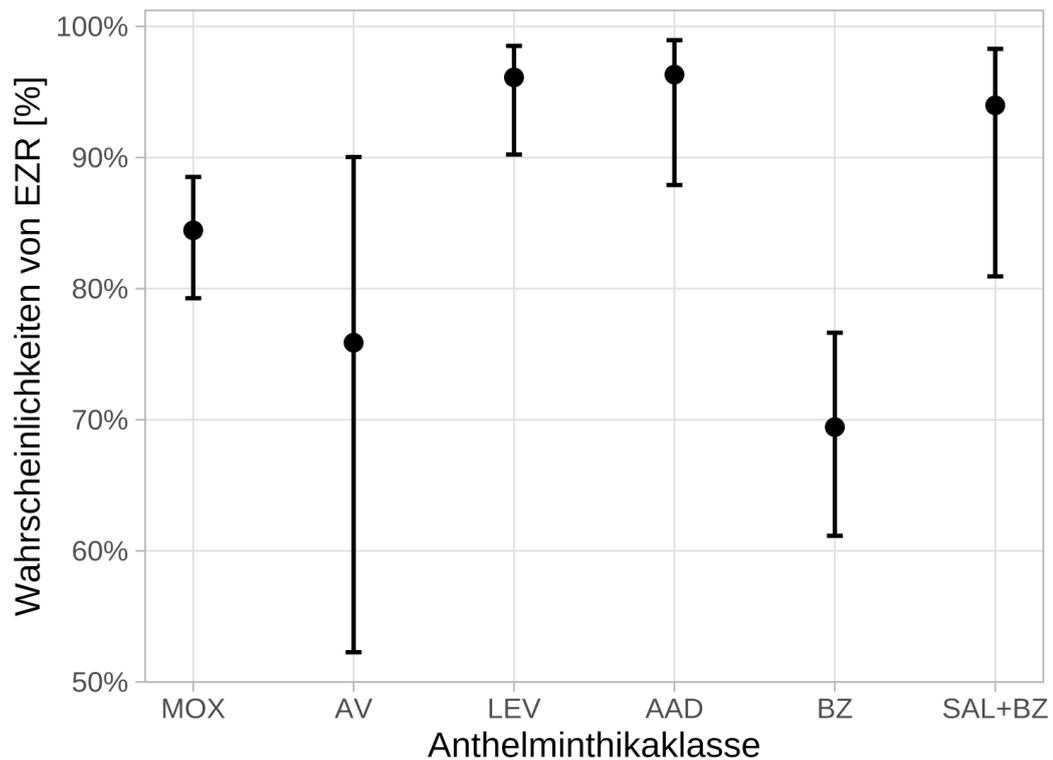


Abbildung IV-35: Modellerte zu erwartende Eizahlreduktion (EZR = FECR) in % für die einzelnen Anthelminthikaklassen, berechnet basierend auf den 256 durchgeführten Behandlungen der 226 Kleinwiederkäuerherden. Balken markieren das 95 %-Konfidenzintervall. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat

Ein paarweiser Vergleich der modellierten zu erwartenden Eizahlreduktion zwischen den einzelnen Anthelminthikaklassen in Tabelle IV-21 lieferte für Levamisol, Moxidectin, Amino-Acetonitrilderivate und Salicylsäureanilid & Benzimidazol bessere Ergebnisse gegenüber Benzimidazol. Levamisol war außerdem tendenziell wirksamer als Moxidectin und Avermectine.

Tabelle IV-21: Ergebnisse paarweiser Vergleiche der modellierten zu erwartenden Eizahlreduktion für die einzelnen Anthelminthikaklassen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; OR = odds ratio; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall. Signifikante Ergebnisse ($p \leq 0,005$) und Tendenzen ($p > 0,05 < 0,1$) sind fett gedruckt dargestellt.

Paarweiser Vergleich (Anthelminthikaklasse)	OR [95 % CI]	p-Wert (nach Holm-Korrektur)
MOX / AV	1,73 [0,33 – 9,05]	1,000
MOX / LEV	0,22 [0,05 – 1,04]	0,052
MOX / AAD	0,21 [0,03 – 1,50]	0,158
MOX / BZ	2,39 [1,12 – 5,09]	0,009
MOX / SAL+BZ	0,35 [0,05 – 2,59]	0,738
AV / LEV	0,13 [0,01 – 1,09]	0,054
AV / AAD	0,12 [0,01 – 1,43]	0,108
AV / BZ	1,38 [0,26 – 7,32]	1,000
AV / SAL+BZ	0,20 [0,02 – 2,45]	0,419
LEV / AAD	0,94 [0,08 – 10,50]	1,000
LEV / BZ	10,88 [2,3 – 52,08]	< 0,001
LEV / SAL+BZ	1,58 [0,14 – 18,04]	1,000
AAD / BZ	11,52 [1,58 – 84,09]	0,004
AAD / SAL+BZ	1,68 [0,11 – 25,55]	1,000
BZ / SAL+BZ	0,15 [0,02 – 1,09]	0,054

2.5.3. Beurteilung der selektiven Wirksamkeit auf *Haemonchus contortus* und andere MDS-Gattungen

Mit Hilfe der Identifikation von *H. contortus*-Eiern konnten der prozentuale Anteil der Eier dieser Spezies und der Anteil von Eiern anderer Magen-Darm-Strongyliden (MDS)-Gattungen vor und nach Behandlung gegenübergestellt und so Informationen über ein selektives Überleben von *H. contortus* oder anderen MDS-Gattungen nach einer Behandlung mit den jeweiligen Anthelminthikaklassen gewonnen werden. In diese Auswertung flossen alle Behandlungen mit ein, bei denen die Ergebnisse aus Erst- und dazugehöriger Folgeuntersuchung vorlagen, unabhängig von ihrer Beurteilung als erfolgreich (FECR ≥ 95 %) oder nicht erfolgreich (FECR < 95 %). Die Ergebnisse sind in Abbildung IV-36 und

Abbildung IV-37 dargestellt. Milbemycine (Moxidectin), Benzimidazole und Avermectine zeigten über alle gepaarten Proben hinweg keine signifikante Reduktion des prozentualen Haemonchusanteils. Lediglich Behandlungen mit Levamisol (Imidazothiazole), Monepantel (Amino-Acetonitril-derivate) und dem Kombinationspräparat aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol waren mit einer signifikanten Reduktion des Haemonchusanteils assoziiert. Nur das Kombinationspräparat aus Salicylsäureanilid & Benzimidazol (Wirkstoffe: Closantel & Mebendazol) erreichte in allen untersuchten Behandlungen eine vollständige Reduzierung des Haemonchusanteils auf 0 % (Abbildung IV-36). Eine signifikante Reduktion anderer MDS-Gattungen erreichten hingegen alle Anthelminthikaklassen bis auf Salicylsäureanilid & Benzimidazol. Kein Anthelminthikum erreichte jedoch eine vollständige Reduzierung des Anteils anderer MDS in allen untersuchten Herden (Abbildung IV-37).

Beim Nachweis von MDS-Eiern in den Folgeproben konnte mithilfe der Unterscheidung in *Haemonchus* und Nicht-*Haemonchus*-Gattungen eine Aussage über die verbliebenen Restpopulationen getroffen werden. Wie unter IV.1.2.5. erfolgte die Einteilung der Proben nach prozentualem Haemonchusanteil in „überwiegend (≥ 90 %) *Haemonchus*“, „Mischpopulation“ und „überwiegend (≥ 90 %) andere MDS-Gattungen“. Die prozentuale Zusammensetzung der Eier in den Folgeproben nach als erfolglos klassifizierten Behandlungen (FE_{CR} < 95 %) ist in Tabelle IV-22 dargestellt. In über der Hälfte der Fälle wurde bei nicht erfolgreichen Behandlungen mit Milbemycinen in der Folgeprobe überwiegend *H. contortus* nachgewiesen. Mischpopulationen waren häufig das Ergebnis bei Avermectinen, Amino-Acetonitril-derivaten und insbesondere bei Benzimidazolen. Bei Behandlungen mit Imidazothiazolen waren öfter und bei Salicylsäureanilid & Benzimidazol ausschließlich überwiegend andere MDS-Gattungen das Resultat.

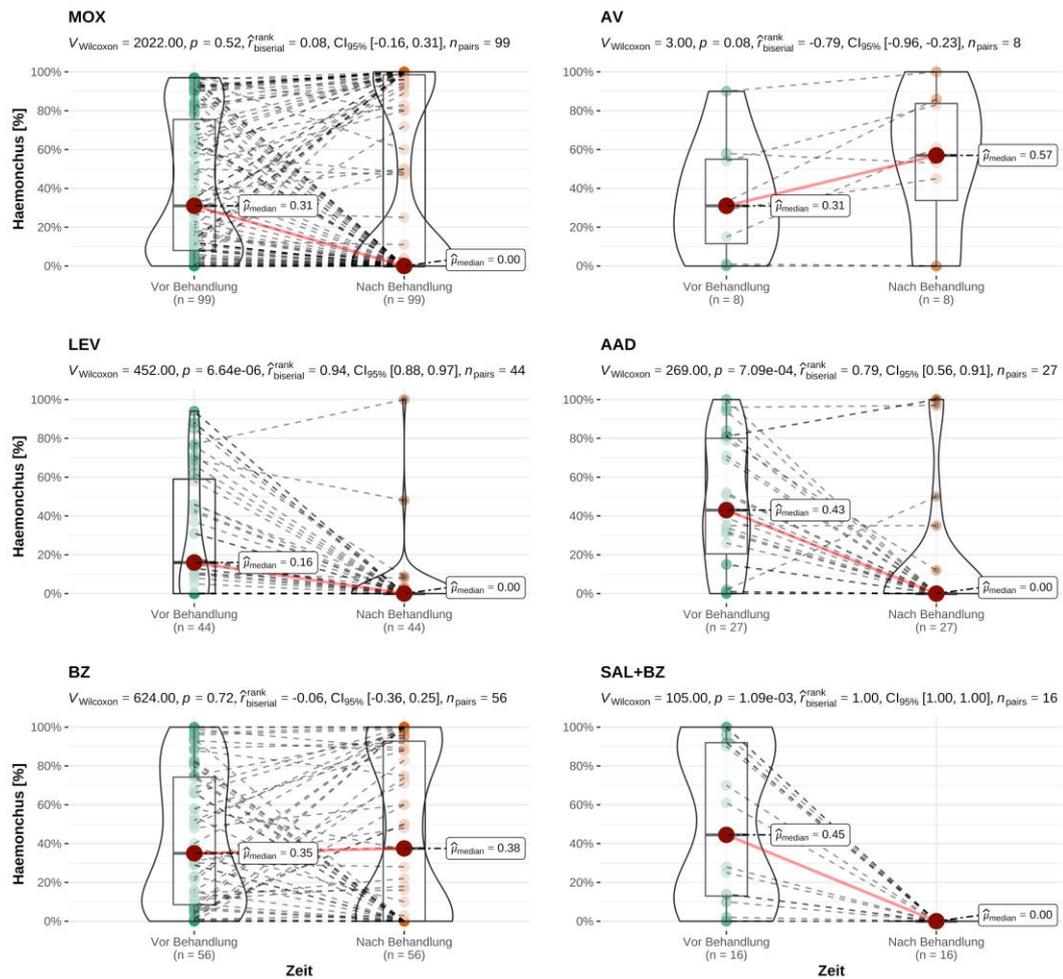


Abbildung IV-36: Vergleich des prozentualen Haemonchusanteils in den Erst- und Folgeproben mittels gepaarter Wilcoxon-Tests für die einzelnen Anthelmthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen mit verfügbaren gepaarten Ergebnissen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $r_{\text{biserial}}^{\text{rank}}$ = Effektgröße mit $\text{CI}_{95\%}$ = 95 % Konfidenzintervall; n_{pairs} = Anzahl der gepaarten Ergebnisse; Interpretation von $r_{\text{biserial}}^{\text{rank}}$: < 0.05 : winzig; ≥ 0.05 und < 0.1 : sehr klein; ≥ 0.1 und < 0.2 : klein; ≥ 0.2 und < 0.3 : mittel; ≥ 0.3 und < 0.4 : groß; ≥ 0.4 : sehr groß (FUNDER & OZER, 2019)

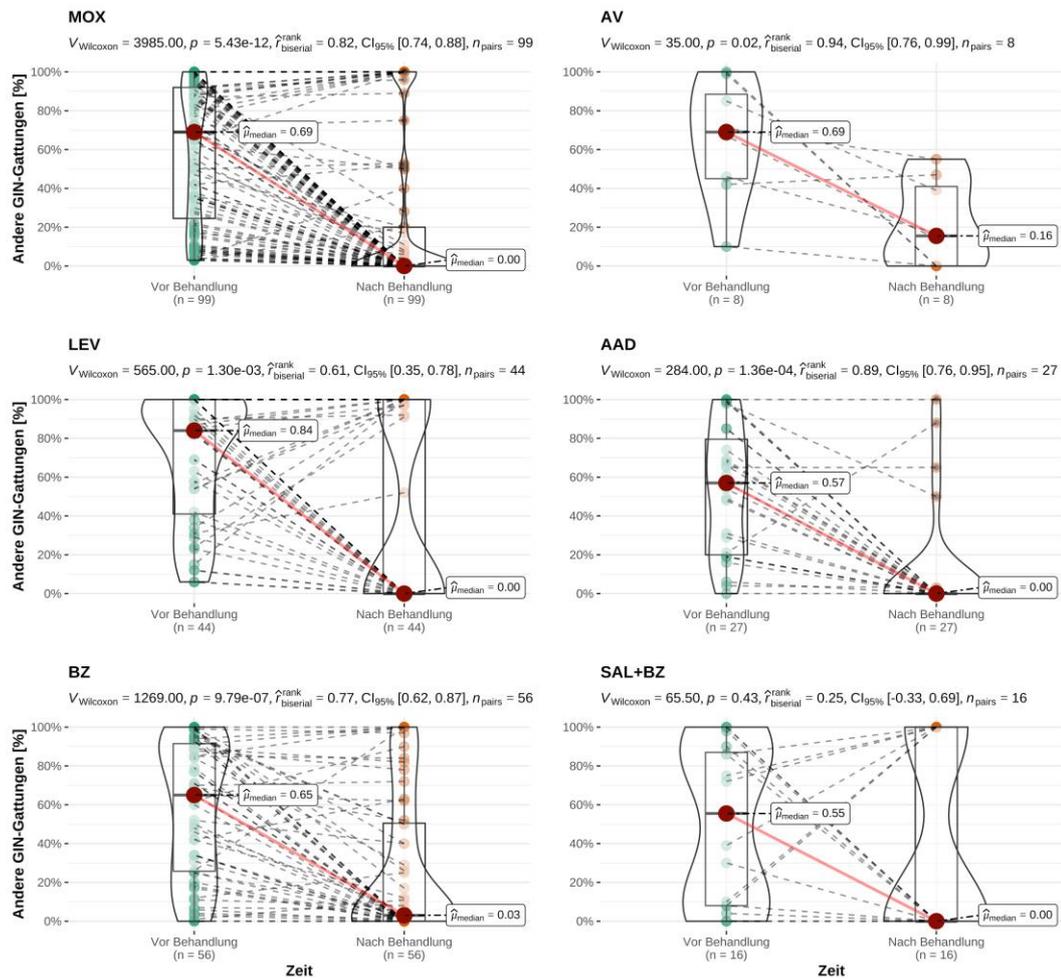


Abbildung IV-37: Vergleich des prozentualen Anteils „anderer MDS-Gattungen (außer *Haemonchus*)“ in den Erst- und Folgeproben mittels gepaarter Wilcoxon-Tests für die einzelnen Anthelminthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen mit verfügbaren gepaarten Ergebnissen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $r_{\text{rank biserial}}^{\text{rank}}$ = Effektgröße mit $CI_{95\%}$ = 95 % Konfidenzintervall; n_{pairs} = Anzahl der gepaarten Ergebnisse; Interpretation von $r_{\text{rank biserial}}^{\text{rank}}$: < 0.05 : winzig; ≥ 0.05 und < 0.1 : sehr klein; ≥ 0.1 und < 0.2 : klein; ≥ 0.2 und < 0.3 : mittel; ≥ 0.3 und < 0.4 : groß; ≥ 0.4 : sehr groß (FUNDER & OZER, 2019)

Tabelle IV-22: *H. contortus*-Anteil in den Folgeproben der 98 durchgeführten Behandlungen ohne Behandlungserfolg (FECR < 95 %) für die jeweiligen Anthelminthikaklassen. n = Anzahl Behandlungen in der jeweiligen Kategorie; MDS = Magen-Darm-Strongyliden

Anthelminthikaklasse (Behandlungen mit FECR < 95 %)	Überwiegend (≥ 90 %) <i>H. contortus</i> n (%)	Mischpopulation n (%)	Überwiegend (≥ 90 %) andere MDS n (%)
Milbemycine (45)	25 (55,6 %)	8 (17,8 %)	12 (26,7 %)
Avermectine (6)	1 (16,7 %)	5 (83,3 %)	0 (0,0 %)
Imidazothiazole (11)	1 (9,1 %)	1 (9,1 %)	9 (81,8 %)
Amino- Acetonitrilderivate (4)	1 (25,0 %)	2 (50,0 %)	1 (25,0 %)
Benzimidazole (30)	11 (36,7 %)	15 (50,0 %)	4 (13,3 %)
Salicylsäureanilid & Benzimidazol (2)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (100,0 %)

V. DISKUSSION

Diese Studie liefert wertvolle neue Informationen zum Vorkommen gastrointestinaler Nematoden und zur Wirksamkeit anthelminthischer Behandlungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland. Es handelt es sich um die bisher umfangreichsten Untersuchungen zu diesem Thema im Bundesgebiet, und die gute Zusammenarbeit mit den Tiergesundheitsdiensten und den praktizierenden Tierärzt/innen vor Ort trug maßgeblich zum Erfolg der Studie bei.

Die Situation bezüglich des beobachteten Behandlungserfolgs ist in jedem Fall besorgniserregend. Unwirksame Behandlungen wurden bei Verwendung aller in Deutschland verfügbaren Anthelminthikaklassen diagnostiziert, wobei Closantel als Einzelpräparat sehr wahrscheinlich noch gut gegen seine Zielspezies *H. contortus* wirkt. Zudem wurden auch bei Anwendung des erst in jüngerer Zeit zugelassenen Wirkstoffes Monepantel verminderte Wirksamkeiten festgestellt. Während die Ursache des vielfach beobachteten Therapieversagens höchstwahrscheinlich an einer reduzierten Wirksamkeit der verwendeten Anthelminthika liegt, konnte durch den Charakter einer Feldstudie im Rahmen des Studiendesigns der letzte Resistenzbeweis jedoch nicht erbracht werden. Hierzu wären durch den Autor kontrollierte Behandlungen und einzeltierbasierte Eizahlreduktionstests oder molekulare Untersuchungen notwendig gewesen. Mögliche Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse und Einschränkungen werden im Folgenden diskutiert, und auch die Ergebnisse der Erstprobenuntersuchung in den Gesamtzusammenhang gestellt.

1. Ergebnisse der Erstuntersuchungen

Bundesweit konnten für die Erstuntersuchung Proben aus 15 Bundesländern akquiriert werden. Zeitgleich und mit teilweise demselben Probenmaterial wurde ein Projekt zu Pansenegeln bei Schafen und Ziegen in Bayern und Niedersachsen durchgeführt (ALSTEDT et al., 2022). Aufgrund der forcierteren Werbemaßnahmen in diesen Bundesländern war auch die Anzahl der Teilnehmer/innen in diesen Regionen am höchsten. Zeitgleich handelt es sich jedoch hierbei auch um Bundesländer mit einer sehr hohen Schaf- und Ziegendichte (STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS), 2021).

1.1. Tierartliche Einflussfaktoren

Die Auswertung der Erstproben zeigte, dass Ziegen mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit mehr MDS-Eier ausschieden als Schafe, und der prozentuale Anteil von *H. contortus* an der Gesamtzahl der MDS bei den Ziegen ebenfalls signifikant höher war als bei Schafen. Diese Beobachtung steht in Einklang mit früheren Berichten, dass Ziegen unter Weidebedingungen eine höhere Wurmlast tragen und mehr Eier über den Kot ausscheiden als Schafe (LE JAMBRE & ROYAL, 1976; POMROY et al., 1986). Aufgrund seiner Bedeutung als wichtigster Nutztierparasit in warmen Klimaregionen und wohl weltweit (BESIER et al., 2016) sowie seiner hohen Pathogenität wurde für *H. contortus* in Proben ≥ 233 EpG eine separate Identifizierung vorgenommen. Die Prävalenz von *H. contortus* in den untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung betrug 81,3 % bzw. 88,4 %, was die starke Präsenz dieser Parasitenart in deutschen Kleinwiederkäuerhaltungen verdeutlicht. Das Überleben von *H. contortus* in der gemäßigten Klimazone beschränkt sich weitgehend auf die warmen Sommermonate und eine Hypobiose über die Winterzeit (BESIER et al., 2016). ROSE et al. (2016) untersuchten die Auswirkungen des Klimawandels auf diesen Parasiten in Europa und kamen zu dem Ergebnis, dass eine Zunahme des Infektionsdrucks zu erwarten ist, wobei Nordeuropa wahrscheinlich am stärksten von den Auswirkungen des Klimawandels betroffen sein wird. Eine Differenzierung der übrigen Trichostrongylidenarten wurde nicht vorgenommen, da dies anhand der Eimorphologie nicht möglich ist und eine Larvenanzucht und -identifizierung oder molekulare Methoden erfordert hätte, die im Rahmen der Studie leider nicht durchgeführt werden konnten. Es ist jedoch mit Mischinfektionen zu rechnen (MORGAN & VAN DIJK, 2012; DEPLAZES et al., 2021a). Nur *Nematodirus* spp., der im McMaster eindeutig zu identifizieren war, wurde separat von den anderen MDS bestimmt, jedoch keiner Wirksamkeitsbewertung unterzogen. Für diese Nematodengattung wurde bisher auch noch eine hohe anthelminthische Wirksamkeit berichtet (KEEGAN et al., 2017). Das Vorkommen von *Moniezia* spp. und *Eimeria* spp. in den untersuchten Poolproben wurde analog zu *Nematodirus* spp nicht quantifiziert, sondern lediglich als „nachgewiesen“ oder „nicht nachgewiesen“ erfasst, da diese Parasiten nicht im Fokus der Studie standen. Diese drei Parasitengattungen wurden daher in den Folgeproben nicht beachtet, hier konzentrierte sich die Wirksamkeitsbewertung ausschließlich auf die gegen Trichostrongyliden wirksamen Anthelminthika.

Insgesamt wurden in 82,5 % und 83,3 %, bzw. 69,6 % und 86,8 % der juvenilen / adulten Schafe bzw. Ziegen MDS-Eier in den Poolproben nachgewiesen. Diese Werte übertrafen deutlich die Untersuchungsergebnisse des Instituts für Parasitologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover, welche im Zeitraum von 2003 bis 2012 bei 52,4 % der Schafe und 44,9 % der Ziegen im Rahmen der Routinediagnostik Strongyloiden nachwies (RAUE et al., 2017). Der Unterschied zwischen unserer und der genannten Studie kann darin begründet sein, dass in die vorliegende Studie nur Herden aufgenommen wurden, in denen idealerweise vor Einsendung seit mindestens zwei Monaten keine anthelminthischen Behandlungen durchgeführt wurden. Bei Untersuchung von Routineeinsendungen ist anzunehmen, dass sich darunter auch Proben nach durchgeführter Behandlung (z. B. zur Wirksamkeitskontrolle) befanden, in denen im besten Falle kein Befall nachzuweisen sein sollte. Dies erklärt einen geringeren Anteil positiver Proben in der Studie von RAUE et al. (2017). Zugleich ist auch eine Untersuchung von Einzel- und Poolproben nicht direkt vergleichbar. Während juvenile und adulte Schafe bei unserer Studie nahezu identische mittlere EpGs hatten (juvenil: 696 EpG; adult: 624 EpG), zeigten adulte Ziegen im Durchschnitt höhere EpGs als ihre juvenilen Artgenossen (juvenil: 459 EpG; adult: 813 EpG), wobei diese Unterschiede keine Signifikanz aufwiesen. Hier wäre insgesamt eine stärkere Eiausscheidung der Jungtiere zu erwarten gewesen (DOUCH & MORUM, 1993). Eine Verzerrung der Ergebnisse könnte unter anderem durch die Beprobung von augenscheinlich erkrankten adulten Tieren oder die Beprobung von noch nicht infizierten oder sich in der Präpatenz befindlichen jungen Tieren geführt haben.

1.2. Haltung und Management als Einflussfaktoren

Die Herdengröße, die Beweidung mit anderen Tierarten sowie der Abstand zur letzten Entwurmung hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Eiausscheidung beider kleiner Wiederkäuerarten. Für die Ziegen ergab sich allerdings eine statistische Tendenz, dass kleinere Betriebe höhere Eizahlen aufwiesen als mittlere mit 100 bis 300 Tieren, was möglicherweise mit einem geringeren Bewusstsein über Parasiteninfektionen oder der beschränkten Möglichkeit für ein Weidemanagement kleinerer Betriebe zusammenhängen könnte. Verschiedene Studien berichten über den Nutzen gemeinsamer oder abwechselnder Beweidung durch gemischte Tierarten, indem die infektiösen Larven durch die Aufnahme von nicht empfänglichen Wirtstieren auf der Weide

reduziert werden (BARGER, 1999; FLEMING et al., 2006; BUCHER et al., 2021; CHARLIER et al., 2022). In unserer Studie konnten wir hierfür jedoch keine entsprechenden Ergebnisse nachweisen. Der Abstand zur letzten Entwurmung schien keinen Einfluss auf die Eiausscheidung zu haben, könnte allerdings bei kürzerem Abstand als den von COLES et al. (1992) vorgeschlagenen acht bis zwölf Wochen zu einer Vorselektion von bestimmten Wurmspezies geführt haben (COLES et al., 1992). Signifikant höhere Eizahlen ergaben sich nur bei der Standweide im Vergleich zur Wechselweide bei den Ziegen. Die Schafe zeigten hier, entgegen den Erwartungen, keine Unterschiede. Eine Aussage über den Einfluss der Weideform auf die Eiausscheidung war anhand der wenigen Informationen im Fragebogen allerdings nur bedingt möglich. Weitere Daten zum Zustand der Weide, der Besatzdichte und zum Weidemanagement wären für eine detailliertere Bewertung von Nöten gewesen. Die Hobbyhaltung zeigte sich mit 22,8 % der eingesandten Erstproben bei den Schafen und 30 % bei den Ziegen nicht überrepräsentiert. Das Alter der Tiere sowie die Beweidung mit anderen Tierarten schien auch beim prozentualen *Haemonchus*-Anteil der Erstproben ohne Einfluss. Kleinere Schafherden waren stärker von *H. contortus* betroffen als mittlere, bei den Ziegen war dies umgekehrt, hier waren es die mittleren Bestände welche mehr Eier dieser Nematodenart aufwiesen - somit konnten daraus keine Rückschlüsse gezogen werden. Die Hütelhaltung, wenn auch nur bei den Ziegen statistisch signifikant, stellte für beide Tierarten das Weidesystem mit den geringsten prozentualen *Haemonchus*-Anteilen dar. Diese Tatsache könnte auf den geringeren Parasitendruck und die damit einhergehende geringere Reinfektion bei dieser Weideform zurückzuführen sein. Je nach Dauer der Weideruhe kann bei heißem, trockenem Wetter nach drei Monaten und bei kühlem / kaltem Wetter nach sechs Monaten von einer „sicheren“ Weide ausgegangen werden (FLEMING et al., 2006). Der prozentuale Anteil von *Haemonchus* war bei den Ziegen bei kurz zurückliegender anthelminthischer Behandlung signifikant kleiner, die Schafe zeigten diesbezüglich keine Unterschiede. Diese Beobachtung könnte mit einer Vorselektion (COLES et al., 1992) von Nicht-*Haemonchus*-Gattungen in Zusammenhang stehen.

1.3. Unterschiede im Jahresverlauf

Beide Tierarten wiesen signifikante Unterschiede bei der jahreszeitlichen Eiausscheidung auf. Der Frühling war mit der höchsten Eiausscheidung verbunden,

wobei im Winter die vergleichsweise niedrigsten Werte gemessen wurden. Diese Beobachtung könnte einerseits mit einer anthelminthischen Behandlung beim Aufstallen im Herbst oder andererseits mit einem Absterben eiausscheidender adulter Nematoden in Kombination mit der Hypobiose noch nicht geschlechtsreifer Würmer zusammenhängen. Viele Nematoden können ihre Entwicklung zum adulten Stadium durch das Verharren in einem inaktiven Zustand im Wirt, der sogenannten Hypobiose, unterbrechen, wenn die Bedingungen für die Übertragung der freilebenden Stadien von einem Wirt zum anderen ungünstig sind (GIBBS, 1986; DEPLAZES et al., 2021a). Dieser Überlebensmechanismus scheint eine bedeutende Rolle für *H. contortus* zu haben, wird aber auch bei *Teladorsagia* spp., *Trichostrongylus* spp. oder *Nematodirus* spp. berichtet (STUBBINGS et al., 2020). Einen weiteren Punkt stellt die unterschiedliche Kältetoleranz der MDS dar, die von *Teladorsagia* spp. über *Trichostrongylus* spp. bis hin zu *H. contortus* abnimmt (O'CONNOR et al., 2006). Hohe Eisterblichkeit wird bei *H. contortus* unter 10 °C, und bei *T. colubriformis* unter 5 °C berichtet, wobei *T. circumcincta* noch eine hohe Lebensfähigkeit der Eier zwischen 0 °C und 10 °C aufweist (O'CONNOR et al., 2006). Vom Deutschen Wetterdienst wird für das Jahr 2020, den Hauptuntersuchungszeitraum der Studie, von überdurchschnittlich warmen Monaten Januar, Februar, April und August berichtet (DEUTSCHER WETTERDIENST, 2021). Eine einzelne Betrachtung der Monate zeigt zwei Peaks im Jahresverlauf, einen in den Monaten April, Mai und einen zweiten, unscheinbareren im September. Der Anstieg der Eiausscheidung in den Frühjahrsmonaten steht in Zusammenhang mit einer peripartalen Schwächung der Immunität der Muttertiere (STUBBINGS et al., 2020; GONZÁLEZ-GARDUÑO et al., 2021). Vor allem vier bis zwei Wochen vor und bis zu acht Wochen nach dem Ablammen kommt es zu einer vorübergehenden Zunahme der Eiausscheidung über den Kot der Muttertiere (HAMER et al., 2019; STUBBINGS et al., 2020). Je nach Rasse, Ernährung, Alter, Geburtsart, Jahreszeit und Produktionssystem sind unterschiedliche Schwankungen in diesem Zeitraum möglich (GONZÁLEZ-GARDUÑO et al., 2021). Eine Durchschnittstemperatur von 10,3 °C im April und der vergleichsweise milde Winter 2019 / 2020 wird die Lage zudem begünstigt haben (DEUTSCHER WETTERDIENST, 2021). Aufgrund der zunehmenden Belastung der Weide mit Larven im Laufe der Weidesaison und der damit verbundenen stärkeren Infektionen der Wirte kann der zweite Anstieg in der Eiausscheidung im September erklärt werden (VLASSOFF et al., 2001). Demnach

folgt die Anzahl von L 3-Larven auf der Weide einer saisonalen Dynamik mit einer kleinen Spitze im Frühjahr / Frühsommer, bedingt durch die überwinterten Larven sowie dem peripartalen Anstieg der Eiausscheidung der Muttertiere, gefolgt von einem größerem Anstieg im Spätsommer / Herbst durch die Eiausscheidung der besonders empfänglichen Lämmer (VLASSOFF et al., 2001). Zu dieser Verfügbarkeit der Larven auf der Weide steht die Aufnahme und damit einhergehende Eiausscheidung der Tiere in direkter Wechselbeziehung (VLASSOFF et al., 2001).

In ähnlicher Weise wie der Grad der Eiausscheidung waren die prozentualen Haemonchusanteile im Frühjahr höher als zu den übrigen Jahreszeiten. Eine detaillierte Betrachtung der Monate war nur für die Schafe aussagekräftig und wies ebenfalls zwei Peaks im April / Mai und September / Oktober auf. Diese Beobachtung lässt vermuten, dass hauptsächlich diese Nematodenart für die höhere, peripartale Eiausscheidung in diesem Zeitraum verantwortlich war, wobei warme Temperaturen im April und August und die kurze Generationszeit von *H. contortus* (O'CONNOR et al., 2006; BESIÉ et al., 2016) maßgeblich zur rasanten Entwicklung beigetragen haben könnten. Die zugrundeliegenden Wetterdaten (DEUTSCHER WETTERDIENST, 2021) können aufgrund der unterschiedlichen klimatischen Bedingungen im Bundesgebiet jedoch nicht pauschal auf die Studienergebnisse übertragen werden, und die einmalige Beprobung im Untersuchungszeitraum spiegelt natürlich nur eine Momentaufnahme der Betriebe wider.

2. Interpretation der Folgeprobenergebnisse

2.1. Studienpopulation und zeitliche Abstände

Die mittlere Herdengröße der teilnehmenden Betriebe betrug bei den Schafen 164 Tiere bei der Erstuntersuchung und 184 Tiere bei der Folgeuntersuchung. Bei den Ziegen waren es im Mittel 70 Tiere bei der Erst- und 40 Tiere bei der Folgeuntersuchung. Diese Beobachtung, dass mehr kleinere Ziegenbetriebe an einer anthelminthischen Wirksamkeitskontrolle teilnahmen, lässt sich einerseits an der tendenziell höheren Eiausscheidung dieser erklären, könnte aber auch andererseits mit der Nutzungsart zusammenhängen. Hier fiel auf, dass in der Erstbeprobung der Ziegen Milch als Hauptnutzung angegeben wurde, in der Folgebeprobung jedoch die Fleischnutzung an erster Stelle lag. Dies könnte darin

begründet sein, dass aufgrund der prekären Zulassungslage von anthelminthischen Produkten für Milchziegen und zu erwartender langer Wartezeiten mit den damit verbundenen Produktionseinbußen in Milchziegenherden öfter, trotz hoher initialer Eiausscheidung, von einer Entwurmung abgesehen wurde, oder diese Tierhalter/innen geschulter sein könnten bezüglich der Einschätzung einer tatsächlichen Notwendigkeit einer Therapie ihrer Tiere.

Der Abstand zwischen Beprobung und anschließender Behandlung betrug im Mittel 16,9 Tage bei den Schafen und 22,6 Tage bei den Ziegen. Hier konnte der von GEURDEN et al. (2022) empfohlene Zeitraum der Kotentnahme von maximal sieben Tagen vor der Behandlung aufgrund des Postweges, der Beratung mit den Hoftierärzt/innen, der Medikamentenbeschaffung und der Einschränkungen im Laborablauf durch die Corona-Pandemie meistens nicht eingehalten werden. Der in jedem Fall wichtigere Zeitraum zwischen Behandlung und zweiter Kotprobenentnahme wurde im Mittel bei den Schafen (12,7 Tage) als auch bei den Ziegen (12,6 Tage) eingehalten. Dennoch wurde den Vorgaben, die Kotproben zwischen 10. und 14. Tag nach einer anthelminthischen Behandlung zu entnehmen, nicht immer Folge geleistet, so dass wir den akzeptierten Zeitraum auf sieben bis 21 Tage ausweiteten, wie auch an anderer Stelle als akzeptabel berichtet wurde (KAPLAN, 2020; CHARLIER et al., 2022).

Inwieweit seitens der Tierhalter/innen der Verdacht einer Unwirksamkeit gegenüber einer vorherigen anthelminthischen Behandlung bestand, wurde anhand des Fragebogens erfasst. Bei 75 Herden wurde ein Verdacht ausgesprochen, lediglich 25 dieser Herden testeten jedoch eins oder mehrere dieser genannten Produkte. Letztlich konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Verdacht und tatsächlicher Unwirksamkeit der durchgeführten Behandlungen festgestellt werden, so dass wir daraus schließen, dass dieser Punkt keinen Einfluss auf unsere Behandlungsergebnisse hatte. Anhand der zuletzt eingesetzten Anthelminthika und der in dieser Studie verwendeten Produkte lässt sich feststellen, dass Moxidectin als Vertreter der Milbemycine sowohl bei den Schafen als auch bei den Ziegen das am häufigsten eingesetzte Anthelminthikum war.

2.2. Wirksamkeit der Behandlungen

Für die Folgeuntersuchung konnten insgesamt Proben aus 14 Bundesländern untersucht werden. Erfolgreiche Behandlungen mit einer Eizahlreduktion von

≥ 95 % wurden tendenziell häufiger bei Schafen (63,9 % der Behandlungen) als bei Ziegen (48,6 %) notiert. Für beide Tierarten gemeinsam wurden in 38,3 % der Behandlungen Eizahlreduktionen von < 95 % festgestellt. Aufgrund der teils niedrigen Stichprobenzahl wurde eine Auswertung des Behandlungserfolgs in dieser Arbeit gemeinsam für beide Tierarten vorgenommen. Eine hohe Anzahl an durchgeführten Behandlungen erlaubte eine sehr zuverlässige statistische Analyse für Moxidectin und Benzimidazole. Für Levamisol, Monepantel und das Kombinationsprodukt Closantel & Mebendazol war ebenfalls eine gute statistische Bewertung durch eine angemessene Anzahl an Behandlungen möglich. Lediglich acht Landwirt/innen wählten allerdings Avermectine zur Wirksamkeitskontrolle, was eine statistische Auswertung aufgrund der zu geringen Anzahl Behandlungen erschwerte. Die Untersuchungsergebnisse lieferten die prozentual schlechtesten Ergebnisse für Avermectine, gefolgt von Benzimidazolen und an dritter Stelle Moxidectin. In sechs der acht Avermectin-Anwendungen (75 %) wurde eine mangelhafte Wirksamkeit der durchgeführten Behandlung festgestellt, was dem höchsten Wert aller eingesetzten Anthelminthikaklassen entspricht, jedoch aufgrund der geringen Anzahl keinen Rückschluss auf eine generell derart schlechte Wirksamkeit dieser Produkte in deutschen kleinen Wiederkäuerherden erlaubte. ROSE VINEER et al. (2020) berichteten für ganz Europa von einer durchschnittlichen Resistenzprävalenz gegenüber Avermectinen von 52 %, folglich niedrigeren Werten, jedoch den zweithöchsten Werten nach Benzimidazolen (86 %). Die modellierte Höhe der zu erwartenden Eizahlreduktion lieferte, Avermectine ausgenommen, die schlechtesten Werte für Benzimidazole. Moxidectin zeigte die zweitschlechtesten Ergebnisse, wobei dieses Medikament lange Zeit als eines der wirksamsten anthelminthischen Verbindungen galt (KAPLAN et al., 2007). Die verminderte Wirksamkeit von Moxidectin wird wahrscheinlich auch die Wirksamkeit der verwandten Avermectine beeinflussen (SARGISON et al., 2005; KAPLAN et al., 2007), trotz bestimmter Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen makrozyklischer Laktone (PRICHARD et al., 2012). Ausreichende Wirksamkeit in Bezug auf die modellierte Höhe der zu erwartenden Eizahlreduktion erreichten Levamisol und Monepantel. Dennoch wurden Behandlungsversagen auch für diese beiden Medikamente verzeichnet, wobei derartige Berichte von Monepantel, dem jüngsten in Deutschland auf dem Markt erhältlichen Produkt für kleine Wiederkäuer, hierzulande bisher fehlten. Die Wirkung von Closantel gegen Nematoden ist auf *H. contortus* als hämatophagen

Parasiten beschränkt (MCKELLAR & KINABO, 1991; KOTZE & PRICHARD, 2016). Durch die Kombination mit einem Benzimidazol wird ein breites Wirkspektrum gegen gastrointestinale Nematodengattungen erreicht, dessen Erfolg sich in den durchgeführten Behandlungen weitgehend bestätigte. Die Wirksamkeit dieser Wirkstoffkombination kann jedoch von möglicherweise im Bestand vorhandenen Benzimidazolresistenzen bei Nicht-*Haemonchus*-Gattungen negativ beeinflusst werden, was auch bei einigen Betrieben in dieser Studie ersichtlich war. Einige Betriebe erprobten parallel mehrere unterschiedliche anthelminthische Produkte in unterschiedlichen Tiergruppen und es konnten teils verminderte Wirksamkeiten von zwei oder sogar drei Anthelminthikaklassen diagnostiziert werden. Die geringe Anzahl dieser Betriebe erlaubt jedoch keine Aussage zu möglichen Multiresistenzen in der vorliegenden Studie.

Mithilfe der Fluoreszenzfärbung konnten *Haemonchus* und Nicht-*Haemonchus*-Eier unterschieden und detaillierte Aussagen zum selektiven Überleben zweier Gruppen getroffen werden. Über alle Tiergruppen hinweg erreichten alle untersuchten anthelminthischen Klassen mit Ausnahme von Closantel & Mebendazol eine signifikante Reduktion des Prozentsatzes von Nicht-*Haemonchus*-Eiern. Hingegen wurde eine signifikante Reduktion des prozentualen *H. contortus*-Anteils nur mit Levamisol, Monepantel und Closantel & Mebendazol erreicht. Somit scheint *H. contortus* hauptverantwortlich für die beobachteten Behandlungsversagen bei Benzimidazolen und Moxidectin zu sein. Eier in Nachbehandlungsproben nach Levamisolgabe wurden dagegen öfter als Nicht-*Haemonchus*-Gattungen identifiziert. Für Closantel & Mebendazol wurde in allen Behandlungen eine 100%ige Reduktion des *Haemonchus*anteils in den Folgeproben beobachtet. Bestätigte Eizahlen in der Nachuntersuchung wurden ausschließlich als Nicht-*Haemonchus*-Gattungen identifiziert und deshalb auf die Unwirksamkeit von Benzimidazolen zurückgeführt. Die Wirksamkeit von Closantel gegenüber der Zielspezies *H. contortus* wurde daher in der vorliegenden Studie immer noch als sehr zufriedenstellend eingestuft. Gemischte Ergebnisse aus *H. contortus* und Nicht-*Haemonchus*-Eiern wurden in einigen Nachbehandlungsproben bis auf Closantel & Mebendazol über alle Anthelminthikaklassen jedoch ebenfalls diagnostiziert, am häufigsten bei Behandlungen mit Benzimidazolen, und könnte als Hinweis auf eine multispezifische Resistenz gegen die angewandten Klassen interpretiert werden.

3. Poolproben und modifiziertes McMaster-Verfahren

Unter Verwendung eines Eizahlreduktionstests (FECRT) aus Poolproben prüften wir die anthelminthische Wirksamkeit der durchgeführten Behandlungen in unserer Studie. Dieser einfache diagnostische Test eignet sich, basierend auf Einzeltierproben, zum Nachweis einer Anthelminthika-Resistenz von MDS in Feldproben über alle Anthelminthikaklassen hinweg (COLES et al., 1992). Ein vereinfachtes Protokoll für Poolproben wurde kürzlich von KAPLAN (2020) vorgestellt. Unterschiede in der Höhe der Eiausscheidung zwischen den verschiedenen Nematoden sind bekannt (RINALDI et al., 2011), jedoch konnte ein Zusammenhang zwischen Eiausscheidung und Wurmbürde festgestellt werden (CABARET et al., 1998). *H. contortus* produziert im Vergleich zu anderen Trichostrongylidenarten sehr viele Eier (etwa 5000 / Weibchen/d), sodass die Eiausscheidung schon bei relativ schwachem Befall hohe Werte erreichen kann (DEPLAZES et al., 2021a). Je nach verwendeter Untersuchungsmethode, Stichprobengröße oder Nachweisgrenze ist daher von gewissen Unsicherheiten in der diagnostischen Leistung dieser Bewertungsmethode auszugehen (LEVECKE et al., 2012a; LEVECKE et al., 2012b; CALVETE & URIARTE, 2013; NIELSEN, 2021). Zur Analyse von Einzelkotproben wird eine Optimierung des FECRT unter Zuhilfenahme von Statistikmodellen, wie beispielsweise des R-Pakets „eggCounts“, vorgeschlagen. Dieses versucht, die Analyse zu verbessern und die Wahrscheinlichkeit von Fehlern durch Zufallsvariationen, wie etwa der zufälligen Verteilung von Eiern innerhalb einer Kotprobe, zu minimieren (TORGERSON et al., 2014; WANG et al., 2018). Eine zusätzliche Berechnung der prospektiven Stichprobengrößen soll das „bayescount-Paket“ für R von DENWOOD et al. (2023) ermöglichen. Aufgrund der Studiengröße und der damit verbundenen notwendigen Einbeziehung der Landwirt/innen mussten wir für unsere Untersuchungen von einer idealen Durchführung unter Beachtung aller dieser Risikofaktoren abweichen. Für Poolproben sind diese Modelle nicht anwendbar. Der klassische FECRT (COLES et al., 1992) ist für groß angelegte Feldstudien nicht praktikabel (RINALDI et al., 2014; KENYON et al., 2016), so dass wir einen Poolproben-basierten-Ansatz als Alternative zur zeit- und kostenaufwendigen Untersuchung einer repräsentativen Anzahl einzelner Tiere (RINALDI et al., 2014) verwendeten. In mehreren Berichten erwies sich die Verwendung von gepoolten Proben als gültiger und zuverlässiger Ansatz zur Beurteilung der anthelminthischen Wirksamkeit im Feld

(RINALDI et al., 2014; KENYON et al., 2016; GEORGE et al., 2017). In Studien aus Irland (KEEGAN et al., 2017) und den Niederlanden (PLOEGER & EVERTS, 2018) wurde bereits über den erfolgreichen Einsatz gepoolter Proben zur Bewertung der anthelminthischen Wirksamkeit berichtet. Auch in den aktuellen Empfehlungen von KAPLAN (2020) sind Informationen zur Durchführung und Interpretation eines poolprobenbasierten FECRTs als mögliche Alternative zur Untersuchung von Einzelkotproben enthalten.

Als Untersuchungsmethode zur Bestimmung der Eizahl verwendeten wir ein modifiziertes McMaster-Verfahren nach BECKER et al. (2016). Diese Untersuchungsmethode ist weniger sensitiv als Mini-FLOTAC bei der Erkennung niedriger Eizahlen, aber beide Methoden bewerteten die Arzneimittelwirksamkeit gleichermaßen zuverlässig, wenn die Eizahl der Ausgangsprobe zunahm (RINALDI et al., 2014; KENYON et al., 2016). Für eine adäquate Bewertung der Eizahlreduktion wurden deshalb in unserer Studie nur Tiergruppen > 200 EpG in der Erstuntersuchung für eine Folgeuntersuchung zugelassen (KENYON et al., 2016; KAPLAN, 2020). Damit erfüllten wir mit zusätzlicher Sicherheit die von COLES et al. (1992) geforderten Mindest-EpG von 150. Die McMaster-Technik ist eine zuverlässige diagnostische Methode um einfach und schnell Behandlungsentscheidungen zu treffen (RINALDI et al., 2011) und wird auch aktuell von KAPLAN (2020) für einzelne und gepoolte Kotproben bei Schafen und Ziegen empfohlen.

In einem weiteren Schritt konnten wir mittels Fluoreszenzfärbung mit PNA-FITC (COLDITZ et al., 2002) eine Differenzierung zwischen *Haemonchus*-Eiern und anderen Trichostrongylideneiern unter dem Fluoreszenzmikroskop durchführen (JURASEK et al., 2010). Damit konnten wir zwar nicht wie in molekularen Ansätzen die Zusammensetzung der gesamten Nematodenpopulation vor und nach einer Behandlung bestimmen (AVRAMENKO et al., 2017; MCINTYRE et al., 2018; QUEIROZ et al., 2020), jedoch wertvolle Informationen zur Beteiligung von *H. contortus* als wichtigsten Nutztierparasiten bei Schafen und Ziegen (BESIER et al., 2016) und zum selektiven Überleben dieser Spezies oder anderer Trichostrongylidengattungen gewinnen. Diese Ergebnisse liefern wertvolle Zusatzinformationen und stützen die Resistenzvermutung.

Bei der Interpretation von Eizahlreduktionstests im Hinblick auf ein tatsächliches Vorliegen einer Anthelminthika-Resistenz müssen eine Reihe möglicher

Störfaktoren berücksichtigt werden: MORGAN et al. (2022) nennen Wirts-, Parasiten-, und technische Störfaktoren. Die Wirtsfaktoren wie beispielsweise Spezies, Rasse, Alter, Nahrung und Wirtsimmunität, sowie die Parasitenfaktoren, zu denen die Artzusammensetzung oder die unterschiedliche Fruchtbarkeit der Spezies gehören, lassen sich nur schwer kontrollieren. Technische Faktoren hingegen wie die richtige Probenentnahme, die exakte Dosierung des Anthelminthikums, oder die Labortechniken können gut auf ihre korrekte Durchführung überprüft werden (MORGAN et al., 2022). In der vorliegenden Studie wurde die Probenentnahme sowie die anthelminthische Behandlung von den Landwirt/innen eigenständig durchgeführt. Durch detaillierte Anweisungen und den persönlichen Austausch, ist von einer ordnungsgemäßen Durchführung auszugehen. Zusätzliche Sicherheit bot die Kooperation mit den Hoftierärzt/innen, welche die gesamte Untersuchung selbst durchführten bzw. begleiteten oder die zumindest zur Beschaffung der verschreibungspflichtigen Anthelminthika konsultiert werden mussten. Die korrekte Dosierung der Medikamente und Applikationswege wurden zudem anhand der Fragebogenergebnisse überprüft.

4. Einschränkungen der Studie

Um valide Daten zur Wirksamkeit anthelminthischer Behandlungen bei kleinen Wiederkäuern zu generieren, wurde eine deutschlandweite Teilnahme ermöglicht. Dies hatte zur Folge, dass aufgrund des Studiumumfangs weder die Kotprobenentnahme noch die anthelminthische Behandlung durch den Autor persönlich durchgeführt werden konnten. Ein Anreiz zur Teilnahme wurde durch die kostenlose Untersuchung der Kotproben geschaffen, zusätzlich könnte aber auch das offene Studiendesign, welches nicht den Einsatz eines bestimmten Anthelminthikums vorschrieb, zur Motivation der Tierhalter/innen beigetragen haben (UNTERSWEIG et al., 2021). Die freiwillige Teilnahme führte zwar zu einer Vorauswahl von Teilnehmer/innen, gewährleistete aber gleichzeitig, dass sich nur interessierte Betriebsinhaber/innen meldeten, welche bereit waren, die Studienanweisungen zu befolgen. Diese Freiwilligkeit und damit verbundene Selbstauswahl der Teilnehmer/innen könnte allerdings zu einem gewissen Risiko für eine Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben. Einerseits könnten vermehrt Landwirt/innen auf den Aufruf reagiert haben, die bereits Erfahrungen mit Unwirksamkeiten in der Vergangenheit machten. Andererseits könnte aber auch genau Gegenteiliges der Fall gewesen sein, dass Halter/innen durch die

Werbemaßnahmen erst auf dieses Problem aufmerksam wurden und daraufhin Kontakt aufnahmen (PLOEGER & EVERTS, 2018). Dementsprechend könnte eine Vorauswahl zugunsten beider Seiten möglich gewesen sein, wobei die Teilnahme durch 463 Betriebe in jeden Fall zufriedenstellend war.

Die gewünschte Erst- und Folgeuntersuchung von 15 Tieren, entsprechend fünf Tieren pro Pool, war aufgrund der unterschiedlichen Eiausscheidung in den Erstproben und der Entnahme von verschiedenen Tiergruppen nicht immer möglich. An einer Folgeuntersuchung waren nur Tiergruppen mit einer Eiausscheidung von > 200 EpG teilnahmeberechtigt, so dass je nach Konstellation der Erstprobenergebnisse zwischen fünf und 15 Tieren bewertet werden konnten. Einzelne Tierhalter/innen verwendeten nicht wie vorgesehen nur ein Anthelminthikum pro Betrieb, sondern testeten unterschiedliche Anthelminthika je Gruppe. In diesem Fall wurde jede Behandlung separat ausgewertet. Im Durchschnitt gingen für alle durchgeführten Behandlungen 1,98 Sammelproben, somit zehn Tiere, in die Beurteilung der Eizahlreduktion ein. Unterschiedliche Poolgrößen erwiesen sich allerdings im Vergleich zu ihren Einzelproben als gleichermaßen zuverlässig in Bezug auf die Eizahlreduktion (RINALDI et al., 2014; KENYON et al., 2016). Daher scheint es unwahrscheinlich, dass die verschiedenen Poolgrößen die Bewertung der Eizahlreduktion maßgeblich beeinflusst haben. Unsere Ergebnisse könnten jedoch durch die Verwendung von Poolproben sowie eines modifizierten McMaster-Verfahrens die anthelminthische Wirksamkeit überschätzen und ein potenzielles Behandlungsversagen im Vergleich zu Einzelproben und der Verwendung der Mini-FLOTAC-Technik unterschätzen (KENYON et al., 2016). Ebenfalls könnten unsere Ergebnisse trotz ausreichender FECRT von ≥ 95 % eine mögliche Anthelminthika-Resistenz maskieren, wenn beispielsweise eine geringe Anzahl an resistenten MDS vorhanden ist, oder eine geringe Fruchtbarkeit der resistenten MDS im Vergleich zur anfälligen Population besteht (KÖNIGOVÁ et al., 2021; MORGAN et al., 2022). Andererseits können aber auch Faktoren wie Unterdosierung oder falsche Verabreichung des Anthelminthikums eine verminderte Wirksamkeit vortäuschen, ohne dass eine Anthelminthika-Resistenz vorhanden ist (EL-ABDELLATI et al., 2010). Eine Unterdosierung durch Unterschätzung des Körpergewichts oder eine falsche Kalibrierung von Drenchgeräten (STUBBINGS et al., 2020) konnte unsererseits nicht abschließend ausgeschlossen werden. Die Dosierung des verwendeten

Anthelminthikums musste allerdings vom Halter / von der Halterin auf dem mitgelieferten Fragebogen notiert werden und wurde später auf ihre Richtigkeit überprüft. Es ist davon auszugehen, dass die Tierhalter/innen um die Gesundheit und das Wohlergehen ihrer Tiere bemüht sind, um weiterhin zukunftsfähige und produktive Herden zu erhalten, und dementsprechend korrekte Dosierungen anwendeten. Für die Schafe konnte dies auch anhand der Angaben im Fragebogen bestätigt werden, hier wurden lediglich bewusste Überdosierungen beobachtet, während bei den Ziegen 17 Tiergruppen weniger als die erforderliche Menge an Anthelminthika erhielten. Diese Tatsache ist besonders besorgniserregend und weist auf die immer noch bestehenden Wissenslücken in der Tierärzteschaft zur korrekten Dosierung von Anthelminthika bei Ziegen hin. Die unterschiedliche Pharmakokinetik der Anthelminthika bei Schafen, Ziegen und Rindern ist bekannt (MYERS et al., 2021) und weitere Aufklärungsarbeit ist notwendig, um einer Entwicklung von Resistenzen durch Unterdosierung (LEATHWICK & LUO, 2017; NICIURA et al., 2020) entgegenzuwirken.

In Deutschland ist Eprinomectin derzeit das einzige Mittel, das bei Ziegen zugelassen ist. Dieser Wirkstoff wurde einer eingehenden pharmakokinetischen Untersuchung bei dieser Tierart unterzogen (REHBEIN et al., 2014; BRIQUÉ-PELLET et al., 2017; HAMEL et al., 2021) und steht zur subkutanen Anwendung und als Aufgusspräparat zur Verfügung (VETIDATA, 2023). Anhand der angegebenen Dosierung wird eine ordnungsgemäße Verabreichung für diese Tierart gewährleistet. Die korrekte Dosisleistung von Eprinomectin als Pour-on-Produkt für Ziegen wird hingegen teilweise kritisch beurteilt (ROSTANG et al., 2020), und die Wirksamkeit subkutaner Präparate bei Ziegen im Gegensatz zu Pour-on Anthelminthika scheint ohnehin besser zu sein (BAUDINETTE et al., 2022). Die gesetzliche Regelung stellt ein Problem für die Anwendung dieses Produkts in der Praxis dar, denn andere Wirkstoffe außer Eprinomectin dürften eigentlich nur bei Ziegen eingesetzt werden, bei denen Resistenzen gegen dieses Anthelminthikum bereits vorherrschen. Dies ist mit aktuellen Empfehlungen zum nachhaltigen Einsatz von Anthelminthika (STUBBINGS et al., 2020) nicht vereinbar. In der Schweiz wurde bereits von unwirksamen Behandlungen mit Eprinomectin bei Ziegen, dem einzigen dort zugelassenen Mittel ohne Wartezeit auf Milch, in allen untersuchten Betrieben berichtet (MURRI et al., 2014). Zunehmend wird auch die anthelminthische Behandlung von Milchschaafen in

Deutschland zum Problem, denn auch die Wirksamkeit der für diese Tier- und Nutzungsart zugelassenen Benzimidazole und makrozyklische Laktone zeigte sich in unserer Studie besorgniserregend.

Trotz einiger Unsicherheiten dieser Feldstudie glauben wir, dass die beobachtete Wirksamkeit von anthelminthischen Behandlungen weitgehend von der tatsächlichen anthelminthischen Wirksamkeit in unserer Studienpopulation abhängt. Die berechneten reduzierten FECR-Werte für alle anthelminthischen Klassen fielen häufig unter den Schwellenwert, der als indikativ für das „wahrscheinliche“ oder „höchstwahrscheinliche“ Vorhandensein von Anthelminthika-Resistenz definiert wurde (KAPLAN, 2020).

5. Vergleich zu anderen europäischen Ländern

Diese aktuellen Studienergebnisse zur Wirksamkeit anthelminthischer Behandlungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland stehen in Einklang mit Berichten aus den Nachbarländern Österreich (UNTERSWEG et al., 2021), Niederlande (PLOEGER & EVERTS, 2018) und Polen (MICKIEWICZ et al., 2021). Obwohl für Europa (KAPLAN & VIDYASHANKAR, 2012) insbesondere auch Deutschland (ROSE VINEER et al., 2020) bisher noch ein niedrigeres Resistenzniveau gemeldet wurde, war in Europa im letzten Jahrzehnt eine Zunahme der Resistenzprävalenz für alle Anthelminthikaklassen mit Ausnahme von Levamisol zu beobachten (ROSE VINEER et al., 2020). Immer häufiger werden auch multispezifische Resistenzen (MCINTYRE et al., 2018; UNTERSWEG et al., 2021) und Multiresistenzen (SARGISON et al., 2010; GEURDEN et al., 2014; BORDES et al., 2020; MICKIEWICZ et al., 2020) diagnostiziert. Auch gegenüber dem neueren Wirkstoff Monepantel werden in zahlreichen europäischen Ländern zunehmend Resistenzen beklagt (VAN DEN BROM et al., 2015; HAMER et al., 2018; HÖGLUND et al., 2020; UNTERSWEG et al., 2021). In Deutschland wurden gegenüber diesem Produkt bisher noch keine Resistenzen bei kleinen Wiederkäuern festgestellt, jedoch konnte in deutschen Alpakaherden eine verminderte Wirksamkeit nachgewiesen werden (KULTSCHER et al., 2019). Die Wirksamkeit von Levamisol in unserer Studie war deutlich besser als die angegebene Resistenzprävalenz in Europa (ROSE VINEER et al., 2020). Andere europäische Länder verzeichneten aber ebenfalls noch gute Erfolge beim Einsatz dieses Produkts (PLOEGER & EVERTS, 2018; UNTERSWEG et al., 2021). Ursächlich

für die vergleichsweise gute Wirksamkeit von Levamisol in unserer Studie könnte die zeitweilige Nicht-Verfügbarkeit dieses Produkts am Markt, das schmale Wirkungsspektrum oder seine Toxizität sein, wodurch es in der Vergangenheit nur spärlich eingesetzt wurde. Closantel, welches nur in Kombination mit Mebendazol angewendet wurde, zeigte noch eine hervorragende Wirkung gegen seine Zielspezies *H. contortus*. Bei der Behandlung von Mischpopulationen ist jedoch die verbreitete Benzimidazolresistenz auch bei Nicht-*Haemonchus*-Gattungen hier ein Problem. Es handelt sich vermutlich um eine Frage der Zeit bis auch in Deutschland, wie bereits auf niederländischen Schaffarmen berichtet (PLOEGER & EVERTS, 2018), eine Resistenz bei *H. contortus* gegen dieses Produkt nachgewiesen wird.

6. Schlussfolgerungen und Ausblick

In dieser Studie konnten im ganzen Bundesgebiet reduzierte Wirksamkeiten von Behandlungen mit allen verfügbaren Anthelminthikaklassen, mit Ausnahme von Closantel als Schmalspektrum Anthelminthikum gegen *H. contortus*, nachgewiesen werden. Am häufigsten wurden Behandlungsversagen bei Benzimidazolen und Moxidectin festgestellt, wobei Avermectine ebenfalls schlechte Ergebnisse zeigten, jedoch aufgrund der begrenzten Anwendungen keine repräsentative statistische Analyse erlaubten. Auch bei dem in Deutschland zuletzt zugelassenen Produkt Monepantel wurde ein verminderter Erfolg der durchgeführten Behandlungen festgestellt. Zur Durchführung unserer Feldstudie mussten wir Kompromisse eingehen. Soweit es möglich war, wurden jedoch alle Störfaktoren ausgeschlossen (MORGAN et al., 2022), so dass das beobachtete Behandlungsversagen in unserer Studie höchstwahrscheinlich auf eine verminderte Wirksamkeit der verwendeten Anthelminthika zurückzuführen ist.

Die Entwicklung und Einführung einer ausreichenden Anzahl neuer anthelminthischer Produkte zur Eindämmung von Resistenzen ist aufgrund einer schleppenden Forschung, insbesondere aufgrund fehlender Finanzmittel nicht zu erwarten (NIXON et al., 2020). Daher ist es umso wichtiger, die bestehenden Produkte sinnvoll einzusetzen, um eine lange Wirksamkeit zu gewährleisten. Einige Autor/innen sehen in der Anwendung mehrerer Anthelminthika in Kombination eine Möglichkeit, die Resistenzentwicklung zu verlangsamen. (LEATHWICK, 2012; LEATHWICK, 2013; KAPLAN, 2020). Daneben stellt die Erhaltung von

Refugien durch eine gezielte Behandlung von Einzeltieren (Targeted Selective Treatment), oder bestimmten Tiergruppen (Targeted Treatments) einen wertvollen Ansatz dar, um eine Wirksamkeit der aktuellen Anthelminthika zu verlängern (KENYON et al., 2009; KENYON & JACKSON, 2012; CHARLIER et al., 2014). Zudem soll auch die Züchtung auf erhöhte Wirtsresistenz gegen gastrointestinale Nematoden (GILLEARD et al., 2021; HAYWARD, 2022) sowie der Einsatz von Impfstoffen (MATOS et al., 2017; ADDUCI et al., 2022) Bestandteil zukünftiger Managementstrategien sein. Die Verwendung von nematophagen Pilzen oder sekundären Pflanzeninhaltsstoffen stellt ein weiteres Konzept zur Reduzierung des Anthelminthikaeinsatzes dar (CHARLIER et al., 2022). Nichtsdestotrotz werden wir auch in Zukunft auf die Verwendung von Anthelminthika angewiesen sein (VERCRUYSSSE et al., 2018). Letztendlich basiert der Erfolg aller Strategien in der Umsetzung durch die Tierhalter/innen und Tierärzt/innen. Hier ist es wichtig, die Betriebsleiter/innen zu motivieren und vom Nutzen dieser Strategien zu überzeugen (WOODGATE & LOVE, 2012). Die Durchführbarkeit stellt dabei den wichtigsten Punkt zur Befolgung der Ratschläge dar (SVENSSON et al., 2019). Im Hinblick auf die unterdosierten Ziegengruppen in unserer Studie besteht zudem weiterer Handlungsbedarf, aktuelles Wissen zur Dosierung bei dieser Tierart zu kommunizieren.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Der routinemäßige Einsatz von Anthelminthika hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zu einer enormen Ausbreitung von Anthelminthika-Resistenzen geführt. Insbesondere bei kleinen Wiederkäuern werden auch zunehmend Mehrfach- und Multiresistenzen diagnostiziert. In Deutschland konzentrieren sich bisherige Berichte auf lokale Studien mit begrenztem Probenumfang sowie einer moderaten Bewertung einzelner Anthelminthikaklassen. Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über das Vorkommen gastrointestinaler Nematoden und die Wirksamkeit der eingesetzten Anthelminthika im gesamten Bundesgebiet zu erhalten. Der FECRT unter Verwendung eines modifizierten McMaster-Verfahrens diente dabei als Bewertungsmethode. Als Probenmaterial verwendeten wir Poolproben von insgesamt 15 Tieren je Bestand (drei Pools mit je fünf Tieren). Je nach anfänglicher Eiausscheidung und Probeneinsendung aus einer oder unterschiedlichen Tiergruppen war eine anthelminthische Behandlung und Wirksamkeitsbewertung anhand von 5, 10 oder 15 Tieren je Bestand möglich. Mithilfe von Fragebögen wurden Daten zum Betrieb, zur Haltung, zum Management sowie zur anthelminthischen Behandlung erhoben und im Zusammenhang zur Eiausscheidung und zur Eizahlreduktion statistisch bewertet. Mittels einer Fluoreszenzfärbung war zusätzlich eine Unterscheidung der MDS-Eier in *Haemonchus*- und Nicht-*Haemonchus*-Gattungen möglich.

Für die Erstuntersuchung wurden Kotproben aus 15 Bundesländern, für eine Folgeuntersuchung aus 14 Bundesländern eingesandt. Insgesamt nahmen 463 Betriebsleiter/innen an einer Erstuntersuchung mit 1195 Sammelkotproben von Schafen und 305 Sammelkotproben von Ziegen teil. An der Folgeuntersuchung beteiligten sich 221 Betriebe mit 412 Schaf- und 95 Ziegensammelkotproben. Eine statistische Wirksamkeitsbewertung erfolgte gemeinsam für beide kleine Wiederkäuerarten auf der Basis von 256 durchgeführten Behandlungen (Schaf: 219; Ziege: 37).

Ziegen schieden in den Erstproben signifikant höhere Eizahlen aus und hatten zudem höhere prozentuale *Haemonchus*anteile als Schafe. Für beide Tierarten wurde im Frühjahr eine signifikant höhere Eiausscheidung im Vergleich zu den anderen Jahreszeiten beobachtet. Eine anthelminthische Therapie führte bei den Schafen (63,9 % der Behandlungen) tendenziell häufiger zu einer ausreichenden

Eizahlreduktion von ≥ 95 % als bei den Ziegen (48,6 %).

Am häufigsten wurden Moxidectin (n = 101) und Benzimidazole (n = 57) zur anthelminthischen Behandlung eingesetzt. Auf der Basis der beobachteten Resultate errechnete sich die höchste modellierte zu erwartende Eizahlreduktion für Monepantel mit 96,3 %. Ähnlich gute Werte ergaben sich für Levamisol (96,1 %), gefolgt von Closantel & Mebendazol (94,0 %). Für Moxidectin betrug die modellierte zu erwartende Eizahlreduktion 84,4 %, für Avermectine 75,9 %. Die Bewertung von Avermectinen war aufgrund der breiten Konfidenzintervalle infolge einer geringen Anzahl durchgeführter Behandlungen allerdings nur eingeschränkt möglich. Die schlechtesten Ergebnisse wurden für Benzimidazole festgestellt (modellerte zu erwartende Eizahlreduktion um 69,4 %). Eine verminderte Wirksamkeit (FECR < 95 %) stand in keinem signifikanten Zusammenhang mit dem vorherigen Verdacht einer Anthelminthika-Unwirksamkeit seitens der Tierhalter/innen.

Zu einer signifikanten Reduktion von Nicht-*Haemonchus*-Eiern führten alle verwendeten Anthelminthikaklassen mit Ausnahme von Closantel & Mebendazol. Dagegen konnte nur mit Levamisol, Monepantel und Closantel & Mebendazol eine signifikante Reduzierung von *H. contortus*-Eiern erreicht werden. Closantel & Mebendazol bewirkte eine vollständige Elimination von *H. contortus*, so dass Nachbehandlungsproben ausschließlich Nicht-*Haemonchus*-Eier enthielten und daher auf eine Unwirksamkeit von Mebendazol zurückzuführen waren. Eine Folgeuntersuchung nach einer Behandlung mit Levamisol zeigte am häufigsten Nicht-*Haemonchus*-Gattungen. Mischpopulationen wurden mit Ausnahme von Closantel und Mebendazol bei allen Anthelminthikaklassen identifiziert.

In unserer Studie konnten wir eine verminderte Wirksamkeit durchgeführter Behandlungen mit allen eingesetzten Wirkstoffgruppen, mit Ausnahme von Closantel gegen seine Zielart *Haemonchus contortus*, feststellen. Diese Beobachtung ist höchstwahrscheinlich in einer Unwirksamkeit der verwendeten Mittel begründet. Mitunter fanden wir auch Hinweise auf mögliche multispezifische Resistenzen und Multiresistenzen. Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern scheint diese Beobachtung nicht unerwartet. Für einen letzten Resistenzbeweis sind allerdings weitere Untersuchungen auf Einzeltier- oder molekularer Basis notwendig.

VII. SUMMARY

The routine use of anthelmintics has led to an enormous spread of anthelmintic resistance worldwide in recent decades. Particularly in small ruminants, multiple and multidrug resistances are also increasingly diagnosed. In Germany, previous reports focused on local studies, with limited sample size and a moderate evaluation of individual anthelmintic classes. The aim of this work was to get an overview of the occurrence of gastrointestinal nematodes and the effectiveness of the anthelmintic drugs used throughout Germany. The FECRT based on pooled samples and using a modified McMaster technique served as the evaluation method. As sample material, we used pooled faecal samples from a total of 15 animals per flock (three pools of five animals each). Depending on the initial egg excretion and samples submitted from one or different animal groups, anthelmintic treatment and efficacy assessment was possible on 5, 10 or 15 animals per flock. Questionnaires were used to collect data regarding farm husbandry, management and anthelmintic treatment, and these data were statistically evaluated in relation to egg excretion and faecal egg count reduction. Fluorescence staining was used to additionally distinguish gastrointestinal nematode eggs into *Haemonchus* and non-*Haemonchus* genera.

Faecal samples from 15 federal states were submitted for the initial examination, and from 14 federal states for the follow-up examination. A total of 463 farmers took part in the initial examination, amounting to 1195 pooled ovine faecal samples and 305 pooled samples from goats. In the follow-up study, 221 farms participated with 412 ovine and 95 caprine sample pools. Both species were evaluated statistically together on the basis of 256 performed treatments (sheep: 219; goats: 37).

Goat samples contained significantly higher egg counts in the initial submissions and also had higher percentages of *Haemonchus* spp. than sheep. For both species, a significantly higher egg excretion was observed in spring compared to other seasons. There was a statistical tendency of a higher proportion of successful treatments in sheep (63,9 % of treatments) as judged by a sufficient egg count reduction of ≥ 95 % than in goats (48,6 %).

Moxidectin (n = 101) and benzimidazoles (n = 57) were used most frequently for anthelmintic treatments. Based on the results, the highest predicted probability of

egg count reduction was calculated for monepantel at 96,3 %. Similarly good values were obtained for Levamisole (96,1 %), followed by Closantel & Mebendazole (94,0 %). For Moxidectin, the predicted probability of egg count reduction was 84,4 %, and 75,9 % for avermectins. However, evaluation of avermectins was limited due to wide confidence intervals resulting from a small number of performed treatments. The poorest results were found for Benzimidazoles (predicted probability of egg count reduction by 69,4 %). Reduced efficacy (FECR < 95 %) was not significantly related to prior suspicion of anthelmintic inefficacy by animal owners.

A significant reduction of non-*Haemonchus*-eggs was achieved by all anthelmintic classes used except for Closantel & Mebendazole. In contrast, a significant reduction of *Haemonchus* eggs could only be achieved by Levamisole, Monepantel and Closantel & Mebendazole. Closantel & Mebendazole resulted in complete elimination of *H. contortus*, so these post-treatment samples only contained non-*Haemonchus*-eggs, which was attributed to inefficacy of Mebendazole. A post-treatment examination following application of levamisole most frequently revealed non-*Haemonchus* genera. Mixed populations were also sometimes identified following treatment with all anthelmintic classes except Closantel and Mebendazole.

This study identified reduced efficacy of performed treatments with all anthelmintic classes except for Closantel against its target species, *Haemonchus contortus*. This observation is most likely caused by ineffectiveness of the agents used. There was also an indication of presence of possible multispecific and multidrug resistance on some farms. Compared to other European countries, these observations do not seem unexpected. For a final proof of resistance, however, further studies based on individual samples or molecular tests are necessary.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Adduci I, Sajovitz F, Hinney B, Lichtmannsperger K, Joachim A, Wittek T, Yan S. Haemonchosis in Sheep and Goats, Control Strategies and Development of Vaccines against *Haemonchus contortus*. *Animals* 2022; 12: 2339.

Alstedt U, Voigt K, Jäger MC, Knubben-Schweizer G, Zablotzki Y, Strube C, Wenzel C. Rumen and Liver Fluke Infections in Sheep and Goats in Northern and Southern Germany. *Animals (Basel)* 2022; 12: 876.

Antonopoulos A, Doyle SR, Bartley DJ, Morrison AA, Kaplan R, Howell S, Neveu C, Busin V, Devaney E, Laing R. Allele specific PCR for a major marker of levamisole resistance in *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2022; 20: 17-26.

Avramenko RW, Redman EM, Lewis R, Yazwinski TA, Wasmuth JD, Gilleard JS. Exploring the Gastrointestinal “Nemabiome”: Deep Amplicon Sequencing to Quantify the Species Composition of Parasitic Nematode Communities. *PLOS ONE* 2015; 10: e0143559.

Avramenko RW, Redman EM, Lewis R, Bichuette MA, Palmeira BM, Yazwinski TA, Gilleard JS. The use of nemabiome metabarcoding to explore gastrointestinal nematode species diversity and anthelmintic treatment effectiveness in beef calves. *International Journal for Parasitology* 2017; 47: 893-902.

Avramenko RW, Redman EM, Melville L, Bartley Y, Wit J, Queiroz C, Bartley DJ, Gilleard JS. Deep amplicon sequencing as a powerful new tool to screen for sequence polymorphisms associated with anthelmintic resistance in parasitic nematode populations. *International Journal for Parasitology* 2019; 49: 13-26.

Bagnall NH, Ruffell A, Raza A, Elliott TP, Lamb J, Hunt PW, Kotze AC. Mutations in the Hco-mptl-1 gene in a field-derived monepantel-resistant isolate of *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2017; 7: 236-40.

Baltrušis P, Charvet CL, Halvarsson P, Mikko S, Höglund J. Using droplet digital PCR for the detection of hco-acr-8b levamisole resistance marker in *H. contortus*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2021; 15: 168-76.

Barger IA. The role of epidemiological knowledge and grazing management for helminth control in small ruminants. *Int J Parasitol* 1999; 29: 41-7.

Baudinette E, O'Handley R, Trengove C. Anthelmintic resistance of gastrointestinal nematodes in goats: A systematic review and meta-analysis. *Vet Parasitol* 2022; 312: 109809.

Bauer C. Multispecific resistance of trichostrongyles to benzimidazoles in a goat herd in Germany. *Dtsch Tierarztl Wochenschr* 2001; 108: 49-50.

Baur R, Beech R, Sigel E, Rufener L. Monepantel irreversibly binds to and opens *Haemonchus contortus* MPTL-1 and *Caenorhabditis elegans* ACR-20 receptors. *Mol Pharmacol* 2015; 87: 96-102.

Becker A-C, Kraemer A, Epe C, Strube C. Sensitivity and efficiency of selected coproscopical methods—sedimentation, combined zinc sulfate sedimentation-flotation, and McMaster method. *Parasitology Research* 2016; 115: 2581-7.

Besier RB, Kahn LP, Sargison ND, Van Wyk JA. The Pathophysiology, Ecology and Epidemiology of *Haemonchus contortus* Infection in Small Ruminants. *Adv Parasitol* 2016; 93: 95-143.

Bihaqi SJ, Allaie IM, Banday MAA, Sankar M, Wani ZA, Prasad A. Multiple anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of Caprines on Mountain Research Centre for Sheep and Goat at Kashmir Valley, India. *Parasite Epidemiol Control* 2020; 11: e00163.

- Blackhall WJ, Pouliot J-F, Prichard RK, Beech RN. *Haemonchus contortus*: Selection at a Glutamate-Gated Chloride Channel Gene in Ivermectin- and Moxidectin-Selected Strains. *Experimental Parasitology* 1998; 90: 42-8.
- Blanchard A, Guégnard F, Charvet CL, Crisford A, Courtot E, Sauvé C, Harmache A, Duguet T, O'Connor V, Castagnone-Sereno P, Reaves B, Wolstenholme AJ, Beech RN, Holden-Dye L, Neveu C. Deciphering the molecular determinants of cholinergic anthelmintic sensitivity in nematodes: When novel functional validation approaches highlight major differences between the model *Caenorhabditis elegans* and parasitic species. *PLoS Pathog* 2018; 14: e1006996.
- Bordes L, Dumont N, Lespine A, Souil E, Sutra J-F, Prévot F, Grisez C, Romanos L, Dailedouze A, Jacquet P. First report of multiple resistance to eprinomectin and benzimidazole in *Haemonchus contortus* on a dairy goat farm in France. *Parasitology International* 2020; 76: 102063.
- Borgers M, De Nollin S, De Brabander M, Thienpont D. Influence of the anthelmintic mebendazole on microtubules and intracellular organelle movement in nematode intestinal cells. *Am J Vet Res* 1975; 36: 1153-66.
- Boulin T, Fauvin A, Charvet CL, Cortet J, Cabaret J, Bessereau JL, Neveu C. Functional reconstitution of *Haemonchus contortus* acetylcholine receptors in *Xenopus* oocytes provides mechanistic insights into levamisole resistance. *Br J Pharmacol* 2011; 164: 1421-32.
- Briqu e-Pellet C, Ravinet N, Quenet Y, Alvinerie M, Chartier C. Pharmacokinetics and anthelmintic efficacy of injectable eprinomectin in goats. *Veterinary Parasitology* 2017; 241: 43-7.
- Bucher E, Torgerson PR, Hertzberg H. Control of gastrointestinal helminths in goats in a mixed grazing system with cattle. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2021; 163: 565-76.

Bull K, Glover MJ, Rose Vineer H, Morgan ER. Increasing resistance to multiple anthelmintic classes in gastrointestinal nematodes on sheep farms in southwest England. *Vet Rec* 2022; 190: e1531.

Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Bekanntmachung über die Zulassung von Tierarzneimitteln sowie andere Amtshandlungen vom: 31.05.2021. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2021: https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Bekanntmachungen/2021_06_22_Bekanntmachung_BAnz.html. Letzter Zugriff: 18.01.2023.

Cabaret J, Gasnier N, Jacquet P. Faecal egg counts are representative of digestive-tract strongyle worm burdens in sheep and goats. *Parasite* 1998; 5: 137-42.

Calvete C, Uriarte J. Improving the detection of anthelmintic resistance: Evaluation of faecal egg count reduction test procedures suitable for farm routines. *Veterinary Parasitology* 2013; 196: 438-52.

Charlier J, Morgan ER, Rinaldi L, van Dijk J, Demeler J, Höglund J, Hertzberg H, Ranst BV, Hendrickx G, Vercruyssen J, Kenyon F. Practices to optimise gastrointestinal nematode control on sheep, goat and cattle farms in Europe using targeted (selective) treatments. *Veterinary Record* 2014; 175: 250-5.

Charlier J, Bartley DJ, Sotiraki S, Martinez-Valladares M, Claerebout E, von Samson-Himmelstjerna G, Thamsborg SM, Hoste H, Morgan ER, Rinaldi L. Chapter Three - Anthelmintic resistance in ruminants: challenges and solutions. In: *Advances in Parasitology*. Rollinson D, Stothard R, eds.: Academic Press 2022: 171-227.

Claerebout E, De Wilde N, Van Mael E, Casaert S, Velde FV, Roeber F, Veloz PV, Levecke B, Geldhof P. Anthelmintic resistance and common worm control practices in sheep farms in Flanders, Belgium. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* 2020; 20: 100393.

Colditz IG, Le Jambre LF, Hosse R. Use of lectin binding characteristics to identify gastrointestinal parasite eggs in faeces. *Veterinary Parasitology* 2002; 105: 219-27.

Coles GC, Bauer C, Borgsteede FHM, Geerts S, Klei TR, Taylor MA, Waller PJ. 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* 1992; 44: 35-44.

Coles GC, Jackson F, Pomroy WE, Prichard RK, von Samson-Himmelstjerna G, Silvestre A, Taylor MA, Vercruyse J. The detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 2006; 136: 167-85.

Crook EK, O'Brien DJ, Howell SB, Storey BE, Whitley NC, Burke JM, Kaplan RM. Prevalence of anthelmintic resistance on sheep and goat farms in the mid-Atlantic region and comparison of in vivo and in vitro detection methods. *Small Ruminant Research* 2016; 143: 89-96.

Cully DF, Vassilatis DK, Liu KK, Paresse PS, Van der Ploeg LH, Schaeffer JM, Arena JP. Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 1994; 371: 707-11.

Denwood MJ, Kaplan RM, McKendrick IJ, Thamsborg SM, Nielsen MK, Levecke B. A statistical framework for calculating prospective sample sizes and classifying efficacy results for faecal egg count reduction tests in ruminants, horses and swine. *Veterinary Parasitology* 2023; 314: 109867.

Deplazes P, Joachim A, Mathis A, Strube C, Taubert A, Samson-Himmelstjerna Gv, Zahner H. *Parasitologie für die Tiermedizin*. 4. überarbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York. 2021a: Teil 3, 251-390.

Deplazes P, Joachim A, Mathis A, Strube C, Taubert A, Samson-Himmelstjerna Gv, Zahner H. *Parasitologie für die Tiermedizin*. 4., überarbeitete Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart; New York. 2021b: Teil 7, 583/84; Teil 8, 613/14.

Deutscher Wetterdienst. Klimastatusbericht Deutschland Jahr 2020. Deutscher Wetterdienst (DWD), Geschäftsbereich Klima und Umwelt, Offenbach. 29 Seiten. 2021:https://www.dwd.de/DE/leistungen/klimastatusbericht/publikationen/ksb_2020.html. Letzter Zugriff 01.03.2023.

Dey AR, Begum N, Anisuzzaman, Alim MA, Alam MZ. Multiple anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of small ruminants in Bangladesh. *Parasitology International* 2020; 77: 102105.

Douch PG, Morum PE. The effect of age on the response of Romney sheep to gastrointestinal nematodes during grazing. *Int J Parasitol* 1993; 23: 651-5.

Doyle SR, Cotton JA. Genome-wide Approaches to Investigate Anthelmintic Resistance. *Trends Parasitol* 2019; 35: 289-301.

Doyle SR, Laing R, Bartley D, Morrison A, Holroyd N, Maitland K, Antonopoulos A, Chaudhry U, Flis I, Howell S, McIntyre J, Gilleard JS, Tait A, Mable B, Kaplan R, Sargison N, Britton C, Berriman M, Devaney E, Cotton JA. Genomic landscape of drug response reveals mediators of anthelmintic resistance. *Cell Rep* 2022; 41: 111522.

Dupuy J, Alvinerie M, Ménez C, Lespine A. Interaction of anthelmintic drugs with P-glycoprotein in recombinant LLC-PK1-mdr1a cells. *Chem Biol Interact* 2010; 186: 280-6.

Düvel S. Untersuchungen zum Vorkommen von Endoparasiten und zur Verbreitung anthelminthika-resistenter Strongylidenpopulationen in deutschen Ziegenherden. Inaugural-Dissertation, Justus-Liebig-Universität, Gießen. 2016; <http://geb.uni-giessen.de/geb/volltexte/2016/12015/>

El-Abdellati A, Charlier J, Geldhof P, Levecke B, Demeler J, von Samson-Himmelstjerna G, Claerebout E, Vercruyse J. The use of a simplified faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy on Belgian and German cattle farms. *Veterinary Parasitology* 2010; 169: 352-7.

Emmerich IU, Ganter M, Wittek T. Dosierungsvorschläge für Arzneimittel bei kleinen Wiederkäuern und Neuweltkameliden. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart. 2016: XVII, 142-9.

Falzon LC, O'Neill TJ, Menzies PI, Peregrine AS, Jones-Bitton A, vanLeeuwen J, Mederos A. A systematic review and meta-analysis of factors associated with anthelmintic resistance in sheep. *Preventive Veterinary Medicine* 2014; 117: 388-402.

Field A. *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. 4th ed. Sage, London, UK. 2013;

Fissiha W, Kinde MZ. Anthelmintic Resistance and Its Mechanism: A Review. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 5403-10.

Flávia da Silva F, Bezerra H, Feitosa TF, Vilela VLR. Nematode resistance to five anthelmintic classes in naturally infected sheep herds in Northeastern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet* 2018; 27: 423-9.

Fleming SA, Craig T, Kaplan RM, Miller JE, Navarre C, Rings M. Anthelmintic resistance of gastrointestinal parasites in small ruminants. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 435-44.

Forrester SG, Prichard RK, Beech RN. A glutamate-gated chloride channel subunit from *Haemonchus contortus*: expression in a mammalian cell line, ligand binding, and modulation of anthelmintic binding by glutamate. *Biochem Pharmacol* 2002; 63: 1061-8.

Friedman PA, Platzer EG. Interaction of anthelmintic benzimidazoles and benzimidazole derivatives with bovine brain tubulin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1978; 544: 605-14.

Funder DC, Ozer DJ. Evaluating Effect Size in Psychological Research: Sense and Nonsense. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science* 2019; 2: 156-68.

George MM, Paras KL, Howell SB, Kaplan RM. Utilization of composite fecal samples for detection of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes of cattle. *Veterinary Parasitology* 2017; 240: 24-9.

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

Geurden T, Chartier C, Fanke J, di Regalbono AF, Traversa D, von Samson-Himmelstjerna G, Demeler J, Vanimisetti HB, Bartram DJ, Denwood MJ. Anthelmintic resistance to ivermectin and moxidectin in gastrointestinal nematodes of cattle in Europe. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2015; 5: 163-71.

Geurden T, Smith ER, Vercruyssen J, Yazwinski T, Settje T, Nielsen MK. World association for the advancement of veterinary parasitology (WAAVP) guideline for the evaluation of the efficacy of anthelmintics in food-producing and companion animals: general guidelines. *Veterinary Parasitology* 2022; 304: 109698.

Ghisi M, Kaminsky R, Mäser P. Phenotyping and genotyping of *Haemonchus contortus* isolates reveals a new putative candidate mutation for benzimidazole resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology* 2007; 144: 313-20.

Gibbs HC. Hypobiosis and the periparturient rise in sheep. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 1986; 2: 345-53.

Gilleard JS, Kotze AC, Leathwick D, Nisbet AJ, McNeilly TN, Besier B. A journey through 50 years of research relevant to the control of gastrointestinal nematodes in ruminant livestock and thoughts on future directions. *International Journal for Parasitology* 2021; 51: 1133-51.

González-Garduño R, Arece-García J, Torres-Hernández G. Physiological, Immunological and Genetic Factors in the Resistance and Susceptibility to Gastrointestinal Nematodes of Sheep in the Peripartum Period: A Review. *Helminthologia* 2021; 58: 134-51.

Hamel D, Kvaternick V, Kellermann M, Visser M, Mayr S, Fankhauser B, Rehbein S. Pour-on administration of eprinomectin to lactating dairy goats: Pharmacokinetics and anthelmintic efficacy. *JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* 2021; 44: 952-60.

Hamer K, Bartley D, Jennings A, Morrison A, Sargison N. Lack of efficacy of monepantel against trichostrongyle nematodes in a UK sheep flock. *Veterinary Parasitology* 2018; 257: 48-53.

Hamer K, McIntyre J, Morrison AA, Jennings A, Kelly RF, Leeson S, Bartley DJ, Chaudhry U, Busin V, Sargison N. The dynamics of ovine gastrointestinal nematode infections within ewe and lamb cohorts on three Scottish sheep farms. *Prev Vet Med* 2019; 171: 104752.

Hayward AD. Genetic parameters for resistance to gastrointestinal nematodes in sheep: a meta-analysis. *Int J Parasitol* 2022; 52: 843-53.

Hinney B, Schoiswohl J, Melville L, Ameen VJ, Wille-Piazzai W, Bauer K, Joachim A, Krücken J, Skuce PJ, Krametter-Frötscher R. High frequency of benzimidazole resistance alleles in trichostrongyloids from Austrian sheep flocks in an alpine transhumance management system. *BMC Vet Res* 2020; 16: 132.

Hinney B, Wiedermann S, Kaiser W, Krücken J, Joachim A. Eprinomectin and Moxidectin Resistance of Trichostrongyloids on a Goat Farm in Austria. *Pathogens* 2022; 11: 498.

Hodgson B, Mulvaney CJ. Resistance to a triple-combination anthelmintic in *Trichostrongylus* spp. on a commercial sheep farm in New Zealand. *N Z Vet J* 2017; 65: 277-81.

Höglund J, Enweji N, Gustafsson K. First case of monepantel resistant nematodes of sheep in Sweden. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* 2020; 22: 100479.

Höglund J, Baltrušis P, Enweji N, Gustafsson K. Signs of multiple anthelmintic resistance in sheep gastrointestinal nematodes in Sweden. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports* 2022; 36: 100789.

Holm SA, Sörensen CR, Thamsborg SM, Enemark HL. Gastrointestinal nematodes and anthelmintic resistance in Danish goat herds. *Parasite* 2014; 21: 37.

Jurasek ME, Bishop-Stewart JK, Storey BE, Kaplan RM, Kent ML. Modification and further evaluation of a fluorescein-labeled peanut agglutinin test for identification of *Haemonchus contortus* eggs. *Vet Parasitol* 2010; 169: 209-13.

Kaminsky R, Ducray P, Jung M, Clover R, Rufener L, Bouvier J, Weber SS, Wenger A, Wieland-Berghausen S, Goebel T, Gauvry N, Pautrat F, Skripsky T, Froelich O, Komoin-Oka C, Westlund B, Sluder A, Mäser P. A new class of anthelmintics effective against drug-resistant nematodes. *Nature* 2008; 452: 176-80.

Kaplan RM. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. *Trends in Parasitology* 2004; 20: 477-81.

Kaplan RM, Vidyashankar AN, Howell SB, Neiss JM, Williamson LH, Terrill TH. A novel approach for combining the use of in vitro and in vivo data to measure and detect emerging moxidectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats. *International Journal for Parasitology* 2007; 37: 795-804.

Kaplan RM, Vidyashankar AN. An inconvenient truth: Global worming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 2012; 186: 70-8.

Kaplan RM. Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Management of Anthelmintic Resistance in Gastrointestinal Nematodes of Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 2020; 36: 17-30.

Keegan JD, Keane OM, Good B, De Waal T, Denny M, Hanrahan JP, Fitzgerald W, Sheehan M. A nationwide survey of anthelmintic treatment failure on sheep farms in Ireland. *Ir Vet J* 2017; 70: 7.

Kenyon F, Greer AW, Coles GC, Cringoli G, Papadopoulos E, Cabaret J, Berrag B, Varady M, Van Wyk JA, Thomas E, Vercruysse J, Jackson F. The role of targeted selective treatments in the development of refugia-based approaches to the control of gastrointestinal nematodes of small ruminants. *Veterinary Parasitology* 2009; 164: 3-11.

Kenyon F, Jackson F. Targeted flock/herd and individual ruminant treatment approaches. *Veterinary Parasitology* 2012; 186: 10-7.

Kenyon F, Rinaldi L, McBean D, Pepe P, Bosco A, Melville L, Devin L, Mitchell G, Ianniello D, Charlier J, Vercruysse J, Cringoli G, Levecke B. Pooling sheep faecal samples for the assessment of anthelmintic drug efficacy using McMaster and Mini-FLOTAC in gastrointestinal strongyle and *Nematodirus* infection. *Veterinary Parasitology* 2016; 225: 53-60.

Königová A, Urda Dolinská M, Babják M, von Samson-Himmelstjerna G, Komáromyová M, Várady M. Experimental evidence for the lack of sensitivity of in vivo faecal egg count reduction testing for the detection of early development of benzimidazole resistance. *Parasitology Research* 2021; 120: 153-9.

Kotze AC, Hunt PW, Skuce P, von Samson-Himmelstjerna G, Martin RJ, Sager H, Krücken J, Hodgkinson J, Lespine A, Jex AR, Gilleard JS, Beech RN, Wolstenholme AJ, Demeler J, Robertson AP, Charvet CL, Neveu C, Kaminsky R, Rufener L, Alberich M, Menez C, Prichard RK. Recent advances in candidate-gene and whole-genome approaches to the discovery of anthelmintic resistance markers and the description of drug/receptor interactions. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2014; 4: 164-84.

Kotze AC, Prichard RK. Anthelmintic Resistance in *Haemonchus contortus*: History, Mechanisms and Diagnosis. *Adv Parasitol* 2016; 93: 397-428.

Kotze AC, Gilleard JS, Doyle SR, Prichard RK. Challenges and opportunities for the adoption of molecular diagnostics for anthelmintic resistance. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2020; 14: 264-73.

Kultscher L, Hinney B, Schmäschke R, Joachim A, Wittek T. Current anthelmintic treatment is not always effective at controlling strongylid infections in German alpaca herds. *Parasit Vectors* 2019; 12: 330.

Kwa MS, Okoli MN, Schulz-Key H, Okongkwo PO, Roos MH. Use of P-glycoprotein gene probes to investigate anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* and comparison with *Onchocerca volvulus*. *Int J Parasitol* 1998; 28: 1235-40.

Kwa MSG, Kooyman FNJ, Boersema JH, Roos MH. Effect of Selection for Benzimidazole Resistance in *Haemonchus contortus* on β -Tubulin Isotype 1 and Isotype 2 Genes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1993; 191: 413-9.

Kwa MSG, Veenstra JG, Roos MH. Benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* is correlated with a conserved mutation at amino acid 200 in β -tubulin isotype 1. *Molecular and Biochemical Parasitology* 1994; 63: 299-303.

Lacey E. The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *International Journal for Parasitology* 1988; 18: 885-936.

Lacey E, Gill JH. Biochemistry of benzimidazole resistance. *Acta Tropica* 1994; 56: 245-62.

Laing R, Doyle SR, McIntyre J, Maitland K, Morrison A, Bartley DJ, Kaplan R, Chaudhry U, Sargison N, Tait A, Cotton JA, Britton C, Devaney E. Transcriptomic analyses implicate neuronal plasticity and chloride homeostasis in ivermectin resistance and response to treatment in a parasitic nematode. *PLoS Pathog* 2022; 18: e1010545.

Lamb J, Elliott T, Chambers M, Chick B. Broad spectrum anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in Northern NSW of Australia. *Veterinary Parasitology* 2017; 241: 48-51.

Le Jambre LF, Royal WM. A comparison of worm burdens in grazing merino sheep and angora goats. *Aust Vet J* 1976; 52: 181-3.

Le Jambre LF. Egg hatch as an in vitro assay of thiabendazole resistance in nematodes. *Veterinary Parasitology* 1976; 2: 385-91.

Le Jambre LF, Gill JH, Lenane IJ, Baker P. Inheritance of avermectin resistance in *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 2000; 30: 105-11.

Leathwick DM. Modelling the benefits of a new class of anthelmintic in combination. *Veterinary Parasitology* 2012; 186: 93-100.

- Leathwick DM. Managing anthelmintic resistance – Parasite fitness, drug use strategy and the potential for reversion towards susceptibility. *Veterinary Parasitology* 2013; 198: 145-53.
- Leathwick DM, Luo D. Managing anthelmintic resistance—Variability in the dose of drug reaching the target worms influences selection for resistance? *Veterinary Parasitology* 2017; 243: 29-35.
- Lee BH, Clothier MF, Dutton FE, Nelson SJ, Johnson SS, Thompson DP, Geary TG, Whaley HD, Haber CL, Marshall VP, Kornis GI, McNally PL, Ciadella JJ, Martin DG, Bowman JW, Baker CA, Coscarelli EM, Alexander-Bowman SJ, Davis JP, Zinser EW, Wiley V, Lipton MF, Mauragis MA. Marcfortine and paraherquamide class of anthelmintics: discovery of PNU-141962. *Curr Top Med Chem* 2002; 2: 779-93.
- Lespine A, Ménez C, Bourguinat C, Prichard RK. P-glycoproteins and other multidrug resistance transporters in the pharmacology of anthelmintics: Prospects for reversing transport-dependent anthelmintic resistance. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2012; 2: 58-75.
- Levecke B, Rinaldi L, Charlier J, Maurelli MP, Bosco A, Vercruyse J, Cringoli G. The bias, accuracy and precision of faecal egg count reduction test results in cattle using McMaster, Cornell-Wisconsin and FLOTAC egg counting methods. *Veterinary Parasitology* 2012a; 188: 194-9.
- Levecke B, Dobson RJ, Speybroeck N, Vercruyse J, Charlier J. Novel insights in the faecal egg count reduction test for monitoring drug efficacy against gastrointestinal nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 2012b; 188: 391-6.
- Martin PJ, McKenzie JA. Levamisole resistance in *Trichostrongylus colubriformis*: A sex-linked recessive character. *International Journal for Parasitology* 1990; 20: 867-72.

- Martin RJ. Modes of action of anthelmintic drugs. *Vet J* 1997; 154: 11-34.
- Martin RJ, Robertson AP, Buxton SK, Beech RN, Charvet CL, Neveu C. Levamisole receptors: a second awakening. *Trends Parasitol* 2012; 28: 289-96.
- Martínez-Valladares M, Martínez-Pérez JM, Robles-Pérez D, Cordero-Pérez C, Famularo MR, Fernández-Pato N, Castañón-Ordóñez L, Rojo-Vázquez FA. The present status of anthelmintic resistance in gastrointestinal nematode infections of sheep in the northwest of Spain by in vivo and in vitro techniques. *Veterinary Parasitology* 2013; 191: 177-81.
- Matos AFIMd, Nobre COR, Monteiro JP, Bevilaqua CML, Smith WD, Teixeira M. Attempt to control *Haemonchus contortus* in dairy goats with Barbervax®, a vaccine derived from the nematode gut membrane glycoproteins. *Small Ruminant Research* 2017; 151: 1-4.
- Mavrot F, Hertzberg H, Torgerson P. Effect of gastro-intestinal nematode infection on sheep performance: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors* 2015; 8: 557.
- McIntyre J, Hamer K, Morrison AA, Bartley DJ, Sargison N, Devaney E, Laing R. Hidden in plain sight - Multiple resistant species within a strongyle community. *Veterinary Parasitology* 2018; 258: 79-87.
- McKellar QA, Kinabo LD. The pharmacology of flukicidal drugs. *Br Vet J* 1991; 147: 306-21.
- Melville LA, Redman E, Morrison AA, Rebecca Chen PC, Avramenko R, Mitchell S, Van Dijk J, Innocent G, Sargison F, Aitken C, Gilleard JS, Bartley DJ. Large scale screening for benzimidazole resistance mutations in *Nematodirus battus*, using both pyrosequence genotyping and deep amplicon sequencing, indicates the early emergence of resistance on UK sheep farms. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2020; 12: 68-76.

Messer PW, Petrov DA. Population genomics of rapid adaptation by soft selective sweeps. *Trends Ecol Evol* 2013; 28: 659-69.

Mickiewicz M, Czopowicz M, Kawecka-Grochocka E, Moroz A, Szaluś-Jordanow O, Várady M, Königová A, Spinu M, Górski P, Bagnicka E, Kaba J. The first report of multidrug resistance in gastrointestinal nematodes in goat population in Poland. *BMC Vet Res* 2020; 16: 270.

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

Mohammed-Ali NA, Bogan JA. The pharmacodynamics of the flukicidal salicylanilides, rafoxanide, closantel and oxcyclosanide. *J Vet Pharmacol Ther* 1987; 10: 127-33.

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

Morgan ER, van Dijk J. Climate and the epidemiology of gastrointestinal nematode infections of sheep in Europe. *Vet Parasitol* 2012; 189: 8-14.

Morgan ER, Lanusse C, Rinaldi L, Charlier J, Vercruysse J. Confounding factors affecting faecal egg count reduction as a measure of anthelmintic efficacy. *Parasite* 2022; 29: 20.

Moritz EI. Ein Beitrag zum Befall mit Endoparasiten und zum Nachweis von Benzimidazolresistenzen bei Magen-Darm-Strongyliden der Schafe in Niedersachsen. Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover. 2005; https://elib.tiho-hannover.de/receive/etd_mods_00002214

Murri S, Knubben-Schweizer G, Torgerson P, Hertzberg H. Frequency of eprinomectin resistance in gastrointestinal nematodes of goats in canton Berne, Switzerland. *Veterinary Parasitology* 2014; 203: 114-9.

Myers MJ, Howard KD, Kawalek JC. Pharmacokinetic comparison of six anthelmintics in sheep, goats, and cattle. *JOURNAL OF VETERINARY PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS* 2021; 44: 58-67.

Nabukenya I, Rubaire-Akiiki C, Olila D, Muhangi D, Höglund J. Anthelmintic resistance in gastrointestinal nematodes in goats and evaluation of FAMACHA diagnostic marker in Uganda. *Veterinary Parasitology* 2014; 205: 666-75.

Niciura SCM, Tizioto PC, Moraes CV, Cruvinel GG, de Albuquerque ACA, Santana RCM, Chagas ACS, Esteves SN, Benavides MV, do Amarante AFT. Extreme-QTL mapping of monepantel resistance in *Haemonchus contortus*. *Parasit Vectors* 2019; 12: 403.

Niciura SCM, Cruvinel GG, Moraes CV, Chagas ACS, Esteves SN, Benavides MV, Amarante AFT. In vivo selection for *Haemonchus contortus* resistance to monepantel. *Journal of Helminthology* 2020; 94: e46.

Niciura SCM, Okino CH, Nucci ADS, Malagó W, Jr., Benavides MV, Esteves SN, Chagas ACS. Polymorphisms in exon 11 of the *mptl-1* gene and monepantel resistance in *Haemonchus contortus*. *Parasitol Res* 2022; 121: 3581-8.

Nielsen MK. What makes a good fecal egg count technique? *Vet Parasitol* 2021; 296: 109509.

Nixon SA, Welz C, Woods DJ, Costa-Junior L, Zamanian M, Martin RJ. Where are all the anthelmintics? Challenges and opportunities on the path to new anthelmintics. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2020; 14: 8-16.

O'Connor LJ, Walkden-Brown SW, Kahn LP. Ecology of the free-living stages of major trichostrongylid parasites of sheep. *Vet Parasitol* 2006; 142: 1-15.

Oliveira PA, Riet-Correa B, Estima-Silva P, Coelho ACB, Santos BLD, Costa MAP, Ruas JL, Schild AL. Multiple anthelmintic resistance in Southern Brazil sheep flocks. *Rev Bras Parasitol Vet* 2017; 26: 427-32.

Papadopoulos E, Gallidis E, Ptochos S. Anthelmintic resistance in sheep in Europe: A selected review. *Veterinary Parasitology* 2012; 189: 85-8.

Paraud C, Marcotty T, Lespine A, Sutra JF, Pors I, Devos I. Cross-resistance to moxidectin and ivermectin on a meat sheep farm in France. *Veterinary Parasitology* 2016; 226: 88-92.

Patil I. Visualizations with statistical details: The 'ggstatsplot' approach. *Journal of Open Source Software* 2021; 6: 3167.

Peña-Espinoza M, Thamsborg SM, Demeler J, Enemark HL. Field efficacy of four anthelmintics and confirmation of drug-resistant nematodes by controlled efficacy test and pyrosequencing on a sheep and goat farm in Denmark. *Veterinary Parasitology* 2014; 206: 208-15.

Perbix C. Die Resistenzlage von Magen-Darm-Strongyliden gegenüber Moxidectin in deutschen Schafherden. Inaugural-Dissertation, Tierärztliche Hochschule, Hannover. 2008; https://elib.tiho-hannover.de/receive/etd_mods_00001544

Ploeger HW, Everts RR. Alarming levels of anthelmintic resistance against gastrointestinal nematodes in sheep in the Netherlands. *Veterinary Parasitology* 2018; 262: 11-5.

Pomroy WE, Lambert MG, Betteridge K. Comparison of faecal strongylate egg counts of goats and sheep on the same pasture. *N Z Vet J* 1986; 34: 36-7.

Potârniche AV, Mickiewicz M, Olah D, Cerbu C, Spînu M, Hari A, Györke A, Moroz A, Czopowicz M, Várady M, Kaba J. First Report of Anthelmintic Resistance in Gastrointestinal Nematodes in Goats in Romania. *Animals (Basel)* 2021; 11

Prichard R. Genetic variability following selection of *Haemonchus contortus* with anthelmintics. *Trends in Parasitology* 2001; 17: 445-53.

Prichard R, Ménez C, Lespine A. Moxidectin and the avermectins: Consanguinity but not identity. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2012; 2: 134-53.

Prichard RK, Geary TG. Perspectives on the utility of moxidectin for the control of parasitic nematodes in the face of developing anthelmintic resistance. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2019; 10: 69-83.

Puttachary S, Trailovic SM, Robertson AP, Thompson DP, Woods DJ, Martin RJ. Derquantel and abamectin: effects and interactions on isolated tissues of *Ascaris suum*. *Mol Biochem Parasitol* 2013; 188: 79-86.

Qian H, Martin RJ, Robertson AP. Pharmacology of N-, L-, and B-subtypes of nematode nAChR resolved at the single-channel level in *Ascaris suum*. *Faseb j* 2006; 20: 2606-8.

Queiroz C, Levy M, Avramenko R, Redman E, Kearns K, Swain L, Silas H, Uehlinger F, Giljeard JS. The use of ITS-2 rDNA nemabiome metabarcoding to enhance anthelmintic resistance diagnosis and surveillance of ovine gastrointestinal nematodes. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2020; 14: 105-17.

Ramünke S, Melville L, Rinaldi L, Hertzberg H, de Waal T, von Samson-Himmelstjerna G, Cringoli G, Mavrot F, Skuce P, Krücken J, Demeler J. Benzimidazole resistance survey for *Haemonchus*, *Teladorsagia* and *Trichostrongylus* in three European countries using pyrosequencing including the development of new assays for *Trichostrongylus*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2016; 6: 230-40.

Raue K, Heuer L, Böhm C, Wolken S, Epe C, Strube C. 10-year parasitological examination results (2003 to 2012) of faecal samples from horses, ruminants, pigs, dogs, cats, rabbits and hedgehogs. *Parasitology Research* 2017; 116: 3315-30.

Raza A, Lamb J, Chambers M, Hunt PW, Kotze AC. Larval development assays reveal the presence of sub-populations showing high- and low-level resistance in a monepantel (Zolvix®)-resistant isolate of *Haemonchus contortus*. *Veterinary Parasitology* 2016; 220: 77-82.

Redman E, Whitelaw F, Tait A, Burgess C, Bartley Y, Skuce PJ, Jackson F, Gilleard JS. The Emergence of Resistance to the Benzimidazole Anthelmintics in Parasitic Nematodes of Livestock Is Characterised by Multiple Independent Hard and Soft Selective Sweeps. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2015; 9: e0003494.

Rehbein S, Kellermann M, Wehner TA. Pharmacokinetics and anthelmintic efficacy of topical eprinomectin in goats prevented from grooming. *Parasitology Research* 2014; 113: 4039-44.

Rinaldi L, Coles GC, Maurelli MP, Musella V, Cringoli G. Calibration and diagnostic accuracy of simple flotation, McMaster and FLOTAC for parasite egg counts in sheep. *Veterinary Parasitology* 2011; 177: 345-52.

Rinaldi L, Levecke B, Bosco A, Ianniello D, Pepe P, Charlier J, Cringoli G, Vercruysse J. Comparison of individual and pooled faecal samples in sheep for the assessment of gastrointestinal strongyle infection intensity and anthelmintic drug efficacy using McMaster and Mini-FLOTAC. *Veterinary Parasitology* 2014; 205: 216-23.

Rinaldi L, Amadesi A, Dufourd E, Bosco A, Gadanho M, Lehebel A, Maurelli MP, Chauvin A, Charlier J, Cringoli G, Ravinet N, Chartier C. Rapid assessment of faecal egg count and faecal egg count reduction through composite sampling in cattle. *Parasit Vectors* 2019; 12: 353.

Rose H, Rinaldi L, Bosco A, Mavrot F, de Waal T, Skuce P, Charlier J, Torgerson PR, Hertzberg H, Hendrickx G, Vercruyssen J, Morgan ER. Widespread anthelmintic resistance in European farmed ruminants: a systematic review. *Vet Rec* 2015; 176: 546.

Rose H, Caminade C, Bolajoko MB, Phelan P, van Dijk J, Baylis M, Williams D, Morgan ER. Climate-driven changes to the spatio-temporal distribution of the parasitic nematode, *Haemonchus contortus*, in sheep in Europe. *Glob Chang Biol* 2016; 22: 1271-85.

Rose Vineer H, Morgan ER, Hertzberg H, Bartley DJ, Bosco A, Charlier J, Chartier C, Claerebout E, de Waal T, 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, Stuenkel S, Thamsborg SM, Vadlejch J, Varady M, von Samson-Himmelstjerna G, Rinaldi L. Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite* 2020; 27: 69.

Rostang A, Devos J, Chartier C. Review of the Eprinomectin effective doses required for dairy goats: Where do we go from here? *Veterinary Parasitology* 2020; 277: 108992.

Rothwell J, Sangster N. *Haemonchus contortus*: The uptake and metabolism of closantel. *International Journal for Parasitology* 1997; 27: 313-9.

Rothwell JT, Lacey E, Sangster NC. The binding of closantel to ovine serum albumin, and homogenate fractions of *Haemonchus contortus*. *Int J Parasitol* 2000; 30: 769-75.

Rufener L, Mäser P, Roditi I, Kaminsky R. *Haemonchus contortus* acetylcholine receptors of the DEG-3 subfamily and their role in sensitivity to monepantel. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000380.

Ruffell A, Raza A, Elliott TP, Kotze AC. The use of the larval development assay for predicting the in vivo efficacy of levamisole against *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Veterinary Parasitology* 2018; 260: 6-11.

Sales N, Love S. Resistance of *Haemonchus sp.* to monepantel and reduced efficacy of a derquantel / abamectin combination confirmed in sheep in NSW, Australia. *Veterinary Parasitology* 2016; 228: 193-6.

Sangster NC, Prichard RK, Lacey E. Tubulin and benzimidazole-resistance in *Trichostrongylus colubriformis* (Nematoda). *J Parasitol* 1985; 71: 645-51.

Sangster NC, Davis CW, Collins GH. Effects of cholinergic drugs on longitudinal contraction in levamisole-susceptible and -resistant *Haemonchus contortus*. *International Journal for Parasitology* 1991; 21: 689-95.

Sangster NC, Bannan SC, Weiss AS, Nulf SC, Klein RD, Geary TG. *Haemonchus contortus*: Sequence Heterogeneity of Internucleotide Binding Domains from P-Glycoproteins and an Association with Avermectin/Milbemycin Resistance. *Experimental Parasitology* 1999; 91: 250-7.

Santos JMLd, Vasconcelos JF, Frota GA, Freitas EPd, Teixeira M, Vieira LdS, Bevilaqua CML, Monteiro JP. Quantitative molecular diagnosis of levamisole resistance in populations of *Haemonchus contortus*. *Experimental Parasitology* 2019; 205: 107734.

Sargison ND, Jackson F, Bartley DJ, Moir ACP. Failure of moxidectin to control benzimidazole-, levamisole- and ivermectin-resistant *Teladorsagia circumcincta* in a sheep flock. *Veterinary Record* 2005; 156: 105-9.

Sargison ND, Jackson F, Wilson DJ, Bartley DJ, Penny CD, Gilleard JS. Characterisation of milbemycin-, avermectin-, imidazothiazole- and benzimidazole-resistant *Teladorsagia circumcincta* from a sheep flock. *Veterinary Record* 2010; 166: 681-6.

Scheuerle MC, Mahling M, Pfister K. Anthelmintic resistance of *Haemonchus contortus* in small ruminants in Switzerland and Southern Germany. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121 Suppl 3: 46-9.

Schnyder M, Torgerson PR, Schönmann M, Kohler L, Hertzberg H. Multiple anthelmintic resistance in *Haemonchus contortus* isolated from South African Boer goats in Switzerland. *Veterinary Parasitology* 2005; 128: 285-90.

Scott I, Pomroy WE, Kenyon PR, Smith G, Adlington B, Moss A. Lack of efficacy of monepantel against *Teladorsagia circumcincta* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet Parasitol* 2013; 198: 166-71.

Springer A, Kloene P, Strube C. Benzimidazole resistant *Haemonchus contortus* in a wildlife park. *Schweiz Arch Tierheilkd* 2022; 164: 51-9.

Statistisches Bundesamt (Destatis). Viehhaltung der Betriebe, Landwirtschaftszählung 2020; Land- und Forstwirtschaft, Fischerei. Fachserie 3 Reihe 2.1.3; Artikelnummer: 2030213209004; Wiesbaden, Statistisches Bundesamt. 2021: https://www.destatis.de/DE/Themen/Branchen-Unternehmen/Landwirtschaft-Forstwirtschaft-Fischerei/Tiere-Tierische-Erzeugung/_inhalt.html#. Letzter Zugriff 10.03.2023.

Stubbings L, Bartley D, Busin V, Lovatt F, Page P, Rose Vineer H, Skuce P. SCOPS Technical Manual. 2020: <http://dx.doi.org/10.17605/OSF.IO/SQA4E>. Letzter Zugriff 10.03.2023.

Svensson C, Lind N, Reyher KK, Bard AM, Emanuelson U. Trust, feasibility, and priorities influence Swedish dairy farmers' adherence and nonadherence to veterinary advice. *J Dairy Sci* 2019; 102: 10360-8.

Torgerson PR, Paul M, Furrer R. Evaluating faecal egg count reduction using a specifically designed package "eggCounts" in R and a user friendly web interface. *Int J Parasitol* 2014; 44: 299-303.

Turnbull F, Devaney E, Morrison AA, Laing R, Bartley DJ. Genotypic characterisation of monepantel resistance in historical and newly derived field strains of *Teladorsagia circumcincta*. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 2019; 11: 59-69.

Untersweg F, Ferner V, Wiedermann S, Göller M, Hörl-Rannegger M, Kaiser W, Joachim A, Rinaldi L, Krücken J, Hinney B. Multispecific resistance of sheep trichostrongylids in Austria. *Parasite* 2021; 28: 50.

Vadlejch J, Kyriánová IA, Várady M, Charlier J. Resistance of strongylid nematodes to anthelmintic drugs and driving factors at Czech goat farms. *BMC Vet Res* 2021; 17: 106.

Van den Brom R, Moll L, Kappert C, Vellema P. *Haemonchus contortus* resistance to monepantel in sheep. *Veterinary Parasitology* 2015; 209: 278-80.

Vercruyse J, Charlier J, Van Dijk J, Morgan ER, Geary T, von Samson-Himmelstjerna G, Claerebout E. Control of helminth ruminant infections by 2030. *Parasitology* 2018; 145: 1655-64.

VETIDATA. Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht;. Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät, Universität Leipzig; 2023: <https://vetidata.de/>. Letzter Zugriff: 07.03.2023.

Vlassoff A, Leathwick DM, Heath AC. The epidemiology of nematode infections of sheep. *N Z Vet J* 2001; 49: 213-21.

Voigt K, Scheuerle M, Hamel D. Triple anthelmintic resistance in *Trichostrongylus* spp. in a German sheep flock. *Small Ruminant Research* 2012; 106: 30-2.

von Samson-Himmelstjerna G, Walsh TK, Donnan AA, Carrière S, Jackson F, Skuce PJ, Rohn K, Wolstenholme AJ. Molecular detection of benzimidazole resistance in *Haemonchus contortus* using real-time PCR and pyrosequencing. *Parasitology* 2009a; 136: 349-58.

von Samson-Himmelstjerna G, Coles GC, Jackson F, Bauer C, Borgsteede F, Cirak VY, Demeler J, Donnan A, Dorny P, Epe C, Harder A, Höglund J, Kaminsky R, Kerboeuf D, Küttler U, Papadopoulos E, Posedi J, Small J, Várady M, Vercruyse J, Wirtherle N. Standardization of the egg hatch test for the detection of benzimidazole resistance in parasitic nematodes. *Parasitol Res* 2009b; 105: 825-34.

Walsh TK, Donnan AA, Jackson F, Skuce P, Wolstenholme AJ. Detection and measurement of benzimidazole resistance alleles in *Haemonchus contortus* using real-time PCR with locked nucleic acid Taqman probes. *Vet Parasitol* 2007; 144: 304-12.

Wang C, Torgerson PR, Kaplan RM, George MM, Furrer R. Modelling anthelmintic resistance by extending eggCounts package to allow individual efficacy. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2018; 8: 386-93.

Wolstenholme AJ, Fairweather I, Prichard R, von Samson-Himmelstjerna G, Sangster NC. Drug resistance in veterinary helminths. *Trends in Parasitology* 2004; 20: 469-76.

Wolstenholme AJ, Rogers AT. Glutamate-gated chloride channels and the mode of action of the avermectin/milbemycin anthelmintics. *Parasitology* 2005; 131: S85-S95.

Woodgate RG, Love S. WormKill to WormBoss—Can we sell sustainable sheep worm control? *Veterinary Parasitology* 2012; 186: 51-7.

Zinser EW, Wolf ML, Alexander-Bowman SJ, Thomas EM, Davis JP, Groppi VE, Lee BH, Thompson DP, Geary TG. Anthelmintic paraherquamides are cholinergic antagonists in gastrointestinal nematodes and mammals. *J Vet Pharmacol Ther* 2002; 25: 241-50.

IX. ANHANG

1. Tabellen im Anhang

Tabelle IX-1: Anzahl der beprobten Schaf- und Ziegenrassen zur Erstuntersuchung

Schafe		Ziegen	
Rasse	Sammelproben (n = 1195)	Rasse	Sammelproben (n = 305)
Mehrere	220	Edelziege	105
Kreuzungen/Mixe	210	Kreuzungen/Mixe	51
Merino	192	Burenziege	42
Schwarzköpfiges Fleischschaf	65	Mehrere	29
Ostfr. Milchschaaf	59	Andere (3 Proben und weniger)	23
Coburger Fuchsschaf	54	Unbekannt	16
Heidschnucken	41	Thüringer Waldziegen	15
Skudden	38	Anglo-Nubier	10
Unbekannt	37	Tauernschecken	6
Andere (3 Proben und weniger)	35	Zwergziegen	4
Suffolk	32	Pfauenziegen	4
Kamerunschaf	30		
Texel	22		
Dorper	18		
Quessant	18		
Rhönschaf	18		
Bergschaf	15		
Leineschaf	13		
Waldschaf	10		
Rauhwolliges Pommersches Landschaf	9		
Bentheimer	9		
Shropshire	9		
Walliser Schwarznasen	7		
Juraschaf	6		
Alpines Steinschaf	6		
Krainer Steinschaf	6		
Lacaune	6		
Weißköpfiges Fleischschaf	6		
Zwartbles	4		

Tabelle IX-2: Anzahl der beprobten Schaf- und Ziegenrassen zur Folgeuntersuchung

Schafe		Ziegen	
Rasse	Sammelproben (n = 412)	Rasse	Sammelproben (n =95)
Merino	86	Burenziege	19
Kreuzungen/Mixe	85	Edelziege	18
Mehrere	74	Kreuzungen/Mixe	17
Andere (3 Proben und weniger)	27	Mehrere	13
Suffolk	16	Andere (3 Proben und weniger)	10
Coburger Fuchsschaf	15	Thüringer Waldziegen	8
Schwarzköpfiges Fleischschaf	15	Anglo-Nubier	7
Ostfr. Milchschaf	13	Unbekannt	3
Heidschnucken	12		
Unbekannt	11		
Dorper	9		
Skudden	7		
Rhönschaf	7		
Texel	6		
Walliser Schwarznasen	6		
Quessant	6		
Bentheimer	5		
Bergschaf	4		
Shropshire	4		
Juraschaf	4		

Tabelle IX-3: Eingesetzte Handelspräparate mit Wirkstoffkonzentrationen und Anzahl der behandelten Tiergruppen. Schafe: 342 Tiergruppen; Ziegen: 74 Tiergruppen

Handelspräparat	Wirkstoffkonzentration	Anzahl behandelter Tiergruppen: Schafe / Ziegen
Albendazol 10 % suspension animedica	Albendazol 100mg/ml	20 / 8
Flukiver combi	Closantel 50mg/ml + Mebendazol 75mg/ml	23 / 0
Ripercol drench 88,5mg/ml	Levamisol 75mg/ml	55 / 4
Concurat-L 10 %	Levamisol 100mg/g	10 / 3
Levamisol 100mg/ml Inj.-Lsg.	Levamisol 100mg/ml	1 / 0
Cydectin 0,1 %	Moxidectin 1mg/ml	127 / 28
Cydectin TriclaMox	Moxidectin 1mg/ml + Triclabendazol 50mg/ml	9 / 3
Zolvix	Monepantel 25mg/ml	43 / 9
Valbazen 1,9 %	Albendazol 19mg/ml	22 / 3
Panacur Tabletten 250mg	Fenbendazol 250mg/Tbl.	1 / 0
Panacur Suspension 2,5%	Fenbendazol 25mg/ml	14 / 9
Panacur Granulat 222mg/g	Fenbendazol 222,22mg/g	1 / 0
Panacur Suspension 10 %	Fenbendazol 100mg/ml	1 / 1
Ivomec Inj.-Lsg.	Ivermectin 10mg/ml	1 / 3
Noromectin Inj.-Lsg.	Ivermectin 10mg/ml	0 / 2
Dectomax Inj.-Lsg.	Doramectin 10mg/ml	8 / 0
Eprinex pour-on	Eprinomectin 5mg/ml	0 / 1
Oxfenil 2,265 %	Oxfendazol 22,65mg/ml	6 / 0

Tabelle IX-4: Ergebnisse paarweiser Vergleiche der prozentualen Haemonchusanteile der Monate in den Erstproben der Schafe

Paarweiser Vergleich (Monate)	OR [95 % CI]	p-Wert (nach Holm-Korrektur)
Jan / Feb	0.72 [0.24 - 2.14]	0.554
Jan / Mär	0.57 [0.23 - 1.37]	0.207
Jan / Apr	0.29 [0.12 - 0.69]	0.005
Jan / Mai	0.17 [0.07 - 0.39]	<0.001
Jan / Jun	0.39 [0.17 - 0.88]	0.024
Jan / Jul	0.41 [0.17 - 0.95]	0.038
Jan / Aug	0.46 [0.2 - 1.08]	0.075
Jan / Sep	0.29 [0.13 - 0.67]	0.004
Jan / Okt	0.37 [0.16 - 0.84]	0.018
Jan / Nov	0.99 [0.39 - 2.51]	0.99
Jan / Dez	2 [0.65 - 6.17]	0.230
Feb / Mär	0.79 [0.31 - 2]	0.616
Feb / Apr	0.4 [0.16 - 1.01]	0.052
Feb / Mai	0.23 [0.09 - 0.57]	0.002
Feb / Jun	0.54 [0.22 - 1.28]	0.162
Feb / Jul	0.57 [0.23 - 1.38]	0.212
Feb / Aug	0.64 [0.26 - 1.57]	0.331
Feb / Sep	0.41 [0.17 - 0.98]	0.046
Feb / Okt	0.51 [0.21 - 1.22]	0.131
Feb / Nov	1.38 [0.52 - 3.68]	0.516
Feb / Dez	2.78 [0.85 - 9.11]	0.092
Mär / Apr	0.51 [0.28 - 0.95]	0.034
Mär / Mai	0.3 [0.16 - 0.54]	<0.001
Mär / Jun	0.68 [0.39 - 1.18]	0.173
Mär / Jul	0.72 [0.4 - 1.29]	0.269
Mär / Aug	0.81 [0.45 - 1.47]	0.493
Mär / Sep	0.52 [0.29 - 0.91]	0.022
Mär / Okt	0.65 [0.37 - 1.13]	0.123
Mär / Nov	1.76 [0.87 - 3.56]	0.119
Mär / Dez	3.52 [1.33 - 9.37]	0.012
Apr / Mai	0.58 [0.33 - 1.02]	0.059
Apr / Jun	1.33 [0.79 - 2.24]	0.281
Apr / Jul	1.4 [0.8 - 2.45]	0.238
Apr / Aug	1.59 [0.9 - 2.8]	0.113
Apr / Sep	1.01 [0.59 - 1.72]	0.970
Apr / Okt	1.26 [0.75 - 2.14]	0.382
Apr / Nov	3.43 [1.73 - 6.8]	<0.001
Apr / Dez	6.88 [2.63 - 18.02]	<0.001
Mai / Jun	2.31 [1.41 - 3.79]	<0.001
Mai / Jul	2.43 [1.42 - 4.16]	0.001
Mai / Aug	2.75 [1.59 - 4.75]	<0.001

Mai / Sep	1.75 [1.05 - 2.92]	0.031
Mai / Okt	2.19 [1.33 - 3.61]	0.002
Mai / Nov	5.95 [3.06 - 11.58]	<0.001
Mai / Dez	11.94 [4.62 - 30.85]	<0.001
Jun / Jul	1.05 [0.65 - 1.7]	0.836
Jun / Aug	1.19 [0.73 - 1.95]	0.488
Jun / Sep	0.76 [0.48 - 1.19]	0.231
Jun / Okt	0.95 [0.61 - 1.47]	0.815
Jun / Nov	2.57 [1.38 - 4.8]	0.003
Jun / Dez	5.17 [2.06 - 12.96]	<0.001
Jul / Aug	1.13 [0.66 - 1.93]	0.651
Jul / Sep	0.72 [0.44 - 1.19]	0.197
Jul / Okt	0.9 [0.55 - 1.47]	0.677
Jul / Nov	2.45 [1.27 - 4.71]	0.008
Jul / Dez	4.91 [1.91 - 12.6]	<0.001
Aug / Sep	0.64 [0.38 - 1.06]	0.082
Aug / Okt	0.8 [0.49 - 1.31]	0.371
Aug / Nov	2.16 [1.11 - 4.2]	0.023
Aug / Dez	4.34 [1.68 - 11.2]	0.002
Sep / Okt	1.25 [0.79 - 1.97]	0.336
Sep / Nov	3.39 [1.8 - 6.4]	<0.001
Sep / Dez	6.81 [2.69 - 17.22]	<0.001
Okt / Nov	2.71 [1.45 - 5.07]	0.002
Okt / Dez	5.44 [2.17 - 13.68]	<0.001
Nov / Dez	2.01 [0.72 - 5.57]	0.181

2. Fragebögen und Informationsmaterial



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

Studie zur Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland

Worum geht es?

Ein zunehmendes Problem bei der Weidehaltung kleiner Wiederkäuer stellen die sich ausbreitenden Resistenzen von Würmern gegen Entwurmungsmittel dar, die dazu führen können, dass durchgeführte Behandlungen nicht den gewünschten Erfolg erzielen. Mit meiner bundesweiten Studie möchte ich herausfinden, wie weit verbreitet diese Resistenzen gegen Entwurmungsmittel bei Schaf und Ziege sind.

Dazu brauche ich Ihre Hilfe! - Die Teilnahme an der Studie ist kostenlos.

Wann können Sie mitmachen?

Sie besitzen mindestens 15 Schafe oder Ziegen (einschließlich Lämmer/Kitze ab 3 Monate) mit Weidegang

Wir brauchen?

3 Sammelkotproben von je 5 Tieren

Ablauf

1. Wir senden Ihnen kostenlos Probenbehältnisse für die Kotproben mit kostenfreiem Rückversandetikett und kurzem Fragebogen
2. Sie entnehmen die Sammelkotproben zu je 5 Tieren direkt aus dem Enddarm oder unmittelbar frisch abgesetzt vom Boden und senden Sie an unser Labor (ältere Proben sind nicht aussagekräftig)
3. Den Befund bekommen Sie und Ihr Hoftierarzt zeitnah per Email oder telefonisch mitgeteilt
4. Über die Notwendigkeit einer Entwurmung und die Wahl des Mittels entscheiden Sie zusammen mit Ihrem Hoftierarzt
5. Ab einer Eizahl von mindestens 200 Eiern pro Gramm Kot kann, sofern behandelt wird, 10-14 Tage nach der Entwurmung zur Feststellung des Behandlungserfolges eine kostenlose Kontrollprobe untersucht werden.
6. Für die Kontrollkotproben senden wir Ihnen wieder kostenlos Behältnisse mit Rückversandetikett und bitten um Angaben zur Entwurmung. Die Befunde werden wie oben beschrieben zeitnah mitgeteilt.

Wie kann ich teilnehmen?

Bitte rufen Sie mich an oder senden Sie mir eine E-Mail mit Ihrer Adresse und Telefonnummer. Die Probensets bekommen Sie nach Adressenkunft per Post zugeschickt.

Bei Fragen können Sie mich gerne kontaktieren:

Maximilian Geiger (Tierarzt)
Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der LMU München
Sonnenstraße 16
85764 Oberschleißheim
Tel.: +49151/53274439; E-Mail: mds-studie@gmx.de

Auf eine Zusammenarbeit mit Ihnen freue ich mich sehr!

Maximilian Geiger

Abbildung IX-1: Informationsflyer für interessierte Tierhalter/innen



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

Studie zur Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland

Anleitung zu Kotprobenentnahme:

1. Folgende Materialien sind im Paket enthalten:
 - 3 beschriftete Probengefäße á 100ml
 - Handschuhe
 - Fragebogen
 - Vorfrankiertes Rückversandetikett
2. Es sollen **3 Sammelkotproben von je 5 Tieren** entnommen werden (also **insgesamt 15 Tiere**). Bitte achten Sie darauf, dass die Sammelproben so entnommen werden, dass Sie im Falle einer Kontrolluntersuchung nach einer Entwurmung möglichst dieselben Tiere wieder beproben können. Falls dies nicht möglich ist, auf jeden Fall dieselbe Tiergruppe.
Dazu gehen Sie wie folgt vor:
 - Ziehen Sie Handschuhe an
 - Entnehmen Sie Kot direkt aus dem Enddarm, oder frisch abgesetzt vom Boden und geben Sie ihn in das beschriftete Probengefäß (von 5 unterschiedlichen Tieren pro Probengefäß).
! Bitte beachten Sie, dass die Proben wirklich frisch sind!
! Bitte **Probengefäße mindestens zu $\frac{2}{3}$ befüllen!**
 - Sie sollten also für jedes der 3 Gefäße jeweils 5 Tiere beproben.
3. Bitte schließen Sie die Probengefäße dicht und säubern Sie sie außen, falls nötig.
4. Bitte füllen Sie den Fragebogen aus.
5. Legen Sie die 3 Probengefäße samt ausgefüllten Fragebogen in das Paket, verschließen es und füllen den beigelegten, vorfrankierten Adressaufkleber aus und kleben ihn auf.
6. Bitte senden Sie das Paket so schnell wie möglich an uns.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Bei Fragen können Sie mich gerne kontaktieren:

Maximilian Geiger (Tierarzt)

Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität München
Sonnenstraße 16
85764 Oberschleißheim
E-Mail: mds-studie@gmx.de
Tel.: 0151/53274439

Abbildung IX-2: Anleitung zur Kotprobenentnahme der Erstuntersuchung



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

FRAGEBOGEN zur Studie „Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland“

Wichtiger Hinweis: Es dürfen mehrere Antwortmöglichkeiten angekreuzt werden!

Beprobte Tiere?

- Sammelprobe Nr.1: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____
 - Sammelprobe Nr. 2: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____
 - Sammelprobe Nr. 3: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____

Anzahl der Herde? Muttertiere: _____ Böcke: _____ Lämmer/Kitze: _____

Rasse? _____

Nutzungsrichtung?

- Fleischgewinnung Milchgewinnung Hobbyhaltung Andere: _____
 Landschafts- / Deichpflege Herdbuchzucht

Weideform?

- Standweide Wanderschafhaltung Reine Stallhaltung
 Umtriebsweide Standortgebundene Hütehaltung Andere: _____
 Portionsweide

Läuft ein Fluss oder Bach durch Ihre Weide oder gibt es Feuchtstellen?

- Fluss/Bach Quellwasser Feuchtstellen Weiß nicht
 Teich Graben Zeitweise feucht Nein

Werden zeitweise auch andere Tiere auf der Weide gehalten?

- Nein Ja Rinder Sonstige: _____
 Wenn ja welche? _____

Ist bei Ihrer Herde ein Befall mit dem Pansenegel und/oder großem Leberegel nachgewiesen worden?

- Ja, Pansenegel Ja, großer Leberegel Nein, kein Nachweis weiß nicht

Wann haben Sie zuletzt entwurmt?

- Datum: _____ Gar nicht
 Weiß nicht

Mit welchem Mittel haben Sie entwurmt?

- Name: _____ Weiß nicht

Bitte Rückseite beachten!

Abbildung IX-3: Fragebogen der Erstuntersuchung, Vorderseite



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

Studie zur Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland

Kontaktdaten:

Name _____
Straße, Hausnr. _____
PLZ, Wohnort
(oder Landkreis) _____
E-Mail _____
Telefon _____

betreuender Tierarzt _____
Anschrift _____

E-Mail _____

! Bitte fettgedrucktes unbedingt ausfüllen. Wichtig für Befundmitteilung und Rücksprache. Vielen Dank!

Datenschutzhinweis und Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer Daten erfolgt unter Beachtung der maßgeblichen gesetzlichen Datenschutzvorschriften, insbesondere der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Ich willige ein, dass meine Daten zum Zweck der wissenschaftlichen Forschung erhoben und verarbeitet werden dürfen. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ich für die Mitteilung der Befundergebnisse per E-Mail und telefonisch kontaktiert werden darf. Ihre persönlichen Daten und die Befunde Ihrer Tiere werden für die Verwendung in der Studie anonymisiert und nicht an Dritte weitergegeben.

Bitte ankreuzen:

Ich bin damit einverstanden, dass mein betreuender Tierarzt über die Befunde informiert wird.

Datum

Unterschrift

Bitte Rückseite beachten!

Abbildung IX-4: Fragebogen der Erstuntersuchung, Rückseite



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

Studie zur Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland – Kontrolluntersuchung nach Behandlung

Kotprobenentnahme zwischen 10. und 14. Tag nach der Entwurmung

→ Bitte beachten Sie: Kotproben, die später als 14 Tage nach Entwurmung entnommen werden, können leider für die Studie nicht verwendet und daher auch nicht mehr untersucht werden!

Anleitung zu Kotprobenentnahme:

1. Folgende Materialien sind im Paket enthalten:
 - beschriftete Probengefäße á 100ml
 - Handschuhe
 - Fragebogen (Rückseite)
 - Vorfrankiertes Rückversandetikett
2. Es sollen 3 Sammelkotproben von je 5 Tieren entnommen werden (also insgesamt 15 Tiere), idealerweise von denselben Tieren, wie bei der ersten Probenentnahme. Wenn dies nicht möglich ist, dann bitte Proben von zufällig ausgewählten Tieren aus derselben Tiergruppe, wie bei der vorherigen Untersuchung. Dazu gehen Sie wie folgt vor:
 - Ziehen Sie Handschuhe an
 - Entnehmen Sie Kot direkt aus dem Enddarm, oder frisch abgesetzt vom Boden und geben Sie ihn in das beschriftete Probengefäß (von 5 unterschiedlichen Tieren pro Probengefäß).
! Bitte beachten Sie, dass die Proben wirklich frisch sind!
! Bitte Probengefäße **mindestens zu $\frac{2}{3}$** befüllen!
 - Sie sollten also für jedes der 3 Gefäße jeweils 5 Tiere beproben.
3. Bitte schließen Sie die Probengefäße dicht und säubern Sie sie außen, falls nötig.
4. Bitte füllen Sie den Fragebogen auf der Rückseite aus.
5. Legen Sie die 3 Probengefäße samt ausgefülltem Fragebogen in das Paket, verschließen es und füllen den beigelegten, vorfrankierten Adressaufkleber aus und kleben ihn auf.
6. Bitte senden Sie das Paket so schnell wie möglich an uns.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme.

Bei Fragen können Sie mich gerne kontaktieren:

Maximilian Geiger (Tierarzt)

Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung der Ludwig-Maximilians-Universität München
Sonnenstraße 16
85764 Oberschleißheim
E-Mail: mds-studie@gmx.de
Tel.: 0151/53274439

Bitte Rückseite beachten!

Abbildung IX-5: Anleitung zur Kotprobenentnahme der Folgeuntersuchung



Maximilian Geiger • Klinik für Wiederkäuer • Sonnenstr. 16 • 85764 Oberschleißheim •
Tel. +49151/53274439 • E-Mail: mds-studie@gmx.de

FRAGEBOGEN zur Studie „Wirksamkeit durchgeführter Entwurmungen bei kleinen Wiederkäuern in Deutschland“

Kontaktdaten:

Name _____
 Straße, Hausnr. _____
 PLZ, Wohnort _____
 E-Mail _____
 Telefon _____

! Bitte unbedingt ausfüllen. Wichtig für Befundmitteilung und Rücksprache. Vielen Dank!

Kotprobenentnahme zwischen 10. und 14. Tag nach der Entwurmung

→ Bitte beachten Sie: Kotproben, die später als 14 Tage nach Entwurmung entnommen werden, können leider für die Studie nicht verwendet und daher auch nicht mehr untersucht werden!

- Beprobte Tiere?

- Sammelprobe Nr.1: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____
 - Sammelprobe Nr. 2: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____
 - Sammelprobe Nr. 3: Muttertiere Böcke Lämmer/Kitze _____

- Wann wurde entwurmt? _____

- Wann wurden die Proben entnommen? _____

- Welches Entwurmungsmittel wurde verwendet? _____

- Welche Dosierung wurde verwendet? _____ ml pro kg Körpergewicht

- Wie wurde das Mittel verabreicht (z.B. ins Maul, unter die Haut,..)? _____

- Gab es in der Vergangenheit schon einen Verdacht auf die Unwirksamkeit gegen ein Entwurmungsmittel? Wenn ja, gegen welches? _____

Datenschutzhinweis und Einwilligung

Die Verarbeitung Ihrer Daten erfolgt unter Beachtung der maßgeblichen gesetzlichen Datenschutzvorschriften, insbesondere der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO).

Ich willige ein, dass meine Daten zum Zweck der wissenschaftlichen Forschung erhoben und verarbeitet werden dürfen. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ich für die Mitteilung der Befundergebnisse per E-Mail und telefonisch kontaktiert werden darf. Ihre persönlichen Daten und die Befunde Ihrer Tiere werden für die Verwendung in der Studie anonymisiert und nicht an Dritte weitergegeben.

Bitte ankreuzen:

Ich bin damit einverstanden, dass mein betreuender Tierarzt über die Befunde informiert wird.

Datum

Unterschrift

Bitte Rückseite beachten!

Abbildung IX-6: Fragebogen der Folgeuntersuchung

3. **Abbildungsverzeichnis**

<i>Abbildung III-1: (b): Eier von Haemonchus contortus (grün fluoreszierend); (a): Eier anderer Trichostrongylidengattungen (dunkel – nicht fluoreszierend). Foto: Klinik für Wiederkäuer mit Ambulanz und Bestandsbetreuung, LMU München..</i>	29
<i>Abbildung IV-1: Anzahl der Betriebe mit Einsendung von mehreren Probensets / Einzelherden von Schafen und / oder Ziegen zur Erstuntersuchung (n = 30 von insgesamt 463)</i>	33
<i>Abbildung IV-2: Herkunft der untersuchten Schaf- und Ziegenherden nach Bundesland - ohne Probensets der drei Mischherden (Schafe: n = 398; Ziegen n = 101).....</i>	34
<i>Abbildung IV-3: Herdengröße der untersuchten Schaf- und Ziegenherden, bezogen auf die Anzahl der Muttertiere (ohne Mischherden).....</i>	35
<i>Abbildung IV-4: Altersgruppenverteilung der untersuchten Sammelproben – inklusive Sammelproben der Mischherden; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung</i>	36
<i>Abbildung IV-5: Nutzungsrichtung der untersuchten Schaf- und Ziegenherden (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich</i>	37
<i>Abbildung IV-6: Weidenutzung der untersuchten Schaf- und Ziegenherden (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich</i>	38
<i>Abbildung IV-7: Anzahl der Schafherden mit Angaben zur gemeinsamen Haltung, Untersuchung und Weidenutzung mit anderen Tierarten (ohne Mischherden)....</i>	39
<i>Abbildung IV-8: Anzahl der Ziegenherden mit Angaben zur gemeinsamen Haltung, Untersuchung und Weidenutzung mit anderen Tierarten (ohne Mischherden).....</i>	40
<i>Abbildung IV-9: In den Schaf- und Ziegenherden eingesetzte Anthelminthika (Wirkstoffgruppen) zur letzten Entwurmung vor Studienteilnahme (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich</i>	42
<i>Abbildung IV-10: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben bei Erstuntersuchung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe; Raute auf Y-Achsenwert „1“ entspricht „kein Nachweis“ (< 33 EpG). MDS = Magen-Darm-Strongyliden; EpG = Eier pro Gramm Kot.....</i>	45

- Abbildung IV-11: Nachweis von Magen-Darm-Strongylideneiern in den verschiedenen Altersgruppen bei Schafen; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung; EpG = Eizahl pro Gramm Kot 45*
- Abbildung IV-12: Nachweis von Magen-Darm-Strongylideneiern in den verschiedenen Altersgruppen bei Ziegen; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung; EpG = Eizahl pro Gramm Kot 46*
- Abbildung IV-13: Nachweis von Eimeria-Oozysten in den untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben; positiv = „ ≥ 33 OpG“; k. N.: kein Nachweis = „ $< 33,3$ OpG“; n = Anzahl der Sammelproben; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung 47*
- Abbildung IV-14: Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben bei Erstuntersuchung; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot (EpG) ausgewertet; eine Raute entspricht einer Sammelprobe 49*
- Abbildung IV-15: Prozentualer Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier in den jeweiligen Altersgruppen; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot ausgewertet; H. c. = Haemonchus contortus; n = Anzahl der Sammelproben; Anzahl der Sammelproben der untersuchten Altersgruppen (Schafe): Juvenil = 140; Adult = 349; Mix (altersgemischt) = 50; Unbekannt = 23; (Ziegen): Juvenil = 16; Adult = 128; Mix = 22; Unbekannt = 7 49*
- Abbildung IV-16: Schafe: Modellierte zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammlkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war nicht signifikant ($p = 0,14$). EpG = Eier pro Gramm Kot 51*
- Abbildung IV-17: Ziegen: Modellierte zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war signifikant ($p = 0,01$). Im Januar wurden keine Proben zur Untersuchung eingeschickt. EpG = Eier pro Gramm Kot 52*

- Abbildung IV-18: Schafe: Modellierte zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit der Jahreszeit war signifikant ($p = 0,023$). EpG = Eier pro Gramm Kot..... 52*
- Abbildung IV-19: Ziegen: Modellierte zu erwartende Höhe der Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern (MDS) ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit der Jahreszeit war signifikant ($p = 0,037$). EpG = Eier pro Gramm Kot 53*
- Abbildung IV-20: Schafe: Modellierte zu erwartende Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden im Jahresverlauf (Monate) ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Monaten war signifikant ($p < 0,001$)..... 55*
- Abbildung IV-21: Schafe: Modellierte zu erwartende Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Jahreszeiten war signifikant ($p < 0,001$)..... 56*
- Abbildung IV-22: Ziegen: Modellierte zu erwartende Höhe des prozentualen Anteils von *H. contortus* an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden zu verschiedenen Jahreszeiten ausgehend von den Ergebnissen der 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Zusammenhang mit den Jahreszeiten war nicht signifikant ($p = 0,68$). 56*
- Abbildung IV-23: Modellierte zu erwartende Höhe der Eiausscheidung bei Schaf und Ziege, berechnet basierend auf den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schaf- im Vergleich zu den 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Unterschied zwischen den Tierarten war signifikant ($p = 0,044$). MDS = Magen-Darm-Strongyliden; EpG = Eier pro Gramm Kot. 57*

<i>Abbildung IV-24: Modellierter zu erwartender Höhe des prozentualen Anteils von <i>H. contortus</i> an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden bei Schaf und Ziege, berechnet basierend auf den Ergebnissen der 1195 untersuchten Schafsammelkotproben im Vergleich zu den 305 untersuchten Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung, mit 95 % Konfidenzintervall. Der Unterschied zwischen beiden Tierarten war signifikant ($p = 0,009$). EpG = Eier pro Gramm Kot.</i>	58
<i>Abbildung IV-25: Herkunft der untersuchten Schaf- und Ziegenherden für die Folgeuntersuchung nach Bundesland (ohne Mischherden ($n = 3$))</i>	60
<i>Abbildung IV-26: Anzahl der Tiergruppen mit einer, zwei oder drei Sammelproben pro Gruppe, entsprechend 5, 10 oder 15 Einzeltieren mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung</i>	60
<i>Abbildung IV-27: Altersverteilung der Schaf- und Ziegen-Tiergruppen mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung; Mix = Tiergruppe gemischter Alterskategorien.....</i>	61
<i>Abbildung IV-28: Anzahl der Schaf- und Ziegenherden mit von den Tierhalter/innen geäußertem Verdacht einer Unwirksamkeit einer oder mehrerer Anthelminthika-Wirkstoffgruppen (ohne Mischherden); es wurden nur Herden befragt mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung; Mehrfachnennungen möglich</i>	66
<i>Abbildung IV-29: Eingesetzte Anthelminthika bei den auswertbaren Tiergruppen der Schafe und Ziegen vor Einsendung der Kontrollproben</i>	70
<i>Abbildung IV-30: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der im Rahmen der Folgestudie auswertbaren Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe. Nur Tiergruppen mit > 200 Eiern pro Gramm Kot (EpG) wurden berücksichtigt. MDS = Magen-Darm-Strongylideneier</i>	71
<i>Abbildung IV-31: Anteil von <i>H. contortus</i> an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; eine Raute entspricht einer Tiergruppe.....</i>	72

- Abbildung IV-32: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung; Y-Achse logarithmisch skaliert; eine Raute entspricht einer Tiergruppe; Raute auf Y-Achsenwert „1“ entspricht „kein Nachweis“ (< 33 EpG); MDS = Magen-Darm-Strongylideneier; EpG = Eizahl pro Gramm Kot 75*
- Abbildung IV-33: Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung; eine Raute entspricht einer Tiergruppe 77*
- Abbildung IV-34: Eizahlreduktion (EZR = FECR) nach 256 durchgeführten Behandlungen in 226 Kleinwiederkäuerherden mit paarweisem Vergleich der Anthelminthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen; MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate (Wirkstoff: Monepantel); BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $\chi^2_{Kruskal-Wallis(5)}$ = Chi-Square statistics Kruskal-Wallis-Test (= 31.18) mit den Freiheitsgraden (= 5); $\varepsilon^2_{ordinal}$ = Effektgröße mit $CI_{95\%}$ = 95 % Konfidenzintervall für die Effektgröße; n_{obs} = Probenanzahl. Interpretation von $\varepsilon^2_{ordinal} = 0.12$: mittlere Effektgröße (FIELD, 2013)..... 82*
- Abbildung IV-35: Modellierte zu erwartende Eizahlreduktion (EZR = FECR) in % für die einzelnen Anthelminthikaklassen, berechnet basierend auf den 256 durchgeführten Behandlungen der 226 Kleinwiederkäuerherden. Balken markieren das 95 %-Konfidenzintervall. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat 83*

<i>Abbildung IV-36: Vergleich des prozentualen Haemonchusanteils in den Erst- und Folgeproben mittels gepaarter Wilcoxon-Tests für die einzelnen Anthelminthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen mit verfügbaren gepaarten Ergebnissen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $r^{\text{rank}}_{\text{biserat}}$ = Effektgröße mit $CI_{95\%} = 95\%$ Konfidenzintervall; n_{pairs} = Anzahl der gepaarten Ergebnisse; Interpretation von $r^{\text{rank}}_{\text{biserat}}$: < 0.05: winzig; ≥ 0.05 und < 0.1: sehr klein; ≥ 0.1 und < 0.2: klein; ≥ 0.2 und < 0.3: mittel; ≥ 0.3 und < 0.4: groß; ≥ 0.4: sehr groß (FUNDER & OZER, 2019)</i>	<i>86</i>
<i>Abbildung IV-37: Vergleich des prozentualen Anteils „anderer MDS-Gattungen (außer Haemonchus) in den Erst- und Folgeproben mittels gepaarter Wilcoxon-Tests für die einzelnen Anthelminthikaklassen. n = Anzahl der durchgeführten Behandlungen mit verfügbaren gepaarten Ergebnissen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; $r^{\text{rank}}_{\text{biserat}}$ = Effektgröße mit $CI_{95\%} = 95\%$ Konfidenzintervall; n_{pairs} = Anzahl der gepaarten Ergebnisse; Interpretation von $r^{\text{rank}}_{\text{biserat}}$: < 0.05: winzig; ≥ 0.05 und < 0.1: sehr klein; ≥ 0.1 und < 0.2: klein; ≥ 0.2 und < 0.3: mittel; ≥ 0.3 und < 0.4: groß; ≥ 0.4: sehr groß (FUNDER & OZER, 2019)</i>	<i>87</i>
<i>Abbildung IX-1: Informationsflyer für interessierte Tierhalter/innen.....</i>	<i>142</i>
<i>Abbildung IX-2: Anleitung zur Kotprobenentnahme der Erstuntersuchung.....</i>	<i>143</i>
<i>Abbildung IX-3: Fragebogen der Erstuntersuchung, Vorderseite.....</i>	<i>144</i>
<i>Abbildung IX-4: Fragebogen der Erstuntersuchung, Rückseite</i>	<i>145</i>
<i>Abbildung IX-5: Anleitung zur Kotprobenentnahme der Folgeuntersuchung....</i>	<i>146</i>
<i>Abbildung IX-6: Fragebogen der Folgeuntersuchung.....</i>	<i>147</i>

4. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle III-1: Statistische Tests und Modelle zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Untersuchungsparameter 1 und Untersuchungsparameter 2 der Erst- und Folgeproben.....</i>	<i>31</i>
<i>Tabelle IV-1: Gemeinsame Weidenutzung der Schaf- und Ziegenherden mit anderen Tierarten (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle IV-2: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben; Für Proben mit einer Eiausscheidung unterhalb der Nachweisgrenze (< 33 EpG) wurde das Ergebnis zur Berechnung eines Mittelwerts, Medians und der Standardabweichung gleich Null gesetzt. EpG = Eizahl pro Gramm Kot</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle IV-3: Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% H. c.), sowie Anteil der Proben mit positivem Haemonchusnachweis (H. c. Ausscheider (%)) der untersuchten Schaf- und Ziegensammelkotproben, aufgeteilt nach Altersgruppen; H. c. = Haemonchus contortus; nur Sammelproben > 200 Eier pro Gramm Kot (EpG) ausgewertet; Mix = Sammelprobe gemischter Altersgruppen; Unbekannt = Sammelprobe ohne Altersbezeichnung</i>	<i>48</i>
<i>Tabelle IV-4: Zusammenhang der im Fragebogen 1 erhobenen Daten mit der Eiausscheidung der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung</i>	<i>50</i>
<i>Tabelle IV-5: Ergebnisse des paarweisen Vergleichs des Beprobungszeitpunktes nach Jahreszeiten mit der Eiausscheidung der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabelle IV-6: Zusammenhang der im Fragebogen 1 erhobenen Daten mit dem prozentualen Haemonchusanteil der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung.....</i>	<i>54</i>
<i>Tabelle IV-7: Ergebnisse des paarweisen Vergleichs des Beprobungszeitpunktes in Jahreszeiten mit dem prozentualen Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongyliden (MDS) der 1195 Schaf- und 305 Ziegensammelkotproben der Erstuntersuchung.....</i>	<i>57</i>
<i>Tabelle IV-8: Nutzungsrichtung der Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich.....</i>	<i>62</i>

<i>Tabelle IV-9: Weidenutzung der Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle IV-10: Anzahl der eingesetzten Anthelminthika zur letzten vorangegangenen Entwurmung vor Entnahme der Erstproben bei den Schaf- und Ziegenherden mit Teilnahme an der Folgeuntersuchung (ohne Mischherden); Mehrfachnennungen möglich.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle IV-11: Zeitliche Abstände für die untersuchten Tiergruppen zwischen Probenentnahme 1, Laboruntersuchung 1, Entwurmung, Probenentnahme 2 und Laboruntersuchung 2; d = Tage; ProE.1: Datum Probenentnahme Erstprobe; ProE.2: Datum Probenentnahme Folgeprobe; LaUs.1: Datum Laboruntersuchung Erstprobe; LaUs2: Datum Laboruntersuchung Folgeprobe; Entw.: Datum der Entwurmung vor Folgeuntersuchung.....</i>	<i>67</i>
<i>Tabelle IV-12: Anzahl der Tiergruppen in den verschiedenen Kategorien zur Dosierung der verabreichten Anthelminthika (gemäß Fragebogenangaben); n = Gesamtanzahl der untersuchten Tiergruppen.....</i>	<i>68</i>
<i>Tabelle IV-13: Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% H. c.), sowie Anteil der Proben mit positivem Haemonchusnachweis (H. c. Ausscheider (%)) der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung, unterteilt in Altersgruppen; H. c. = Haemonchus contortus; Mix = Tiergruppe gemischter Altersgruppen.....</i>	<i>72</i>
<i>Tabelle IV-14: Kategorisierung des prozentualen Anteils von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der jeweiligen Erstuntersuchung; n = Gesamtanzahl der Tiergruppen; Angabe in Klammern entspricht Anzahl der auswertbaren Tiergruppen.....</i>	<i>73</i>
<i>Tabelle IV-15: Ausscheidung von Magen-Darm-Strongylideneiern der auswertbaren Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei Erst- (EpG) [1] und Folgeuntersuchung (EpG) [2]. Tiergruppen der Erstuntersuchung entsprechen Tiergruppen der Folgeuntersuchung. Für Proben mit einer Eiausscheidung unterhalb der Nachweisgrenze (< 33 EpG) wurde das Ergebnis zur Berechnung eines Mittelwerts und Medians gleich Null gesetzt. EpG = Eizahl pro Gramm Kot; FECR = Eizahlreduktion</i>	<i>74</i>

<i>Tabelle IV-16: Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier (% H. c.), sowie Anteil der Proben mit positivem Haemonchusnachweis (H. c. Ausscheider (%)) der auswertbaren und in die Beurteilung des Behandlungserfolgs einbezogenen Schaf- und Ziegen-Tiergruppen bei der Folgeuntersuchung nach anthelminthischer Behandlung, unterteilt in Altersgruppen; H. c. = Haemonchus contortus; Mix = Tiergruppe gemischter Altersgruppen</i>	<i>76</i>
<i>Tabelle IV-17: Prozentualer Anteil von H. contortus an der Gesamtheit der Magen-Darm-Strongylideneier der Tiergruppen zum Zeitpunkt der Folgeuntersuchung; n = Gesamtanzahl der Tiergruppen; Angabe in Klammern entspricht Anzahl der auswertbaren Tiergruppen</i>	<i>77</i>
<i>Tabelle IV-18: Verwendete Anthelminthika bei den 342 Schaf- und 74 Ziegengruppen aus 226 Herden. 25 Herden verwendeten mehr als ein Anthelminthikum und trugen so mit 55 Behandlungen zur Auswertung bei. In Klammern: Anzahl der Herden mit durchgeführten Behandlungen (Schafe: 219; Ziegen: 37).</i>	<i>78</i>
<i>Tabelle IV-19: Anzahl der Kleinwiederkäuerherden mit Verdacht einer Unwirksamkeit (n = 75 Herden) gegen ein oder mehrere Anthelminthika (96 Nennungen), sowie Anzahl der Herden, die eines oder mehrere dieser Produkte vor Einsendung der Folgeproben mit / ohne Behandlungserfolg einsetzten. Drei Herden äußerten gegen zwei der eingesetzten Anthelminthika eine Unwirksamkeit. Insgesamt wurden von 25 Herden 28 zuvor als unwirksam eingeschätzte Entwurmungsmittel getestet.</i>	<i>80</i>
<i>Tabelle IV-20: Anteil der durchgeführten Behandlungen (n = 256 aus 226 Herden) mit Eizahlreduktion (FE_{CR}) < 95 % für die unterschiedlichen Anthelminthikaklassen.....</i>	<i>81</i>
<i>Tabelle IV-21: Ergebnisse paarweiser Vergleiche der modellierten zu erwartenden Eizahlreduktion für die einzelnen Anthelminthikaklassen. MOX = Moxidectin (Milbemycin); AV = Avermectine; LEV = Levamisol (Imidazothiazol); AAD = Amino-Acetonitrilderivate; BZ = Benzimidazole; SAL + BZ = Salicylsäureanilid & Benzimidazol - Kombinationspräparat; OR = odds ratio; 95 % CI = 95 %-Konfidenzintervall. Signifikante Ergebnisse (p ≤ 0,005) und Tendenzen (p > 0,05 < 0,1) sind fett gedruckt dargestellt.....</i>	<i>84</i>

<i>Tabelle IV-22: H. contortus-Anteil in den Folgeproben der 98 durchgeführten Behandlungen ohne Behandlungserfolg (FE_{CR} < 95 %) für die jeweiligen Anthelminthikaklassen. n = Anzahl Behandlungen in der jeweiligen Kategorie; MDS = Magen-Darm-Strongyliden</i>	<i>88</i>
<i>Tabelle IX-1: Anzahl der beprobten Schaf- und Ziegenrassen zur Erstuntersuchung</i>	<i>137</i>
<i>Tabelle IX-2: Anzahl der beprobten Schaf- und Ziegenrassen zur Folgeuntersuchung.....</i>	<i>138</i>
<i>Tabelle IX-3: Eingesetzte Handelspräparate mit Wirkstoffkonzentrationen und Anzahl der behandelten Tiergruppen. Schafe: 342 Tiergruppen; Ziegen: 74 Tiergruppen.....</i>	<i>139</i>
<i>Tabelle IX-4: Ergebnisse paarweiser Vergleiche der prozentualen Haemonchusanteile der Monate in den Erstproben der Schafe.....</i>	<i>140</i>

X. DANKSAGUNG

Mein besonderes Dankeschön gilt Frau Dr. Katja Voigt für die exzellente Betreuung. Vielen lieben Dank für die unermüdlichen Motivationen, die schnellen Korrekturen und die Hilfe zu jeder Zeit.

Bei Frau Prof. Dr. Gabriela Knubben-Schweizer möchte ich mich für die Überlassung dieses Themas und das in mich gesetzte Vertrauen bedanken. Die tatkräftige Unterstützung, besonders in der Anfangsphase der Corona Pandemie, machte eine Durchführung der Studie ohne Unterbrechung erst möglich. Auch meiner Mitbetreuerin Dr. Miriam Jäger darf ich ein herzliches Dankeschön für die Einführung in die Labordiagnostik und die Begleitung des Projekts aussprechen. Weiter möchte ich Dr. Yury Zablotzki erwähnen, der mir bei der Statistik helfend zur Seite stand. Außerdem danke ich auch Frau Prof. Dr. Christina Strube und Ihren Mitarbeiter/innen für die Unterstützung der Untersuchungen.

Mein Dank gilt allen, die zur Durchführung und zum Gelingen des Projekts beigetragen haben. An erster Stelle dem Laborteam der Klinik für Wiederkäuer um Ingrid Hartmann und Sandra Kirsch, für die herzliche Aufnahme und Koordination. Zudem möchte ich mich bei Frau Susanne Thubauville für die Unterstützung beim Paketversand bedanken. Für die Bereitstellung der Laborräume am LVG gilt besonderer Dank Herrn Prof. Dr. Armin Scholz.

Allen Tierarzt/innen sowie Landwirt/innen danke ich recht herzlich für die zahlreiche Teilnahme am Projekt. Ohne Ihre Bereitschaft wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Ein herzlicher Dank gilt auch meiner Mitdotorandin Uta für die Vorarbeit und Hilfsbereitschaft in allen Anliegen. Mit Freude blicke ich auf die gemeinsamen, langen Labortage zurück.

Mein Dank richtet sich auch an meine Chefs und Arbeitskolleg/innen für die Freistellung zur Doktorarbeit und die flexiblen Arbeitszeiten. Die tierärztliche Tätigkeit war mir stets eine erholsame Abwechslung.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie für die Unterstützung über die gesamte Zeit hinweg. Besonderer Dank richtet sich an meine Freundin Andrea für ihr Verständnis, die aufmunternden Worte und das entgegengebrachte Vertrauen.