

Emamektin benzokat mot lakselus -Forbruk og behandlingsstrategier vurdert med tanke på resistens



Emamektin benzoat mot lakselus

- Forbruk og behandlingsstrategier vurdert med tanke på resistens

Innholdsfortegnelse

| | | |
|----|--|---|
| 1. | Sammendrag | 3 |
| 2. | Bakgrunn | 3 |
| 3. | Materiale og metoder forbruk | 4 |
| 4. | Resultater og diskusjon forbruk | 4 |
| 5. | Diskusjon av behandlingsstrategier og resistensseleksjon | 6 |
| 6. | Referanser | 8 |

Forfattere
Kari Olli Helgesen, Peder Jansen og Tor Einar
Horsberg

Oppdragsgiver
Mattilsynet

ISSN 1890-3290
© Veterinærinstituttet 2018

Design omslag: Reine Linjer
Foto forside: Trygve Poppe

1. Sammendrag

Doseringen av emamektin benzoat (EMB) har økt per kg behandlet laksefisk mot lakselus. Først til en mediantosering på ca. 1,5 ganger den godkjente dosen i 2013, og deretter til ca. 2 ganger den godkjente dosen fra 2014. Hvilken effekt dette har hatt og har på resistensutviklingen (i andelen resistente parasitter og gjennomsnittlig resistensnivå per lus) er vanskelig å beskrive i detalj på grunn av mange kunnskapshull om EMB-resistens. EMB-behandlinger, utført på lusepopulasjoner med en viss andel resistente parasitter, vil bidra til resistensseleksjon også ved godkjent dosering. Avhengig av resistensnivået hos lusa som behandles kan behandlinger med høyere dose gi forøkt seleksjonspress sammenliknet med en tenkt behandling med godkjent dose. Den totale effekten bruk av høyere dose har for resistensutviklingen avhenger imidlertid også av hvordan denne praksisen påvirker antallet behandlinger.

2. Bakgrunn

Mattilsynet, ved Geir Jakobsen, bestilte 21.02.18 en risikovurdering av ulike strategier for behandling av laksefisk mot lakselus med emamektin benzoat (EMB), sett opp mot resistensutvikling hos lusa. Det ble stilt spørsmål om hvilken effekt ulike doseringer av EMB, behandlingstider og behandlingshyppigheter har på resistensutvikling. Det ble også stilt spørsmål ved effekten på resistensutviklingen, av behandling av ulike lusestadier, kombinasjons-/rotasjonsbehandlinger, enkeltmerdbehandling og områdevis behandling.

EMB har blitt brukt som legemiddel mot lakselus i Norge siden 1999 (Grave m.fl. 2004). Godkjent dosering er 50 µg pr kg fisk i sju dager ifølge godkjent preparatomtale (SPC). EMB gis per oralt i medisinerert fôr (https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1999-04254.pdf).

Det er funnet EMB-resistente lakselus i både Europa og Canada. Det er også funnet EMB-resistens hos den chilenske lakselusa (Bravo m.fl. 2008, Lees m.fl. 2008, Jones m.fl. 2012). De(n) genetiske mekanismen(e) som forårsaker EMB-resistens er ikke kjent i detalj. En antar at et økt uttrykk av proteiner som pumper fremmedstoffer ut av celler er en del av forklaringen, men antageligvis ikke den eneste resistensmekanismen (Poley m.fl. 2015). En antar videre at de(n) samme mekanismen(e) gir EMB-resistens hos lakselus i hele Atlanterhavet (Besnier m.fl. 2014). På grunn av at resistensårsaken ikke er fullstendig kartlagt er det ikke utviklet gentester for lus og EMB-resistens. Resistens testes derfor ved hjelp av toksikologiske tester, kalt bioassayer, der levende lus utsettes for ulike doser med EMB i en gitt tid for så å evaluere overlevelse. Dette gjør det vanskeligere å vurdere resistensnivået til den enkelte lus.

Forbruket av EMB har økt, særlig fra 2014. Denne økningen sees også igjen i en økning i antall resepter på EMB i samme tidsperiode. En antar imidlertid også at en del av økningen skyldes forøkt dosering. Dette har skjedd samtidig som det har blitt dokumentert utbredt resistens mot EMB hos lakselus i norske oppdrettsanlegg hvert år siden 2013, da resistensovervåkingen i Norge startet (Grøntvedt m.fl. 2014).

Målsetningen med denne rapporten var å besvare Mattilsynets bestilling, ved å vurdere konsekvensene av ulike EMB-behandlingsstrategier på resistensutvikling hos lakselus samt den litteraturen som brukes for å begrunne EMB-bruk som ikke følger SPC-en. For å kunne si noe om sannsynlighetsmomentet i risikovurderingen knyttet til de ulike behandlingsstrategiene, var det også en målsetning å beskrive forbruksmønsteret for EMB-bruk. Rapporten inneholder imidlertid ikke en fullstendig risikovurdering.

3. Materiale og metoder forbruk

3.1 Forbrukstall

Forbrukstall fra legemiddelgrossister og førfirmaer ble hentet fra Folkehelseinstituttet (<https://www.fhi.no/hn/legemiddelbruk/fisk/2017-stor-nedgang-i-bruken-av-legemidler-mot-lakselus/#antibiotikasalget-fortsatt-lavt>) 06.03.18 og fra Grave m.fl. (2004).

3.2 Reseptdata med datarens

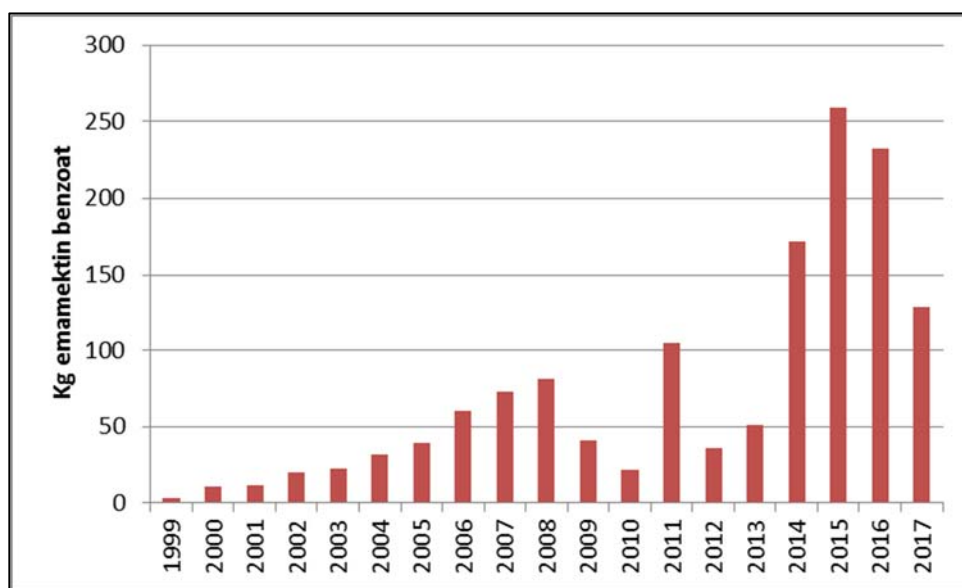
Reseptdata ble hentet fra Mattilsynet sitt Veterinært legemiddelregister (VetReg) 16.01.18. For beregninger av rekvirert mengde EMB ble alle rapporter av 0 kg og alle rapporter av over 50 kg ekskludert fra datasettet. Alle rapporter av utleveringer på mellom 10 kg og 50 kg EMB ble ansett som feilrapporterte med hensyn på enhet og ble derfor gjort om til gram. Dette resulterte i et beregnet totalsalg på 965 kg for 2011 til 2017, mens grossistbasert legemiddelstatistikk sier 983 kg (98 % gjenfinnes dermed i VetReg). For doseberegninger ble det antatt sju dagers behandlingstid med EMB. Alle resepter med 0-verdier for antall fisk og gjennomsnittsvekt, samt alle beregnede doser under 10 µg/kg/dag og over 300 µg/kg/dag ble ekskludert fra datasettet. Av 2545 opprinnelige rapporter ble 2089 inkludert i det endelige datasettet for doseberegninger. Datarens ble utført ved hjelp av statistikkprogrammet R (R Development Core Team 2017).

3.3 Ukentlige luserapporteringer

Data som viser om behandlingene med EMB har blitt utført på hele eller deler av lokaliteten ble hentet fra de ukentlige luserapportene som alle lokaliteter leverer til Mattilsynet via Altinn. Data ble hentet 02.03.18.

4. Resultater og diskusjon forbruk

Forbruket av EMB steg fra det ble introdusert på markedet i 1999 og fram til 2008. Deretter hadde forbruket en ny topp i 2011 før det igjen steg hvert år fra 2013 til 2015 (Figur 1). Økningen i forbruket kan ikke utelukkende forklares med økning i produksjon av laksefisk (<https://www.ssb.no/fiskeoppdrett>). Andre forklaringer kan være at flere fisk har blitt behandlet med EMB, at tyngre fisk har blitt behandlet eller at doseringen per fisk har økt. Forklaringen kan også ligge i en kombinasjon av disse alternativene. Hva som er årsaken til økningen vil avgjøre hvilken effekt økningen i forbruk kan antas å ha hatt for resistensutviklingen.



Figur 1. Innrapportert salg av emamektin benzoate (kg) til Folkehelseinstituttet, fra legemiddelgrossister og førfirmaer, i perioden 1999 til 2017.

Reseptdata fra VetReg viser at én av forklaringene til økningen i EMB-forbruk i 2011 og fra 2014 er at det har blitt forskrevet flere behandlinger. Økningen i antall resepter i 2011 skyldtes behandling av flere lokaliteter, mens økningen fra 2014 både skyldtes at flere lokaliteter ble behandlet med EMB og at hver lokalitet i gjennomsnitt ble behandlet flere ganger (Tabell 1).

Tabell 1. Antallet resepter på emamektin benzoate (EMB) skrevet ut mot lakselus i perioden 2011 til 2017 og antall unike lokaliteter som har fått resepter på EMB i samme tidsrom. Data hentet fra VetReg.

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|
| EMB resepter | 288 | 164 | 162 | 481 | 523 | 608 | 319 |
| Unike lokaliteter med EMB resepter | 226 | 121 | 130 | 320 | 359 | 366 | 232 |
| Gjennomsnittlig antall EMB resept pr lokalitet | 1,3 | 1,4 | 1,2 | 1,5 | 1,5 | 1,7 | 1,4 |

De utregnede dosene i $\mu\text{g}/\text{kg}$ fisk/dag viser at økningen i forbruk siden 2014 også delvis kan forklares med bruk av økte doser. Medianverdien for behandlingsdose steg fra 52 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ i 2011 og 2012 til 75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ i 2013 og videre til 94 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ i 2014 (Tabell 2). Behandlingsdosen har deretter holdt seg på ca 100 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$. Dette tilsvarer en økning fra ca. doseringen angitt i SPC-en til 1,5 ganger dosen og videre til omtrent 2 ganger den godkjente dosen. Her må det presiseres at behandlingstid ikke er kjent, slik at det kan være at det ikke er snakk om en reell økning i dosering per kg per dag, men heller av lenger behandlingstid per behandling.

Tabell 2. EMB-doseringer ($\mu\text{g}/\text{kg}$ fisk/dag) brukt mot lakselus, fordelt på år. Tabellen viser medianverdiene og de verdiene som representerer 25. og 75. persentilen for hvert år fra 2011 til 2017. Det er antatt 7 dagers behandlingstid. Data hentet er hentet fra VetReg.

| | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|------------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Median dosering | 52 | 52 | 75 | 94 | 97 | 101 | 100 |
| 25. persentil dosering | 49 | 50 | 52 | 59 | 69 | 70 | 70 |
| 75. persentil dosering | 100 | 71 | 112 | 143 | 128 | 140 | 126 |

Andelen EMB-behandlinger som har blitt rapportert utført på hele lokaliteten sank fra 2012 til 2013, for deretter å stige igjen i 2014 og holde seg på rundt 70 % helt fram til og med 2017 (Tabell 3).

Tabell 3. Antall innrapporterte behandlinger med emamektin benzoat i 2012-2017, fra oppdretternes ukentlige luserapporter til Mattilsynet via Altinn, fordelt på behandlinger rapportert utført på hele eller på deler av lokaliteter. Andelen som rapporterte at de hadde behandlet hele anlegget, er beregnet.

| | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 |
|--------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Hele lokaliteten | 157 | 105 | 245 | 290 | 317 | 257 |
| Deler av lokaliteten | 26 | 137 | 112 | 141 | 117 | 115 |
| Andel som behandler hele | 86 % | 43 % | 69 % | 67 % | 73 % | 69 % |

5. Diskusjon av behandlingsstrategier og resistensseleksjon

5.1 Dosering, behandlingstid og -hyppighet

Lakselus kan ha ulik grad av følsomhet mot et legemiddel. Dette er vist ved gentester av individuelle lus for organofosfater (Kaur m.fl. 2015) og ved at lus har dødd ved ulike konsentrasjoner i bioassayer for EMB (Igboeli m.fl. 2012). Konsekvensene av behandling på resistensutvikling er best kjent for organofosfatresistente lus, der én lus kan ha ett av tre nivåer av resistens; sensitiv, intermediær og resistent. Disse nivåene skyldes mutasjoner i ett enkeltgen, og resistensen er derfor arvelig. Overlevelsesgraden etter én behandling er avhengig av resistensnivå (Kaur m.fl. 2015). Det er også vist at økt behandlingstid vil øke behandlingseffekten både på de intermediære og resistente lusene (Jensen m.fl. 2017). Det forøkte seleksjonspresset fra lengre behandlingstid består dermed i at parasittene som overlever, i gjennomsnitt er mer resistente enn ved kortere behandlingstid.

For EMB er det ikke kjent hvor mange nivåer av resistens som finnes, men det er antatt at flere gener er involvert i resistens (Sutherland m.fl. 2014). Det kan dermed være mange nivåer av resistens eller en kontinuerlig skala fra fullt mottagelige til resistente lus. Dersom det er slik, kan en anta at behandling med én dose med EMB vil ta livet av en viss andel av lusene på hvert resistensnivå, og høyere andel jo høyere dosering. Gitt to populasjoner med nøyaktig samme sammensetning av resistens hos lusa, vil en høyere dose dermed gi bedre behandlingseffekt. Dermed vil forskjellen i resistensseleksjonen bestå i at det gjennomsnittlige resistensnivået stiger mer ved bruk av den høyeste dosen. Dette vil imidlertid ikke gjelde dersom ingen lus overlever den laveste dosen eller dersom all lus overlever den høyeste dosen. Dette er vist skjematisk i tabell 4. I MSD sitt eget studium ble det vist at EMB hadde økende effekt ved økende dosering på en lusepopulasjon med resistensnivå som i scenario D i Tabell 4 (MSD 2016). Det ble imidlertid ikke oppnådd 100 % effekt selv ved høyeste dosering (3 ganger godkjent dose).

Tabell 4. Skjematisk framstilling av antatt effekt av to ulike behandlingsdoser (dose x $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ er lavere enn dose y $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$) på resistensseleksjon (økende andel resistente parasitter og/eller forøkt resistensnivået hos de overlevende parasittene) på lusepopulasjoner med fire ulike resistensnivåer. Forutsetter at lusa overlever på grunn resistensgener.

| Dødelighet av behandling med dosene x og y (x er lavere enn y) | 1: Behandlingsdose x $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ | 2: Behandlingsdose y $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dag}$ (y>x) |
|--|---|---|
| A: All lus dør av x | Ingen resistensseleksjon | Ingen resistensseleksjon |
| B: Noe lus dør av x og all lus dør av y | Resistensseleksjon | Ingen resistensseleksjon |
| C: Noe lus dør av både x og y | Resistensseleksjon | Resistensseleksjon |
| D: Noe lus dør av y, men ingen av x | Ingen resistensseleksjon | Resistensseleksjon |
| E: Ingen lus dør av y | Ingen resistensseleksjon | Ingen resistensseleksjon |

Lusepopulasjoner i reelle anlegg kan antas stort sett å være mer heterogene i sitt resistensnivå enn F1-generasjonene i et krysningsforsøk mellom sensitiv og resistent lusestammer i et laboratorium, slik det var tilfelle i MSD sin studie (MSD 2016). Da de fleste norske anlegg har en viss grad av EMB-resistente lus (Helgesen m.fl. 2018), kan en anta at behandling både med EMB dosert i følge SPC-en og i forøkt dose vil gi seleksjon av resistente parasitter (som i scenario C i Tabell 4). Den sistnevnte doseringen vil forventes å gi kraftigere seleksjon, da lusa som overlever denne dosen antas å være i gjennomsnitt mer resistent. Det er kun i resistensscenario B at en kan si at forøkt dosering har positiv virkning på behandlingseffekten uten å ha en negativ effekt på resistensutviklingen. På grunn av antatt heterogenitet i resistensnivå i norske anlegg vil en antageligvis sjelden finne igjen dette scenarioet i virkelige anlegg. Toksisiteten til EMB på laksefisk setter uansett en øvre grense for doseringen.

Økt behandlingstid med EMB kan forventes å forsterke seleksjonen av resistens sammenliknet med behandlingstiden oppgitt i SPC-en, slik det er vist for organofosfatresistente lus i laboratorieforsøk, der flere heterozygot og homozygot resistente dør ved lengre behandlingstid (Kaur m.fl. 2015, Jensen m.fl. 2017). Men siden EMB allerede ved godkjent behandlingstid har forlenget virketid på grunn av langsom

utskillelse fra fisken, vil ikke en ikke nødvendigvis få samme effekt som for organofosfater, der en dobling i behandlingstid betyr en dobling i virketid.

Totaleffekten av forøkt behandlingsdose/-tid vil også være avhengig av antallet behandlinger og hyppigheten av disse, fordi gjentatt bruk forsterker seleksjonspresset. Dermed er endringen i antallet behandlinger og hyppigheten av slike, som følge av forøkt dosering, også viktig for å si noe om totaleffekten på resistensseleksjon. Har økt dosering forhindret behandlinger fra å skje fordi praksisen har gitt forøkt effekt på lusetallet, eller har forøkt dosering økt antallet behandlinger fordi det har gjort det mulig å bruke medikamentet i flere tilfeller? Selv om en økt dosering forventes å gi bedre effekt på en delvis resistent populasjon og derved kan bidra til forlenget tidsintervallet mellom behandlinger, vil EMB-konsentrasjonene i hud og slim også opprettholdes over lengre tid. Resistente luselarver vil kunne infestere fisken i denne perioden, mens følsomme parasitter ikke kan. Dette kan bidra ytterligere til seleksjonspresset.

Tabell 1 og 2 viser at både hyppighet og dosering har økt i samme tidsrom, uten at en sikkert kan si noe om årsak og virkning. Ved høy behandlingshyppighet kan lusepopulasjonen bli utsatt for seleksjon på samme eller påfølgende generasjon lakselus, og en forventer da at lusa vil bli mer resistent for hver behandling fram til det punkt der behandlingen ikke har effekt. Ved veldig lav behandlingshyppighet kan en tenke seg en reduksjon av resistens dersom nysmitte med lus skjer med lus som er mer sensitiv enn de som var på anlegget da det ble behandlet. En antar imidlertid at resmitte både med lus fra oppdrettsanlegg og villfisk, vil bringe med seg en viss andel resistensgener, slik det er vist for organofosfatresistens (Fjørtoft m.fl. 2017).

Hvordan økt dosering og resistensutvikling har utviklet seg i forhold til hverandre kan en vurdere dersom en ser på effekten av EMB-behandlinger over tid. Årsak og virkning er det imidlertid også her vanskelig å si noe sikkert om. Effektiviteten av EMB-behandlinger har gått ned i både Skottland og Canada, men dette er ikke studert i Norge (Lees m.fl. 2008, Jones m.fl. 2012). Doseringen for alle norske EMB-behandlinger er kjent fra 2011 og fram til i dag. Den har økt siden 2013, og siden 2014 har minst halvparten av behandlingene blitt utført med omtrent dobbel dose EMB, som vist i Tabell 2 (dette er forutsatt sju dagers behandling).

5.2 Behandling av ulike livsstadier

EMB er vist å ha effekt på alle parasittiske livsstadier av sensitiv lakselus (Stone m.fl. 2000). MSD, som forhandler EMB, har i et eget laboratoriestudium vist at EMB kan ha effekt på antallet fastsittende lakselus også på en resistent lusestamme. Resistens ble vist ved at middelet ikke hadde effekt på mobile stadier av de samme lusene (MSD 2014). Studiet kunne ikke brukes til å si nøyaktig når i lusas livssyklus EMB hadde effekt, på grunn tidspunktet for lusetelling etter smitteeksponering. Effekten som ble observert kan ha vært som repellent, på copepoditter som hadde festet seg eller på et chalimus-stadium. Eventuelt på flere av disse stadiene. Det finnes dermed ikke bevis for at EMB har en «påslagshemmende» effekt på lakseluslarvene til resistente lus. Det kan like gjerne være en effekt på de fastsittende stadiene som blir observert. Effektene på antall fastsittende var imidlertid ikke 100 %. Dersom de fastsittende lusene som overlever behandlingen gjør det på grunn av nedarvbar resistens, slik det er vist for mobile lus (MSD 2016), vil også behandlinger på lave lusetall/før påslag bidra til økt resistensgrad i lusepopulasjonen. Siden EMB har en langvarig effekt, vil denne resistensseleksjonen kunne pågå over lengre tid.

5.3 Anleggs- og områdestrategier

Kunnskapen om hvilken effekt rotasjon mellom legemidler eller kombinasjonsbehandling med flere legemidler samtidig, har på resistensutviklingen, er begrenset. Det finnes ett modelleringsstudium som indikerer at kombinasjonen mellom to legemidler i hver behandling, med ulike virkningsmekanismer og som initialt er fullt ut effektive, gir langsommere resistensutvikling enn ulike rotasjonsstrategier (McEwan m.fl. 2017). Dette studiet er imidlertid ikke validert mot virkelige data. Med den resistenssituasjonen som i dag er rådende, med resistens mot de fleste midler i større eller mindre grad, er resultatene dessuten vanskelig å tolke inn i dagens virkelighet.

Dersom en har overvåkning av lusetall på merdnivå, er det vist at en kan redusere antall behandlinger ved å behandle på merdnivå (Aldrin og Huseby 2017). Jo færre behandlinger jo lavere resistensutvikling. I tillegg kan en tenke seg at en sparer på sensitive lusegener i de merdene som ikke blir behandlet, og dermed muligens får en ytterligere positiv effekt på resistensutviklingen ved merdvis behandling. Men dersom en har sensitive og resistente parasitter i anlegget, vil selv én enkeltbehandling være svært resistensdrivende, slik det er vist for organofosfatresistente lus (Kaur m.fl. 2015, Jensen m.fl. 2017). Dermed kan en ikke forvente å ha effektive behandlinger særlig lenge ved en merdvis behandlingsstrategi med et enkelt virkestoff, hvis en har en viss andel resistente parasitter ved første behandling.

Det er ingen studier som viser hvilken effekt koordinert avlusning har på resistenssituasjonen i området. Det er indikert fra Chile at koordinert avlusning kan øke tiden med lavere lusetall (Arrigada m.fl. 2017). Dermed kan en tenke seg at koordinert avlusning er gunstig med tanke på resistensutvikling sammenliknet med å behandle enkeltanlegg når de når et visst lusenivå. Koordinert avlusning vil imidlertid innebære en del «unødige» avlusninger på lave lusenivåer for enkeltanlegg siden det ikke er anleggets eget lusenivå som initierer en behandling. Anlegg i nærheten av hverandre smitter hverandre med lakselus (Kristoffersen m.fl. 2014). Dermed kan en også tenke seg at resistensutviklingen går raskere ved koordinert avlusning, særlig ved bruk av samme legemiddel i hele området. Ved en slik behandlingsstrategi vil luselarvene som anlegget smittes med etter avlusning, mest sannsynlig være mer resistente enn de lusene som var tilstede før avlusning, uavhengig av om det er intern smitte fra eget anlegg eller ekstern smitte fra naboanlegg.

6. Referanser

- Aldrin M, Huseby RB, 2017. Effekter av ulike strategier for bekjempelse av lakselus. Notat SAMBA/05/17. Norsk Regnesentral.
- Arriagada G, Stryhn H, Sanchez J, Vanderstichel R, Campistó LJ, Rees EE, Ibarra R, St-Hilaire S, 2017. Evaluating the effect of synchronized sea lice treatments in Chile. *Prev Vet Med* 136: 1-10.
- Besnier F, Kent M, Skern-Mauritzen R, Lien S, Malde K, Edvardsen RB, Taylor S, Ljungfeldt LER, Nilsen F, Glover KA, 2014. Human-induced evolution caught in action: SNP-array reveals rapid amphi-atlantic spread of pesticide resistance in the salmon ectoparasite *Lepeophtheirus salmonis*. *BMC Genomics* 15:937.
- Bravo S, Sevatdal S, Horsberg TE, 2008. Sensitivity assessment of *Caligus rogercresseyi* to emamectin benzoate in Chile. *Aquaculture* 282 (2008) 7-12.
- Fjørtoft HB, Besnier F, Stene A, Nilsen F, Bjørn PA, Tveten AK, Finstad B, Aspehaug V, Glover KA, 2017. The Phe362Tyr mutation conveying resistance to organophosphates occurs in high frequencies in salmon lice collected from wild salmon and trout. *Scientific Reports* 7: 14258.
- Grave K, Horsberg TE, Lunestad BT, Litleskare I, 2004. Consumption of drugs for sea lice infestations in Norwegian fish farms: methods for assessment of treatment patterns and treatment rate. *Dis Aquat Org* 60: 123-131.
- Grøntvedt RN, Jansen PA, Horsberg TA, Helgesen K, Tarpai A. The surveillance programme for resistance to chemotherapeutants in *L. salmonis* in Norway 2013. Surveillance programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway. Annual report 2013. Oslo: Norwegian Veterinary Institute 2014.
- Helgesen KO, Jansen PA, Horsberg TA, Tarpai A. The surveillance programme for resistance to chemotherapeutants in *L. salmonis* in Norway 2017. Surveillance programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway. Annual report 2017. Oslo: Norwegian Veterinary Institute 2018.
- Igboeli OO, Fast MD, Heumann J, Burka JF, 2012. Role of P-glycoprotein in emamectin benzoate (SLICE®) resistance in sea lice, *Lepeophtheirus salmonis*. *Aquaculture* 344-349: 40-47.
- Jensen EM, Sevatdal S, Bakke MJ, Kaur K, Horsberg TE, 2017. A selection study on a laboratory-designed population of salmon lice (*Lepeophtheirus salmonis*) using organophosphate and pyrethroid pesticides. *PLoS ONE* 12(5): e0178068.

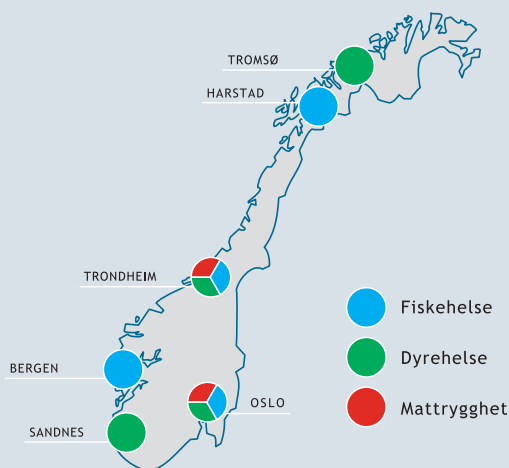
- Jones PG, Hammell KL, Dohoo IR, Revie CW, 2012. Effectiveness of emamectin benzoate for treatment of *Lepeophtheirus salmonis* on farmed Atlantic salmon *Salmo salar* in the Bay of Fundy, Canada. *Dis Aquat Org* 102: 53-64.
- Kaur K, Helgesen KO, Bakke MJ, Horsberg TE, 2015. Mechanism behind Resistance against the Organophosphate Azamethiphos in Salmon Lice (*Lepeophtheirus salmonis*). *PLoS ONE* 10(4): e0124220.
- Kristoffersen AB, Jimenez D, Viljugreina H, Grøntvedt R, Stien A, Jansen PA, 2014. Large scale modelling of salmon lice (*Lepeophtheirus salmonis*) infection pressure based on lice monitoring data from Norwegian salmonid farms. *Epidemics* 9: 31-39.
- Lees F, Baillie M, Gettinby G, Revie CW, 2008. The Efficacy of Emamectin Benzoate against Infestations of *Lepeophtheirus salmonis* on Farmed Atlantic Salmon (*Salmo salar* L) in Scotland, 2002-2006. *PLoS ONE* 3(2): e1549.
- McEwan GF, Groner ML, Burnett DL, Fast MD, Revie CW, 2017. Managing aquatic parasites for reduced drug resistance: lessons from the land. *J. R. Soc. Interface* 13: 20160830.
- MSD, 2014. Sequential treatment of salmon with SLICE® and hydrogen peroxide for the control of sea lice. Technical bulletin.
- MSD, 2016. Emamectin benzoate (EMB) sea lice resistance in Norwegian aquaculture. Brev datert 16.11.2016.
- Poley JD, Igboeli OO, Fast MD, 2015. Towards a consensus: Multiple experiments provide evidence for constitutive expression differences among sexes and populations of sea lice (*Lepeophtheirus salmonis*) related to emamectin benzoate resistance. *Aquaculture* 448: 445-450.
- R Development Core Team, 2017. The R Foundation for Statistical Computing.
- Stone J, Sutherland IH, Sommerville C, Richards RH, EndrisRG, 2000. The duration of efficacy following oral treatment with emamectin benzoate against infestations of sea lice, *Lepeophtheirus salmonis* (Krøyer), in Atlantic salmon *Salmo salar* L. *J Fish Dis*, 23: 185-192.
- Sutherland BJB, Poley JD, Igboeli OO, Jantzen JR, Fast MD, Koop BF, Jones SRM, 2014. Transcriptomic responses to emamectin benzoate in Pacific and Atlantic Canada salmon lice *Lepeophtheirus salmonis* with differing levels of drug resistance. *Evol. Appl.*

Faglig ambisjøs, fremtidsrettet og samspillende - for én helse!

Veterinærinstituttet er et nasjonalt forskningsinstitutt innen dyrehelse, fiskehelse, mattrygghet og fôrhygiene med uavhengig kunnskapsutvikling til myndighetene som primæroppgave.

Beredskap, diagnostikk, overvåking, referansefunksjoner, rådgivning og risikovurderinger er de viktigste virksomhetsområdene. Produkter og tjenester er resultater og rapporter fra forskning, analyser og diagnostikk, og utredninger og råd innen virksomhetsområdene. Veterinærinstituttet samarbeider med en rekke institusjoner i inn- og utland.

Veterinærinstituttet har hovedlaboratorium og administrasjon i Oslo, og regionale laboratorier i Sandnes, Bergen, Trondheim, Harstad og Tromsø.



Fiskehelse



Dyrehelse



Mattrygghet



Oslo
postmottak@vetinst.no

Trondheim
vit@vetinst.no

Sandnes
vis@vetinst.no

Bergen
post.vib@vetinst.no

Harstad
vih@vetinst.no

Tromsø
vitr@vetinst.no

www.vetinst.no



Veterinærinstituttet
Norwegian Veterinary Institute