

Bente Moen

Utvikling i bruk av legemidler til bruk i avlusning av oppdrettslaks i perioden 2011 - 2019, og endringer i forbruksmønster satt opp mot resistensutvikling hos lakselus.

Masteroppgave i Master i Farmasi

Veileder: Atle Lillehaug, Kari O. Helgesen, Siver Andreas Moestue

Mai 2020

Bente Moen

Utvikling i bruk av legemidler til bruk i avlusning av oppdrettslaks i perioden 2011 - 2019, og endringer i forbruksmønster satt opp mot resistensutvikling hos lakselus.

Masteroppgave i Master i Farmasi
Veileder: Atle Lillehaug, Kari O. Helgesen, Siver Andreas Moestue
Mai 2020

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
Fakultet for medisin og helsevitenskap
Institutt for klinisk og molekylær medisin



Kunnskap for en bedre verden

Sammendrag

Bakgrunn

Akvakultur har en viktig rolle i å møte den økende befolkningsveksten som gir økt behov for matproduksjon. Utvikling og produksjon av oppdrettslaks fører imidlertid til konsekvenser for miljøet og velferden til oppdrettslaksen. Lakselus er en parasitt som finnes naturlig på ville bestander av laks og regnbueørret. Den har gode vekstforhold i et oppdrettsanlegg som har store mengder laks samlet på et lite område. Dette har ført til bruk av store mengder legemidler samt andre tiltak for å kontrollere parasitten og det er årlig brukt høye pengesummer på tiltak for å kontrollere den. Tiltakene kan påføre laksen skader som igjen kan føre til sykdom og død. Et annet problemet er at spredning av lakselus fra oppdrettsanlegg fører til sterkt smittepress på villaks. Lakselus har vært det største helseproblemet innen oppdrett av laks i Norge. Det har vært brukt legemidler til lusebehandling i gjennom mange tiår, noe som har ført til resistensutvikling og man står nesten uten legemidler til avlusning. Denne oppgaven har kartlagt total bruk av avlusningsmidler i perioden 2011-2019, satt i sammenheng med overvåkningsprogram for resistens hos lus, lusetall fra oppdrettsanleggene, salg av legemidler fra grossist, kombinasjonsbruk av legemidler samt antall behandlinger med andre ikke-medikamentelle metoder, og når i fiskens livsløp behandlingen foregår. Det er fokusert på endringer i bruksmønster igjennom perioden.

Materiale og metode

Forbruk av legemidler totalt, regionvis og sesongbasert ble hentet som antall forskrivninger fra VetReg, det veterinære legemiddelregister. Når i fiskens livsløp forskrivningen ble foretatt ble hentet fra VetReg. Data for 2011-2018 ble hentet 29.09.2019 og data for 2019 ble hentet 28.01.20. Opplysninger om lusetall, ikke-medikamentelle behandlingsmetoder samt sjøtemperaturer ble hentet fra BarentsWatch 23.02.20. Sensitivitetsdata ble hentet fra overvåkningsprogrammet for resistens hos lus hos Veterinærinstituttet. Informasjon om salg av legemidler fra grossist ble hentet fra Folkehelseinstituttet 20.03.20. Antall kilo produsert fisk ble hentet fra Fiskehelse rapporten 2014 og 2019 24.03.20.

Resultater

Antall forskrivninger av legemidler hadde en topp i 2014 hvorpå forbruket sank frem til 2018 med en økning i 2019. I samme periode økte bruken av ikke-medikamentelle metoder. Dødeligheten hos oppdrettslaksen per år er ganske stor. I 2019 døde 16,2 % av all laks i merdene og 15,9 % regnbueørret. Viktige årsaker er i følge fiskehelse rapporten 2019 økt dødelighet etter oppblomstring av giftige alger, sykdommer og infeksjoner, og skade ved håndtering av lakselus. Sammenlignet med legemidler tyder det på at ikke-medikamentelle metoder unntatt rensesk, økte sjansen for infeksjoner og død hos laksen. Det var sesongbaserte og regionbaserte forskjeller i antall forskrivninger noe som kan ha sammenheng med lusetall, resistensutvikling og sjøtemperaturer. Legemidlene har i noen grad blitt brukt utenfor preparatomtale med høyere doser, med lengre holdetid under behandling samt brukt i kombinasjoner. Dette kan ha bidratt til lavere sensitivitet for legemidlene hos lusa og påfølgende resistensutvikling. Færre effektive metoder til bruk i avlusning har gjort det mer utfordrende å kontrollere lusetallet. Avlusning med legemidler var foretatt mest på laks mellom 1-3,5 kilo. Laks over 3,5 kilo nærmer seg slaktevekt, og for å unngå skader og tilbakeholdstid tyder det på at fisken ble slaktet før neste lusepåslag og dermed før optimal slaktevekt på fem til seks kilo. Lavere slaktevekt og stagnering i produksjon av laks kan tyde på at lakselusa har påvirket produksjonen.

Konklusjon

Forskrivning av legemidler økte i 2019 fra 2018, men var fremdeles på et lavere nivå i forhold til årene 2011-2017. Noe av årsaken til utviklingen i bruken av legemidler kan være resistensutvikling hos lusa og økt bruk av ikke-medikamentelle metoder. Nedgangen i bruken av legemidler og den økte bruken av ikke-medikamentelle metoder har bedret resistenssituasjonen mot legemidlene. Men mekaniske metoder unntatt rensfisk til avlusning, kan ha økt dødeligheten hos oppdrettslaksen. Det kan tyde på at det er behov for legemidler i avlusning av oppdrettslaks i årene fremover men at tilgjengelige legemidler ikke har høy nok sensitivitet per dags dato. Utvikling av nye effektive og veldokumenterte metoder til bruk i avlusning er viktig for å bevare miljøet, velferden hos oppdrettslaksen og øke produksjonen.

Abstract

Background

Aquaculture has an important role in meeting the increasing population growth with increased need of food production. However, the development and production of farmed fish leads to consequences for the environment and the welfare of the fish. Sea lice is a parasite found naturally on wild populations of salmon and trout. It has good growth conditions in fish farms with large amounts of salmon collected in small areas. This has led to the use of substantial amounts of drugs as well as other measures to control the parasite. These measures represent a significant financial burden to the salmon farms. These measures can also cause damage to salmon that can lead to diseases and death. But the main concern is the spread of sea lice from salmon farms to wild salmon populations. Sea lice are the biggest challenge to a healthy salmon farming in Norway. Drugs have been used in lice treatment for many decades. This has led to the development of drug resistance in sea lice and a considerably smaller arsenal of effective drugs for lice treatments. This task has mapped the total use of drugs used in treatment for salmon lice in the period 2011-2019, in conjunction with the monitoring program for drug resistance in lice, lice numbers from fish farms, sales of drugs from the wholesalers, combinations of drugs as well as the number of treatments with other non-drug methods, and when in the life cycle of the fish treatment takes place. The focus is on changes in usage patterns throughout the period.

Material and method

Consumption of drugs, total, regional and seasonal was obtained as the number of prescriptions from VetReg, the veterinary drug registry. When in the course of life of the salmon was taken from VetReg. Data for 2011-2018 were collected 29.09.2019 and data for 2019 were collected 28.01.20. Information about lice numbers, non-drug treatment methods as well as sea temperatures were obtained from BarentsWatch 23.11.19. Sensitivity data were obtained from the monitoring program for resistance in lice from the Veterinary Institution. Information on the sale of drugs from the wholesaler was obtained from the Public Health Institute 20.03.20. The number of kilos of fish produced was taken from the Directorate of Fisheries aquaculture statistics 24.02.20.

Results

Prescriptions of drugs peaked in 2014, after which consumption decreased until 2018 with an increase in 2019. During the same period, the use of non-drug methods increased. The mortality rate in farmed salmon per year is quite high. In 2019, 16.2 % of all salmon died in cages and 15.9 % of all rainbow trout. According to the fish health report 2019, there is increased mortality following resurgence of toxic algae, diseases and infections, and damage through treatment of sea lice. It seems compared to drugs, non-drug methods except cleaner fish, increases the chances of infections and death in the salmon. There are seasonal and region- based differences in the number of prescribed prescriptions, which may be related to lice numbers, resistance development and sea temperatures. The drugs have to some extent been used outside recommended dosage regimes with higher doses, longer holding time during treatment and used in combinations. This may have contributed to lower sensitivity of the medicinal products in the sea lice and subsequent development of resistance. Fewer methods of use in lice treatments have made it more challenging to control the lice count. This may be one reason why the harvest weight of the fish has decreased in the recent years by the fact that farmers are reluctant to expose the mature fish of lice treatments and harvest earlier than optimally. Lower harvest weight and

stagnation in the production of the salmon may indicate that the salmon lice have affected the production.

Conclusion

Prescriptions of drugs increased in 2019 from 2018 but are still lower compared to 2011-2017. The reason for the decrease from 2011 may be caused by the development of resistance in the salmon lice and increased use of non-drug methods. The increased use of non-drug methods has improved the resistance situation against the drugs, but mechanical methods excluding cleansing fish can increase mortality in farmed salmon. It may indicate a need for drugs in the lice treatments of farmed salmon in the years ahead, but the available drugs do not have high enough sensitivity to date. New methods with sufficient evidence of the welfare of farmed salmon and the environment should be developed to secure the industry and increase of production in the future.

Forord

Jeg hadde lite erfaring med lakseoppdrettsindustrien før oppgavens start. Veterinærmedisin er ikke en del av fagplanen til masterstudier i farmasi ved NTNU, det var heller ikke en del av fagplanen ved bachelor utdanningen i Namsos under min studietid. Dette betyr at all kunnskap har jeg tilegnet meg selv med den retning og valg som er gjort i denne oppgaven. Mangel på erfaring og kunnskap om oppdrettsnæringen kan ha medført at enkelte sammenhenger kunne vært belyst mer fullstendig. Likevel kan det være en styrke at en uerfaren kandidat analyserer legemidler brukt til avlusning av oppdrettslaks med en nøytral farmasøytisk vinkling. Farmasøyter med ekspertise på legemidler og deres bruk kan være et viktig tilskudd til fiskeoppdrettsindustrien og veterinærmedisin generelt. Dette kan forsterkes ved å sette økt fokus på dette fagområdet i farmasiutdanningene.

Å skrive masteroppgaven har vært både spennende og utfordrende. Spennende fordi det ga meg mulighet til å fordype meg i et nytt tema som er veldig aktuelt, og som tilførte meg mye ny kunnskap. Samtidig var oppgaven utfordrende fordi den krevde mye arbeid for å opparbeide meg nok kunnskap til å skrive en tilfredsstillende oppgave om temaet. I den forbindelse har jeg flere jeg vil takke for å ha gitt meg god støtte underveis i prosessen.

Jeg vil gjerne rette en takk til min veileder fra Veterinærinstituttet Atle Lillehaug for å ha veiledet meg. Du har vært engasjert og delt av din kunnskap slik at skriveprosessen har gått lettere og at oppgaven har blitt strukturert og oversiktlig. Også takk til veileder Kari O. Helgesen for gode innspill i skrivingen og hjelp med data fra VetReg. Takk til min veileder fra NTNU Siver A. Moestue som har bidratt med en farmasøytisk vinkling og gode innspill. Jeg vil også takke Ivar Friheim for å ha delt av sine datakunnskaper ved å hjelpe meg med diagrammene og tabellene samt formateringen av oppgaven.

Å skrive masteroppgaven har ikke bare vært krevende for meg, men har også krevd tålmodighet og støtte fra min nærmeste familie. Derfor vil jeg takke mine foreldre og min søster og hennes samboer for barnepass og støtte det siste året. Det hadde blitt vanskelig uten all hjelp jeg har fått fra dere.

Stjørdal, mai 2020.

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	II
Abstract	IV
Forord	VI
Innholdsfortegnelse	VII
1 Bakgrunn.....	1
1.1 Globalt perspektiv	1
1.2 Fiskeoppdrett i Norge	1
1.3 Laksefisk	2
1.3.1 Atlantisk laks – <i>Salmo salar</i>	2
1.3.2 Regnbueørret – <i>Oncorhynchus mykiss</i>	2
1.3.3 Laks i oppdrett.....	3
1.4 Lakselus	4
1.4.1 Livssyklusen til lakselusa	5
1.5 Merd.....	7
1.6 Legemidler til avlusning	8
1.6.1 Badebehandling.....	9
1.6.2 Behandling med fôr	9
1.7 Legemidler til badebehandling	9
1.7.1 Azametifos – Organofosfatinspektid.....	9
1.7.2 Pyretroider - Deltametrin/Cypermeterin.....	10
1.7.3 Hydrogenperoksid	10
1.8 Legemidler tilsatt fôr	11
1.8.1 Avermektiner	11
1.8.2 Flubenzuroner – Kitinsyntesehemmere.....	11
1.9 Kombinasjon av medikamentelle avlusningsmidler.....	11
1.10 Resistens.....	12
1.11 Brukersikkerhet	13
1.12 Lovverk	13
1.12.1 Relevant lovverk	13
1.13 Medikamentfrie metoder til avlusning	15
1.13.1 Medikamentfri metode for avlusning med håndtering (MFH)	15
1.13.2 Medikamentfri metode for avlusning uten håndtering (MFU)	16
1.13.3 Forebyggende teknologiske tiltak.....	17
1.13.4 Forebyggende biologiske tiltak: Fôr, Avl og Vaksiner.....	17
1.13.5 Kombinasjonsmodeller for lakseluskontroll	18
1.14 Miljøpåvirkning av lakselus og medikamentelle avlusningsmidler	19
1.15 Utfordringer.....	20
1.15.1 Problemstilling.....	21
2 Materiale og metode	22
2.1 Kvantitativ metode.....	22

2.2	Veterinært legemiddelregister (VetReg)	22
2.3	Folkehelseinstituttet – FHI	23
2.4	Data for lakselus, ikke-medikamentelle behandlingsmetoder og sjøtemperatur	23
2.5	Sensitivitetsdata	24
2.6	Produksjonsoversikt og antall lokaliteter	24
2.7	Reseptdata med filtrering	24
2.7.1	Filtrering årlig forbruk i regioner	24
2.7.2	Forskrivninger basert på fiskens vekt	25
2.7.3	Kombinasjonsbehandlinger.....	25
3	Resultater og diskusjon	26
3.1	Medikamentelle avlusningsmidler 2011-2019	26
3.1.1	Forbruk av legemidler.....	26
3.1.2	Avlusningsmetoder og uttak slaktet oppdrettslaks i tonn i perioden 2011-2019	28
3.2	Ikke-medikamentelle metoder og medikamentelle metoder til avlusning relatert til antall innmeldte uker over lusegrensen i perioden 2012-2019	29
3.2.1	Forbruk ikke-medikamentelle metoder og medikamentelle metoder	29
3.2.2	Antall uker over lusegrensen og ikke-medikamentelle og medikamentelle avlusningsmetoder i perioden 2012-2019.....	31
3.3	Sensitivitetsdata	33
3.4	Kombinasjon av medikamentelle avlusningsmidler	34
3.4.1	Registrerte kombinasjoner av legemidler	35
3.4.2	Forbruk av flere legemidler i én behandling basert på regioner	36
3.4.3	Kombinasjonsbehandlinger mot lusetall.....	37
3.5	Mulige årsaker til utvikling av resistens	38
3.6	Regionalt forbruk av medikamentelle avlusningsmidler 2011-2019	41
3.6.1	Forbruk av legemidler i regioner	41
3.6.2	Regionale forskjeller og sjøtemperaturer	42
3.7	Sesongbasert forbruk av legemidler og sesongbaserte lusetall	44
3.7.1	Forbruk av legemidler og lusetall	44
3.8	Forskrevne resepter basert på fiskens vekt i perioden 2011-2019	47
3.8.1	Forbruk legemidler til laks ≤1 kilo, 1-≤3,5 kilo og >3,5 kilo.....	47
3.9	Skottelus	49
3.10	Styrker og svakheter med oppgaven	50
3.10.1	Validitet og reliabilitet.....	50
3.10.2	Kvalitetssikring av datamateriale fra VetReg.....	51
3.11	Videre forskning – veien videre	53
4	Konklusjon	54
	Referanser	55
	Vedlegg A	64

1 Bakgrunn

1.1 Globalt perspektiv

Gitt dagens scenario med stadig økende befolkningsvekst og ustabil klima, vil produksjon av protein som matvare bli en utfordring. Sjømat er en viktig del av verdens matforsyning og fiske i verdenshavene utgjør omtrent 90 millioner tonn årlig, og står for 20 % av det animalske proteininntaket til over 3,2 milliarder mennesker (1). Til tross for vekst i akvakulturen er det en utfordring å kunne tilfredsstille matproduksjonen til en global befolkning som forventes å øke fra 7,6 milliarder mennesker i 2017 til 9,8 milliarder mennesker i 2050 (1). Den fremtidige økningen i produksjonen av mat fra havet må komme fra en fortsatt vekst innen akvakulturen da det er sannsynlig at man har nådd grensen for hvor mye det går an å høste av villfiskressurser (2). Økningen i produksjon av mat fra havet har vært større enn befolkningsveksten og videre sikring av matforsyningen fra havet må gjøres uten å øke negative miljøeffekter herunder velferd til oppdrettsfisk (3, 4).

1.2 Fiskeoppdrett i Norge

Laksen er verdens mest kjente nordmann. Norsk laks er en etterspurt vare i over 100 ulike land. Rundt om i verden serveres det 14 millioner laksemåltider daglig (5). Laksen smaker godt, er anvendelig og økonomisk. Laksen er viktig for Norge og er i dag en av våre største eksportartikler (6). Tall fra SSB viser at den årlige inntekten fra eksport av laks har økt med fra 29,2 milliarder kroner i 2011 til 72,5 milliarder kroner i 2019 (7). De siste tiårene har næringen vokst kraftig og i dag produseres over halvparten av verdens oppdrettslaks i Norge (8).

Fiskeoppdrett innebærer å fø opp fisk i fangenskap. Ofte inngår produksjon av rogn og yngel for å få nye generasjoner av oppdrettsfisk. Akvakultur brukes om oppdrett og dyrking av all slags organismer i vann. Akvakultur som foregår i sjøen kalles havbruk mens fiskeri brukes om fangst av vill fisk. Norge driver i hovedsak med oppdrett av laksefisker som atlantisk laks (*Salmo salar*) 95 %, regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) 5 % samt at det produseres noe torsk (*Gadus morhua*), sjørøye (*Salvelinus alpinus*) og kveite (*Hippoglossus hippoglossus*) (9).

Oppdrettsnæringen i Norge startet på midten av 1800- tallet med fiskeutsetting ved å starte med klekkeridrift av rogn og yngel, dette for å øke populasjonen i elvene (10). Først i 1950- årene startet oppdrett av regnbueørret i ferskvann. De første årene var eksperimentell men norske aktører samlet erfaring og på 1960- og 1970 tallet ble det eksperimentert med forskjellige laksefiskarter, oppdrettsteknologi og ernæring hvorpå kunnskapsbasen vokste. Dette pionerarbeidet av noen få aktører la grunnlaget for moderne fiskeoppdrett i Norge (9). Forskning siden 1970- tallet har bidratt til at den norske oppdrettsnæringen i dag kan produsere laks med bedre helse og mindre fôrforbruk på kortere tid enn tidligere (11). I 1970- årene oppstod en levedyktig oppdrettsnæring hvor regnbueørret og laks ble flyttet fra landbaserte anlegg til flytemerder i sjø. Dette ga bedre tilvekst og større kostnadseffektivitet. Næringen vokste på 1980- og 1990- tallet hvorpå

merdene ble større for å bidra til en mer effektiv produksjon samt at vaksiner mot bakterielle infeksjoner bidro til å senke bruken av antibiotika (12).

1.3 Laksefisk

I Norge drives oppdrett på laksefisker av artene atlantisk laks og regnbueørret. For enkelthetens skyld i denne oppgaven er begge typer lagt under benevnelse laks når det er snakk om oppdrett siden regnbueørret tilhører laksefamilien. Lakselus er parasittisk på både laks og regnbueørret og det forskrives legemidler mot lakselus til begge artene (13).

1.3.1 Atlantisk laks – *Salmo salar*

Det finnes flere arter laks, arten vi har i Norge heter atlantisk laks. Laksen er i motsetning til de fleste fiskearter som enten er ferskvannsfisk eller saltvannsfisk, en anadrom fisk. Den blir født og oppvokst i ferskvann før den vandrer ut i havet. Laksen lever i havet, men lakserogna kan bare klekkes og utvikles i ferskvann, derfor vandrer laksen opp i elvene for å gyte. Når yngelen har blitt to til fem år, vandrer den fra elva ut til havet hvor den livnærer seg til den blir gyteklar etter ett til fire år. Gyting foregår i hovedsak i november. Rogna legges i en gytegrep hvor de ligger over vinteren og klekkes om våren (14). Den første tiden lever lakseyngelen av en plommesekk som sitter på lakseyngelens mage, den kalles da plommesekkkyngel. Etter fem til seks uker begynner yngelen å ta til seg næring. Lakseyngelen forblir i elva til den etter to- til fem år gjennomgår en smoltifisering hvor de tilpasses et liv i saltvann. Den utvandrende lakseyngelen kalles smolt når de vandrer ut i havet. Dette skjer når vanntemperaturen stiger over åtte grader celsius, oftest fra begynnelsen av mai i Sør-Norge og litt senere nordover etter som temperaturen stiger (15). Smolten er mellom 13 centimeter og 15 centimeter ved utvandring. Atlanterhavslaksens opphold i Norskehavet og Barentshavet varer mellom ett til tre år. Etter en vinter veier laksen mellom ett- til tre kilo, og kalles for smålaks. Etter to vintre veier den mellom tre- til syv kilo, og kalles mellomlaks. Etter tre vintre kalles den storlaks, og veier fra syv- til atten kilo. Hannene kan bli opptil 40 kilo tunge (14). Når laksen er kjønnsmoden vandrer den fra sjøen og opp til elvene for å gyte. Laksen vender i stor grad tilbake til elvene den ble født i (14). Naturlig dødelighet for laks i havet er over 90 % (16), dette gjør bestanden sårbar for ytre påvirkning som smitte av sykdom eller parasitter. Laks er oppdelt i enkeltbestander og vi finner dem langs hele norskekysten. Man antar at det er en eller flere bestander i hvert vassdrag. Miljøverndepartementet forvalter vill atlantisk laks i Norge. Målet er at det skal være tilstrekkelig antall gytelaks i hvert vassdrag til at elvens produksjonspotensial av ungfisk er optimal (17).

1.3.2 Regnbueørret – *Oncorhynchus mykiss*

Regnbueørreten tilhører laksefamilien og er en stillehavslaks. Den ble innført til Norge fra Nord-Amerika tidlig på 1900- tallet. Den er anadrom ved å gyte i ferskvann og deretter vandre og leve resten av livet i sjøvann som laksen. Anadrom regnbueørret tilbringer normalt de første leveårene i ferskvannskilder før den vandrer ut i sjøen hvor den blir værende fra ett til tre år før den vandrer opp til elvene og gyter. Arten har dårlig reproduksjon i vill tilstand og er ikke ønsket i Norge, regnbueørrett i mange vassdrag antas å være fisk som er rømt fra oppdrettsanlegg (18). I vill tilstand kan den bli opptil 25 kilo (19). Navnet kommer fra det rosa-fiolette båndet som går fra hodet og langs sidene. Den

har en strømlinjeformet kropp med svarte prikker over det hele bortsett fra buken, noe som gjør at den ligner på atlantisk laks (18).

1.3.3 Laks i oppdrett

Oppdrett og omsetning av atlantisk laks foregår igjennom hele året. Stamfisken holdes i egne anlegg. Den første delen av fiskens livssyklus skjer i et settefiskanlegg hvor rogn blir befruktet i ferskvann. Rogna oppbevares i kar og klekkes etter omtrent 500 døgngrader. Når rogn klekkes har laksen en plommesekk på magen som gir næring de første ukene, når den begynner å spise tørrfôr kalles den yngel. Noen uker før den settes ut, vaksineres smolten mot kjente laksesykdommer(20). Laks settes ut gjennom hele året og den lever i merden til den når en vekt på mellom fire og seks kilo, det tar fra 8- til 18 måneder (21). Deretter fraktes den til bearbeidingsanlegg hvor den slaktes og bearbeides. Fisken bedøves før den avlives for å unngå unødvendig lidelse, men også fordi stress kan påvirke kvaliteten på det ferdige produktet (22). Fisken sultes før slakting for å tømme tarmen av hygieniske årsaker samt at fisken blir roligere, risikorapporten fra Havforskningsinstituttet i 2016 rapporterer at fisken i gjennomsnitt blir sultet i ni dager (23). I 2019 ble det slaktet 1 357 000 tonn oppdrettslaks i Norge (24) og 79 600 tonn regnbueørret (25), til sammenligning ble det fanget omtrent 387 tonn laks i sjø- og elvefiske (26). Dødeligheten hos oppdrettslaksen per år er ganske stor. I 2019 døde 52,8 (16,2 % av all laks i merdene) millioner laks og 3,1 (15,9 %) millioner regnbueørret i merdene (27). Viktige årsaker er i følge fiskehelserapporten 2019 økt dødelighet etter oppblomstring av giftige alger, sykdommer og infeksjoner, og skade ved håndtering av lakselus (28).

Fjordørret er det kommersielle navnet på norsk oppdrettet regnbueørret som var starten på suksesshistorien til norsk fiskeoppdrett. Langs nesten hele norskekysten foregår oppdrett på regnbueørret. Yngelen blir klekket i ferskvann og oppholder seg der til den har vært igjennom smoltifiseringsprosessen og flyttes så ut til merder i fjordene. Der oppholder den seg til slakteklar størrelse på to til fem kilo (19).

Kysten av Norge påvirkes av Golfstrømmen med Atlanterhavsvann som transporterer store varmemengder inn i området og sørger for å holde hele Norskehavet isfritt og åpent for biologisk produksjon. Disse strømmene avgir også varme til atmosfæren slik at det nordvestlige Europa har et mildt klima i forhold til sin geografiske bredde. Variasjonene i temperatur som disse strømmene medfører, er en viktig økologisk faktor som påvirker de biologiske forholdene i havet og holder fiskebestanden i nordlige strøk stabil (29).

Laksen er vekselvarm og fysiologi og stoffskifte tilpasses de temperaturene den lever i. Fysiologisk påvirker temperaturen blant annet fiskens respirasjon og osmoregulering. Jo høyere temperatur i vannet, desto mindre oksygen blir tilgjengelig for fisken. Ved kritiske temperaturer observeres panikkatferd i merden med et stresset bevegelsesmønster som fører til kollisjoner med andre fisk eller omgivelser, og rask ventilering. Optimale vanntemperatur for oppdrettslaks i merd varierer fra 5-18°C (30).

Oppdrettslaksen har et litt annet utseendet enn villaksen, se [figur 1](#). Den er avlet frem ut fra ønskede egenskaper som raskere vekst, bedre fôrutnyttelse og bedre motstandskraft mot sykdom (11). I løpet av hele levetiden lever den under trange forhold, derfor kan oppdrettslaksen utvikle ujevne finner som ikke lar seg folde ut til en jevn og regelmessig

flate med hud mellom finnestrålene. Den er kort og lubben i forhold til villaksen som er mer torpedoformet, og bakre halvdel av fisken er kortere i forhold til framdelen. På grunn av trengsel kan oppdrettslaksen få et annerledes utseende, dette rammer særlig overkjeven, det kan også lettere oppstå skader på fisken (31).



Figur 1: Forskjell i utseendet på villaks og oppdrettslaks. Øverst villaks og nederst oppdrettslaks. Hentet fra Veterinærinstituttets veileder for å skille oppdrettslaks fra villaks (31).

1.4 Lakselus

Lakselusen tilhører en gruppe parasittiske hoppekreps som finnes naturlig på flere fiskearter, men lakselus er en parasitt som bare infiserer laksefisk som forekommer naturlig i saltvann på den nordlige halvkule. Lakselus, *Lepeophtheirus salmonis*, er den dominerende parasitten på norsk oppdrettslaks (32), men det rapporteres at de siste årene er derimot også en annen art, skottelus – *Caligus elongatus*, i økende fremgang langs norskekysten (33). Livsgrunnlaget for lakselusa er hud, slim og blod som kan lage store sår hos verten. Skadene som fisken påføres avhenger av antall parasitter per fisk og vertens størrelse. Store sår kan gi fisken anemi og problemer med osmoreguleringen samt sekundærinfeksjoner som gjør at fisken mister matlysten og avmagres. Alvorlige luseinfeksjoner kan være dødelige for fisken (34, 35). Livssyklusen til lakselusa foregår i saltvann og når laksen går opp i elven vil lusa vil falle av laksen etter opptil 14 dager (13). Lakselus er et vekselvarmt dyr og utviklingshastigheten påvirkes av sjøtemperatur, ved høyere temperatur utvikles lusa raskere. Sjøtemperaturen langs norskekysten varierer etter sesongene og høysesong for påslag av lus er sterkest i sommerhalvåret. Det er ingen kjent absolutt øvre eller nedre grense for overlevelse av lusa, men et prosjekt ved Havforskningsinstituttet finner at ved 24°C kan ikke lakselusa gjennomføre livssyklusen, ved 21°C er det fremdeles høy utviklingshastighet. Prosjektet angir vansker med å fastslå

en nedre temperaturgrense men viser at temperaturer lavere enn 6°C begrenser utviklingen, reproduksjonen og smitteeffektiviteten hos lusa (36). Den samme rapporten viser til at lusa tiltrekkes av lys og saltinnhold. I merden trives den best i sjiktet mellom sjøvann med saltinnhold rundt 34 ‰ og det øverste brakkvannet med saltinnhold 16-34 ‰. Lakselusa trenger ikke lys, men søker mot lyset antageligvis fordi den ville laksen stort sett går høyt i vannmassene (36). På dagtid befinner lusa seg øverst i vannlaget, mens den er mer spredt dypere i vannet om natten. Det antas at det under ti meters dybde finnes lite luselarver, og at det er fornuftig med vanninntak inn i lukkede merdene under denne dybden. Likevel vil ikke dette være en forsikring mot å få lus inn i anlegget (37).

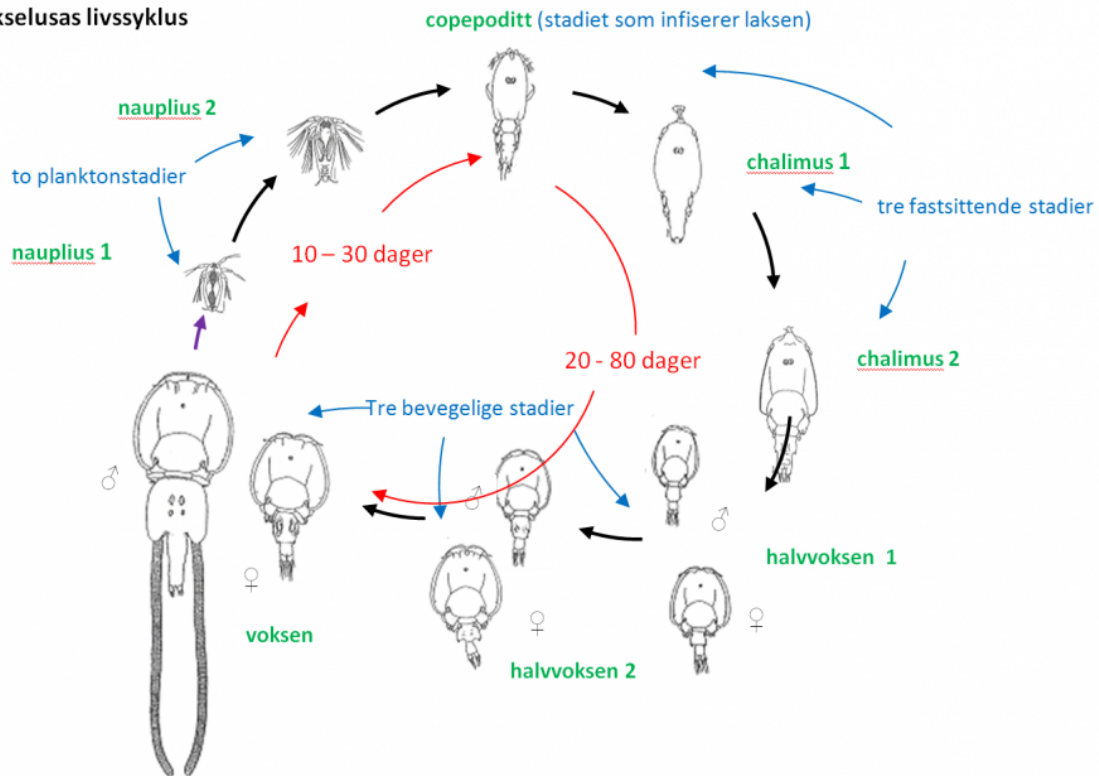
Lakselus er årsak til at oppdrettsnæringen taper årlig omlag fem milliarder kroner i hovedsak på grunn av tiltakene som settes inn (38). Den primære effekten av lakselus er redusert vekst av biomassen (13). Den viktigste årsaken til å få bukt med lakselus er hensynet til villaks ved å holde smittepresset fra lakseoppdrett så lavt som mulig. Lakselus har stort skadepotensiale på villaks og spesielt på vill laksesmolt som vandrer fra elvene og ut i sjøen på våren, så lite som 12 lakselus kan drepe smolten (39-41).

Skottelusa er ikke vertsspesifikk på samme måte som lakselus, og er parasittisk på flere arter. Den kommer inn til kysten sammen med villfisk, særlig fra torsk og rognkjeks. Den finnes i mindre tettheter og er ikke like aggressiv som lakselus i norske oppdrettsanlegg. Skottelusa lever av slim og epitelceller, men trenger i lavere grad inn i huden og skaper ikke store åpne sår som lakselus gjør (30).

1.4.1 Livssyklusen til lakselusa

Lakselus er et lite krepsdyr med åtte stadier, se [figur 2](#), som er separert av skallskifter. Lusa er avhengig av en vert for å fullføre livssyklusen. En voksen hunn lus blir befruktet én gang og kan deretter produsere eggstrenger resten av livet. Eggproduksjonen er avhengig av temperatur, ved 12°C kan en hunn lus produsere ti par eggstrenger før en hunn som lever i 7°C produserer sitt første par. De tre første stadiene er frittlevende mens de fem siste livsstadiene er parasittiske på laks i sjøfasen. I de frittlevende stadiene søker lakselusa mot lys og finnes derfor i størst mengde nær vannoverflaten. Generasjonstiden tar omtrent 20 uker ved 5-6° C og seks uker ved 15° C (42). Det er de tre første stadiene som må fanges opp for å hindre smitte av lakselus i og utenfor anlegget. De spiser ikke før de infiserer en vert, og dør av sult hvis de ikke finner en.

Lakselusas livssyklus



Figur 2: Lakselusas livssyklus med åtte livsstadier. Hentet fra Norske Lakseelver (43).

Stadium I-II kalles naupilus og klekker fra eggstrengen til voksne hunner, de er omtrent en halv millimeter lang og svømmer fritt i vannmassene. Stadium III kalles copepoditten, den er 0,8 millimeter i størrelse. Som stadium en og to lever copepoditten fritt og svømmer i vannmassene. Den lever i omtrent ti dager ved 12°C og er i en aktiv periode hvor de infiserer laksen ved å hekte seg fast i huden, gjerne på buken eller finnene. Ved tilgang på næring, begynner den å skifte skall og entrer stadium Chalimus 1 (13, 35, 44). I stadiene Chalimus I og II er lusa festet på samme sted på fisken og beveger seg ikke (13, 35, 44). Lusa blir mobil og beveger seg rundt på fiskens hudoverflate når den entrer det preadulte stadium. Fra det første preadulte stadium er det mulig å se forskjell på kjønnene på kjønnssegmentet, hunnene har trekantet form mens hannene sitt kjønnssegment er mer tønneformet. Tilslutt entrer lusa det voksne, adulte stadiet hvor den kan reproducere. En voksen hunn kan produsere opptil ti par med eggsekker som inneholder 150-400 egg per sekk (44). Eggsekkene er festet til hunnen til de klekker og frigis i vannmassene (13, 44).

1.5 Merd

Et gjennomsnittlig produksjonsanlegg for laks i Norge består av seks til ti merder, se [figur 3](#), og har mellom 3000- 4000 tonn fisk, men dette varierer med tidspunkt i produksjonen. Det er størst biomasse rett før slakt og lavest biomasse etter utsett av smolt. Det står til enhver tid mellom 300- og 400 millioner oppdrettslaks i merder i Norge (45). Merden består av en ring i overflaten og vanlig diameter er omtrent 50 meter med en omkrets på 200 meter. I merden ligger en notpose som er festet i flyteringen hvor fisken svømmer, og som er mellom 20 og 50 meter dyp. Merden inneholder omtrent 97,5 % vann og 2,5 % fisk, men dette varierer etter hvor mye og hvor stor fisk merden inneholder. Gjennom notposen flyter friskt havvann kontinuerlig gjennom merden. Dette medfører en åpen utveksling av smitte og avfallsstoffer med miljøet utenfor merden. Lukkede anlegg i sjø og på land er under utvikling for å unngå rømming og smitte, dette kan gi større kontroll over produksjonsprosessen og reduksjon av dødelighet og lakselus. Der pumpes sjøvann fra større dyp jevnlig inn i merden for å minske sjansen for smitte av lakselus (46).



Figur 3: Merder. Foto tatt av Robin Lund (47).

1.6 Legemidler til avlusing

Det første legemidlet godkjent til behandling mot lakselus er et organofosfat, *metrinofat*, som ble tatt i bruk i 1974. I 1986 blir et annet organofosfat, *diklorvos*, godkjent til samme bruk og ble mye brukt frem til midten av 1990- tallet (48). Sannsynligvis på grunn av høy toksisitet ble disse legemidlene avregistrert til bruk mot lakselus (49) og et annet legemiddel i samme gruppe, *azametifos*, tok over fra 1994 sammen med pyretroidene *cypermetrin* og *deltametrin*. Hydrogenperoksid blir tatt i bruk til behandling mot lakselus i 1993 og ble moderat brukt fra 1994-1997 da azametifos fortsatte å dominere behandlingen sammen med pyretroidene (48). Forbruket av disse legemidlene som brukes som badebehandlingsløsninger er dominerende frem til kitinhemmere tilsatt fôr, *diflubenzuron* og *teflubenzuron*, blir tatt i bruk i 1996 (48). I 1999 tas det tredje orale avlusningsmiddelet avermektinet *emamektinbenzoat*, i bruk på generelt registreringsfritak (48). Preparatet får markedsføringstillatelse i 2000. Derimot på grunn av resistensutvikling for de dominerende legemidlene blir hydrogenperoksid igjen tatt i bruk i 2009 (50). Fra 2011 dominerer bruken av avermektiner, pyretroider, hydrogenperoksid, organofosfater og kitinhemmere som legemidler brukt i avlusning.

Lus på larvestadiet, naupilus, spres imellom oppdrettsfisk og villfisk. Tradisjonelt har mengden lakselus på oppdrettsfisk, og indirekte villfisk, vært kontrollert med legemidler. Det har vært en begrenset tilgang til legemidler med ulike virkestoffer brukt til avlusning. Kombinert med høyt forbruk, antall behandlinger og styrke, over flere år har dette ført til resistensutvikling hos lakselusa. Resistensen kan i perioder indirekte ha ført til økt mengde lakselus, noe som gir økt helserisiko hos både oppdrettslaks og villfisk (35). Legemidler til avlusning brukes enten som tilskudd i fôr eller som badebehandling. Denne oppgaven fokuserer på de fem legemiddelgruppene som er brukt i årene 2011-2019, se tabell 1.

Tabell 1: Legemidler brukt til avlusning av oppdrettslaks i perioden 2011 – 2019.

Type middel	Klassifisering	Virkestoff (varenavn)	Handelsnavn
Fôrmidler	Avermektin	Emamektin benzoat	Slice Vet.
	Kitinsyntesehemmere	Teflubenzuron Diflubenzuron	Ektobann Releeze
Bademidler	Organiske fosforforbindelser	Azametifos	Salmosan Azasure
	Pyretroider	Deltametrin Cis-cypermetrin	Alphamax Betamax
	Hydrogenperoksid	H ₂ O ₂	H ₂ O ₂ Paramove Nemona

1.6.1 Badebehandling

Badebehandling til behandling av lakselus er den første avlusningsmetoden som er brukt i Norge, første behandling ble gjennomført i 1974. Behandlingen foregår enten i brønnbåt eller i merden.

Behandling i brønnbåt er tidkrevende og benyttes i hovedsak på fisk opptil to til tre kilo. Fisken losses over fra merd til brønnbåt ved hjelp av pumpe, dette kan gi skader på større fisk. Når brønnrommet er fullt, stenges ventiler og brønnvannet oksygeneres og resirkuleres. Legemidlet tilsettes brønnrommet og behandling foretas. Etter avsluttet behandling åpnes ventilene, og nytt sjøvann tas inn. Fisken overføres deretter til ny merd. Behandlingsvannet skal dumpes i god avstand fra anlegget for å unngå resmitte og ikke ligge for nært reke- eller gytefelt (48, 51).

Badebehandling i merd foregår per i dag kun i et lukket system hvor det tres en presenning rundt notposen og festes i merden, og det dannes et fullstendig avgrenset volum. Volumet er under behandlingstiden konstant. Vann slipper verken inn eller ut av behandlingseenheten og muliggjør en kontrollert konsentrasjon av avlusningsmiddelet i en kontrollert behandlingstid (48). I følge §15b i akvakulturdriftsforskriften (22) skal badebehandling med legemidler mot lakselus i oppdrettsanlegg som ligger nærmere enn 500 meter fra reke-og/eller gytefelt må foretas i brønnbåt, og behandlingsvannet må fraktes bort. Behandling i et åpent system hvor bunnen av presenningen er åpen ble forbudt i 2009 for å kunne sikre god kontroll på behandlingkonsentrasjonen av legemidlet under behandlingstiden (52).

1.6.2 Behandling med fôr

Badebehandling mot lus ble alene brukt frem til 1994 hvor det ble satt i gang forsøk for bruk av orale lakselusmidler. Lakselusmidler tilsatt fôr revolusjonerte lakselusbehandlingen med at det er de første legemidlene med indikasjon for å behandle lusa i de første fastsittende stadiene. Samtidig kan behandlingen gjennomføres uten håndteringsstress for laksen. På grunn av at legemidlene må igjennom en absorpsjons- og distribusjonsprosess i laksen vil det ta lengre tid før legemidlene kan utføre sin virkning. Det er viktig at fisken ikke er preget av annen sykdom som gir redusert fôropptak (48).

1.7 Legemidler til badebehandling

1.7.1 Azametifos – Organofosfatinsekticid

Til behandling av preadult og adult lakselus eller skottelus på oppdrettslaks (53). Azametifos tilsettes i vannet i bestemte konsentrasjoner. Dosering avhenger av vanntemperatur og behandlingstid er 20–40 minutter. Tilbakeholdstid for slakt er ti døgngrader. Markedsføringstillatelse i Norge 19.12.13 (53). Azametifos foretrekkes i den kalde årstiden da effekten er best ved lave temperaturer (54). Organofosfatene er fettløselige, og tas opp av lusa via det hydrofobe kitinlaget i gjellene. Legemidlet distribueres til vev og organer samt det sentrale og det autonome nervesystemet. Acetylkolin er en viktig transmittor med effekt på kolinerge reseptorer i

sentralnervesystemet og det perifere nervesystemet. Enzymet acetylkolin-esterase (AchE) bryter ned acetylkolin. Organofosfater binder seg irreversibelt til AchE, slik at acetylkolin akkumuleres og gir vedvarende stimulering av kolinerge reseptorer. Forgiftninger vil gi respirasjonsstans og hjertestans. Legemidlet har høyere affinitet for parasittens AchE enn for fiskens, og har derfor raskere effekt på lusa. Samtidig blir organofosfat hurtigere metabolisert til inaktive produkter i fisken enn i parasitten. Det er rapportert om dødelighet av laks etter organofosfatbehandling, men ellers ingen kjente bivirkninger. Rundt 95 % av de påvirkelige stadiene av lusa ramler av fisken under de første timene etter behandling. Det er rapportert bare 25 % dødelighet av de yngre fastsittende, chalimus, stadiene av lusa (48).

1.7.2 Pyretroider - Deltametrin/Cypermethrin

For behandling av adulte og preadulte stadier av lakselus på atlantisk laks og regnbueørrett. Tilbakeholdstid for slakt er fem døgngrader for deltametrin (55) og 20 døgngrader for cypermethrin (56). Pyretroider kan brukes hele året da effekten er god uansett vanntemperatur (54). Pyrethrum er planteekstrakt fra planten *Chrysanthemum cinerariaefolium*, som inneholder naturlig forekommende pyretriner, og er et vanlig brukt insekticid. Pyretroider er syntetiske eller semisyntetiske analoger til pyretriner med tilsvarende farmakologiske egenskaper. Pyretroidene er mer potente og stabile enn de naturlig produserte pyretrinene (48). Pyretroider er neurotoksisk og hemmer nerveoverføringer. Natriumkanalene kan ikke lukke seg etter depolarisering og en ny repolarisering hemmes. Dette gir paralys og død (57). Effekten på lakselus er en følge av direkte opptak av legemidlet via parasittens hud og ikke via verten. Absorberes via gjellene til fisken, men i liten grad ved kort behandling inntil 30 minutter (55). Pyretroider er svært toksiske for fisk men i større grad toksiske for lakselus. Det er denne marginen som utnyttes terapeutisk. Preparatet er også toksisk for krepsdyr som hummer og krabbe (55). Bivirkninger observert hos fisk er økt hoppefrekvens og uro samt dødelighet (55). Toksisiteten på de preadulte og adulte stadiene er 95-99 %, noe lavere på chalimus stadiene med 85 %. De voksne og halv voksne lusene faller av etter én til to dager. Legemidlet doseres etter mikrogram / antall liter vann (55).

1.7.3 Hydrogenperoksid

Til behandling av atlantisk laks som er infisert med preadulte og adulte stadier av lakselus og skottelus, når behandling med andre lakselusmidler ikke er hensiktsmessig (58, 59). Tilbakeholdstid for slakt er null døgngrader. Markedsføringstillatelse i Norge 19.11.12 (59). Anbefales i bruk ved sjøtemperaturer $>5^{\circ}$ (54). Legemiddelet er sterkt etsende i konsentrerte løsninger og fortynnes ved bruk i avlusning. Dosering avhenger av vanntemperatur og antall kubikkmeter vann, behandlingstid er 20 minutter. Hydrogenperoksid er et antiseptisk legemiddel og er tyngre enn vann. Det tilsettes vannet gjennom en perforert plastslange som slepes flere ganger over merdens overflate. Middelet tas opp i lusa og inne i vevet spaltes hydrogenperoksid til vann og oksygen, noe som fører til at vevsstrukturen sprenges fra hverandre. Ofte mister lusa grepet på fisken men dør ikke, og kan dermed feste seg på fisken senere (58). Hydrogenperoksid har kun effekt på bevegelige, preadulte og adulte, lakselus. De fastsittende larvestadiene påvirkes ikke i nevneverdig grad. Ved feil bruk er alvorlige gjelleskader påvist samt mortalitet (48) og nedsatt matlyst første døgnet etter behandling.

1.8 Legemidler tilsatt fôr

1.8.1 Avermektiner

Brukes på atlantisk laks og regnbueørret til behandling av lakselus og skottelus. Tilbakeholdstid for slakt er 175 døgninger (60). Emamektinbenzoat er neurotoksisk ved at det gir en forhøyet membranpermeabilitet ovenfor kloridioner. Dette gir forstyrrelser i signaloverføringen mellom nerveceller med en hyperpolarisering av hvilepotensialet som gir en paralyse av neuronet. Dette vil gi paralyse og død. Emamektin blandes i foret og absorberes i fiskens tarm og distribueres videre til vev, blod og hudens slimlag hvorpå lakselusen eksponeres. Maksimal vevskonsentrasjon oppnås etter to til syv dager etter inntak. Det anbefales begrensinger i behandlingshyppigheten på grunn av lang halveringstid. Anbefalt bruk er inntil tre behandlinger per år og fem behandlinger på to år (60). Registrert bivirkning er lett redusert appetitt (60). Legemiddelet har effekt mot chalimus, preadulte og adulte stadier av lus. Effekten er 90 % i alle stadier og virkningen sees etter én uke og varigheten er inntil ti uker etter én behandling (48).

1.8.2 Flubenzuroner – Kitinsyntesehemmere

Kitinsyntesehemmere brukes mot ikke-kjønnsmodne stadier av lakselus på atlantisk laks. Skal kun brukes som del av en total behandlingsstrategi mot lakselus, der andre kontrolltiltak inngår (61, 62). Tilbakeholdstid for slakt for diflubenzuron er 105 døgninger (61) og 96 døgninger for teflubenzuron (62). Skallet til insekter og krepsdyr består av store mengder kitin. Kitin er et polymer bygget opp av enheter av aminosukkeret D-glukosamin. Kitinsyntesehemmere blokkerer normal produksjon av kitin og dermed skalldannelsen hos dyrene. Lakselus skifter skall mellom de ulike utviklingstrinnene og blir dermed påvirket av disse medikamentene (63). Kitinsyntesehemmere benyttes innblandet i fôret til laksen. Det absorberes fra tarm og fordeles til blod og vev samt hudens slimlag hvor lakselusen som spiser fra fiskens hud og slim blir eksponert. Skal ikke brukes av laks som ikke har et normalt fôropptak. Diflubenzuron og teflubenzuron kan påvirke skallskiftet hos andre marine krepsdyr i sedimentet under merden, derfor bør behandlingen ikke gjentas før etter 12 uker på grunn av lang halveringstid (61). Ingen kjente observerte bivirkninger (61). Alle larvestadiene og det preadulte stadiet påvirkes med opptil 90 % dødelighet, men midlene har ikke effekt på de adulte lusene siden de ikke gjennomgår skallskifte (48).

1.9 Kombinasjon av medikamentelle avlusningsmidler

Kombinasjon av legemidler skjer ved høyt lusepress. Først behandles lusa som sitter på fisken i anlegget og neste behandling gjennomføres innen de nærmeste dagene før neste påslag av lus rekker å bli kjønnsmodent. Ved bruk av medikamenter som bare tar enkelte stadier av lusa vil andre stadier av lusa overleve. Først behandles eksempelvis preadulte og adulte lus, ved neste behandling brukes et legemiddel som har effekt på fastsittende stadier av lusa. Nedsatt følsomhet for legemidlene fører til at kombinasjonsbehandling benyttes for å ta de ulike lusestadiene. Terapiveilederen fra 2012 (54) foreslår kombinasjoner av azametifos eller hydrogenperoksid etterfulgt av kitinsyntesehemmere som kan brukes ved stor andel adulte og preadulte stadier. Azametifos eller H₂O₂ brukes først, deretter brukes kitinsyntesehemmer for å fjerne fastsittende lus og eventuelt

nypåslag (54). Eller azametifos brukes først for å ta adulte og preadulte stadier og en påfølgende behandling med pyretroider for å ta gjenværende fastsittende lus og nypåslag. Når legemidlene brukes samme dag i samme behandling er dette ikke innenfor preparatgodkjenningen til det enkelte legemidlet og er såkalt off-label bruk (53, 54, 59, 61)

1.10 Resistens

Den genetisk ervervede evnen til en organisme til å overleve legemiddelanvendelse i doser som en gang drepte de fleste individer av samme art. Eller: en genetisk basert reduksjon i mottakeligheten for et parasittmiddel (64). Resistens kan sees hos alle typer mikrober, både bakterier, virus, sopp og parasitter. Resistens kan være naturlig eller ervervet. Naturlig resistens oppstår når parasitten mangler nødvendige strukturer og metabolske mekanismer som middelet virker mot. Ervervet resistens opptrer når mikrober som i utgangspunktet er følsomme for middelet utvikler resistens ved at arvestoffet endres. Det kan skje ved mutasjon i gener over generasjoner. Det er to viktige konsepter i medikamentresistens. Den første er hvor godt legemidlet binder sitt target på målstedet og det andre er den terapeutiske konsentrasjonen av legemidlet på målstedet. Motstand på målstedet skyldes vanligvis mutasjoner i target som påvirker legemidlets evne til å binde seg. Medikamentresistens kan også oppstå ved nedregulering av genuttrykk som fører til en reduksjon i ekspresjonen av målprotein/target for legemidlet (65). Ved jevnlig bruk av et kjemisk middel gjennom flere generasjoner vil de følsomme individene av arten bli drept, mens de resistente med de sterkeste genene overlever og formerer seg videre. Resistens mot ett kjemisk middel kan føre til resistens hos kjemisk like midler (66). Siden begynnelsen av 1990- tallet har problemet med lakselus vært kjent, men fra 2007 er lakselus blitt en økende utfordring.

Frem til 2013 var det i Norge ingen omfattende undersøkelse av resistensutviklingen hos lakselus mot legemidler brukt til avlusning. For å få en oversikt over resistensutviklingen oppretter Mattilsynet i 2013 et overvåkningsprogram på følsomheten lusa har for legemidler mot lakselus. Resistens undersøkes ved å utføre toksiske tester på levende lakselus. Lakselusen blir utsatt for forskjellige konsentrasjoner av et legemiddel over en viss tid. Lusa evalueres så etter fysiologisk status og prosent overlevelse kalkuleres (35). Handlingsplan mot resistens mot legemidler mot lakselus viser at antall forskrivninger av legemidler til avlusning er redusert årlig fra 2015 (67). Likevel er resistensen hos lakselus fremdeles høy men synkende fra 2017. Resistens mot deltametrin, azametifos og emamektin er jevnt fordelt utover den norske kysten. Resistensen mot hydrogenperoksid er lavere i forhold til de andre legemidlene, men lavere sensitivitet hos lakselusa er funnet i flere områder. I samme periode er bruken av medikamentfrie metoder økt med 21 % (68). Resistens er et problem fordi man kan sitte igjen uten medikamentelle metoder å behandle lakselus.

1.11 Brukersikkerhet

Brukersikkerheten av legemidler brukt til avlusning av oppdrettslaks er et viktig moment da legemidlene er toksiske. Orale legemidler er tryggere for mennesker å håndtere enn bademidlene. Azametifos og pyretroider er nervegifter som kan gi alvorlige symptomer og død ved forgiftning hos mennesker (69, 70). Hydrogenperoksid kan i konsentrasjoner over 10 % gi etseskader på hud og slimhinner og skader luftveier ved innånding, og må derfor behandles med forsiktighet (71). Oppdrettere må derfor bruke relevant beskyttelsesutstyr for å forhindre å eksponeres for de skadelige effektene, dette er nærmere beskrevet i legemidlenes SPC (53, 55, 56, 58).

1.12 Lovverk

Fiskeriforvaltningen har flere relevante lover og tilhørende forskrifter når det kommer til å hindre resistensutvikling. Helsemyndighetene har utarbeidet et legemiddelregelverk som skal sikre rasjonell og trygg legemiddelbruk.

1.12.1 Relevant lovverk

Mattilsynet forvalter matloven, dyrevelferdsloven og dyrehelsepersonelloven som har fastsatt en rekke forskrifter som regulerer forhold knyttet til lakselus. Det er fastsatt detaljerte bestemmelser om registrering og rapportering av lusetall, øvre grense for tillatt lusemengder, bestemmelser om behandling, evaluering og følsomhetsundersøkelser, valg av preparat, innrapportering av utleverte legemidler og forsvarlig legemiddelbruk (39, 72, 73).

Matloven §16 lovfester at næringsmidler som omsettes skal være trygg (74). Fisken vil etter behandling inneholde restmengder av legemidler. For å sikre trygg mat er det satt maksimumverdier for tillatte restverdier av legemidler i dyr. Derfor er det jamfør §5 i forskrift om bruk av legemidler til dyr, satt en tilbakeholdstid hos fisk (75). Tilbakeholdstid er tiden fisken holdes tilbake basert på døgngrader, etter at den er medisinerert (76).

Ved forskrivning av legemiddel til bruk i avlusning, skal det brukes god praksis og forsvarlighet som nærmere beskrives i dyrehelsepersonelloven §13 og §23 (73). Bruken skal være forsvarlig og tilpasses fisken, omgivelsene og rammene på behandlingstidspunktet. Ved uforsvarlige hendelser skal behandlingen avbrytes. God praksis tar utgangspunkt i preparatomtalen til legemidlet. Dette betyr at indikasjon og dosering skal følges. Legemidler som er godkjente i Norge har dokumentasjon som viser effekt for bruksområdet de er godkjent for. Anvendelse utenfor dette området kalles *off-label-bruk*, som ved enkelte vilkår kan benyttes (77). Slike vilkår kan være ny dokumentasjon om legemidlet, personlige erfaringer er ikke god nok dokumentasjon. I Norge er det bare tillatt å bruke godkjente legemidler mot lakselus, dette betyr at dyrehelsepersonell må få innvilget søknader om å bruke andre legemidler på godkjenningsfritak. Statens legemiddelverk har ansvar for å vurdere søknader om markedsføringstillatelse for alle legemidler som ønskes markedsført i Norge, med hjemmel i legemiddellovgivningen. For parasittmidler kreves det at søker vurderer risiko for resistensutvikling og dokumenterer eksisterende kunnskap om resistenssituasjonen på søknadstidspunktet (78). Legemiddelverket har også ansvar for legemiddelovervåking,

og forskrivere oppfordres til å melde inn ved manglende effekt og mistanke om resistens, men det finnes ingen hjemmel for å kreve dette (78, 79).

Omsetnings- og sykdomsforskriften for akvatiske dyr (80) har som formål å fremme god helse hos akvatiske dyr med reguleringer ved sykdom og smitte hos oppdrettsfisken. I forskriften om bekjempelse av lakselus i akvakulturanlegg er det krav om at det til enhver tid skal være færre enn 0,5 voksne hunnlus i gjennomsnitt per fisk. Det er i tillegg satt skjerpene krav til lusekontroll om våren av hensyn til utvandrende vill laksesmolt. Alle merder skal telle lus hver uke. Resultatet fra lusetelling blir innrapportert til Mattilsynet, sammen med eventuelle kontrolltiltak (72).

Havbruksnæringen er selv pålagt, gjennom internkontrollforskriften, å ha egen overvåking av ulike miljøforhold vedtatt i de ulike forskriftene og tillatelsene som gjelder for driften (81). Flere lover og forskrifter lovfester at det skal tas hensyn til miljøet ved produksjon av oppdrettsfisk (22, 82). Akvakulturloven § 10 og § 12 sier at akvakultur skal drives og leveres på en miljømessig forsvarlig måte (82). Akvakulturdriftsforskriften § 5 og § 15 sier at driften skal være miljømessig forsvarlig og at ved bruk av legemidler og kjemikalier skal det utvises aktsomhet for omkringliggende miljø (22). Den enkelte aktør må selv veie ulike hensyn opp mot hverandre ved å foreta forsvarlighetsvurderinger i forhold til lusekontroll, resistensutvikling, fiskevelferd, fiskehelse og sykdom. Dette må gjøres via internkontroller med dokumentasjon rundt vurderinger som er gjort (67).

Autoriserte veterinærer eller fiskehelsebiologer har ansvar for å drive forsvarlig virksomhet etter gjeldende regelverk. Legemiddellovgivningen og regelverk for dyrehelsepersonell regulerer forskrivningen av legemidler til dyr (78, 83). Legemidler til bruk av behandling mot lakselus skal gjennomføres med et middel som forventes å ha god effekt basert på relevante følsomhetsundersøkelser og erfaringer fra tidligere behandlinger. Dyrehelsepersonell skal dokumentere og rapportere egne vurderinger og opplysninger om all rekvirering, utlevering og bruk av legemidler til behandling av fisk (67). En journal er et viktig arbeidsdokument som bidrar til forsvarlig behandling av dyr, det er særlig viktig ved tilsyn av det offentlige at journalføring er foretatt (84). Forskrift om legemidler til dyr §3 og §4 (75) går nærmere inn på hvilke opplysninger som skal innrapporteres, men type legemiddel, dose og tilbakeholdstid skal rapporteres.

Omsetningsleddene for legemidler har ansvar med å kvalitetssikre resepter og kontakte forskriver med mistanke om feil, eksempelvis feil dosering samt rapportere bruk inn til mattilsynet eller folkehelseinstituttet (67).

Ved mislighold med regelverket er det tatt i bruk flere virkemidler. Vedtak om utslakting av fisk i anlegg med mye lus over lang tid samt redusert utsett av ny fisk, brukes sammen med vedtak om tvangsmulkt. Ved systematisk og bevisst feilrapportering på lusetall blir aktørene anmeldt. I 2005 innføres maksimal tillatt biomasse (MTB) på områder som består av én eller flere lokaliteter. Ved vesentlige brudd på bestemmelser om tillatt lakselusnivå kan biomassen reduseres på området. Videre opprettes i 2017 trafikkløssystemet som deler kysten inn i 13 produksjonsområder/soner, se [tabell 2](#). Innen hvert av områdene vurderes effekten oppdrett har på miljøet. Lakselus er den viktigste indikatoren som bestemmer om et produksjonsområde kan øke, senke eller vedlikeholde produksjonen (32).

1.13 Medikamentfrie metoder til avlusning

De siste årene er medikamentfrie metoder til bruk i bekjempelse av lakselus økende. Disse metodene kan deles inn i a) Medikamentfri metode for avlusning med håndtering (MFH) hvor det brukes oppvarmet sjøvann, spyling, spyling kombinert med børster og ferskvann, b) Medikamentfri metode for avlusning uten håndtering (MFU) hvor renseskiv og laser benyttes, c) Forebyggende teknologiske tiltak, d) Forebyggende biologiske tiltak og e) Kombinasjonsmodeller for lakseluskontroll hvor en eller flere avlusningsmidler kombineres. Enkelte medikamentfrie metoder til avlusning kan øke risikoen for behandlingsrelatert dødelighet hos fisk sammenlignet med medikamentelle avlusningsmidler (35). Ikke-medikamentelle behandlinger innmeldes til mattilsynet i forbindelse med den ukentlige innrapporteringen av lusedata til Mattilsynet (67).

1.13.1 Medikamentfri metode for avlusning med håndtering (MFH)

Disse metodene krever håndtering der fisken trenges sammen, føres igjennom pumper og behandles i båt før den overføres tilbake i merd. Sammentrenging og pumping av fisken er en utfordring på fiskevelferden hvor fisken kan få skader som skjelltap og hudblødninger, fisken får for lite oksygen eller at det oppstår ulike klemsituasjoner. Dette er stressende for fisken påvist via økte kortisolnivåer i blodet (85).

Termisk metode

Termisk avlusning er en metode hvor laksen eksponeres for sjøvann på 28-34°C i 20-30 sekunder om bord i et fartøy eller i en flåte. Fisken pumpes igjennom behandlingssystemet og føres igjennom et rør med oppvarmet sjøvann eller et varmebad, før den avsiles og tilbakeføres til sjøen. Lusa varmes raskt opp slik at musklene lammes og den mister evnen til å suge seg fast i fisken og faller av. Fisk reagerer med en fluktrespons ved eksponering for temperert vann hvor responsen øker i takt med temperaturøkningen. Men den korte behandlingstiden sørger for at fisken ikke varmes opp og den termiske effekten virker primært på lusa. Utfordringen er fysiske skader gjennom pumping, trengsel og avsiling. Stress kan også medføre økt dødelighet for fisken (42). Metoden har kun effekt på bevegelige lus og ikke på fastsittende lus (42). Effekten er inntil 94-98 % på bevegelige og kjønnsmodne lus. Tilnærmet men litt lavere effekt på skottelus. Metoden fører ikke til dødelighet for verken skottelus eller lakselus (86).

Mekanisk metode

Det finnes per i dag to metoder for mekanisk fjerning av lus. En metode er å pumpe fisken om bord på et fartøy hvor den avsiles og går igjennom et kammer hvor lusa spyles av, deretter føres fisken gjennom et børstekammer med roterende børster før den pumpes tilbake til sjøen. En annen metode pumper fisken gjennom et avlusningssystem med to injektorer som spyles av lusa før fisken avsiles og føres tilbake til merd (42). Disse metodene har varierende effekt på fiskevelferden. Større fisker er spesielt utsatt for skader som sår og gjelleblødninger, spesielt kombinasjon med vannspyling og børstebehandling gir økt skadefrekvens i form av skjelltap, hudblødninger, sår og finneskader. Det anbefales at disse metodene ikke brukes til fisk >3,7 kilo. Metodene har effekt på 81-100 % for bevegelige lus og 76-91 % for kjønnsmodne hunnlus (87).

Behandling med ferskvann

Fisken blir behandlet i brønnbåter hvor fisk og lus eksponeres for ferskvann i 4-8 timer før fisken siles av og føres tilbake til merd. Formålet er å forstyrre den osmotiske balansen ved tap av salinitet som fører til at lakselus dør. Velferdsmessig tolerer fisken behandlingen godt, men håndteringen og trengsel kan gi generelle sår som fysiske skader på skjell og finner. Det er påvist dødelighet under behandling som antas stressrelatert (42). Fisken kan også bades i med ferskvann direkte i merden ved at vannet pumpes inn i merden som er dekket av et skjørt. Skjørtet holder på ferskvannslaget i de øverste meterne i ved at det tyngre saltvannet synker og presses ut igjennom bunnen av skjørtet. Effekten er avhengig av tid hvor maks effekt på bevegelig lus er observert etter fire timers behandling. En studie av Wright et al. viser at copepoditten dør etter én til tre timer mens adulte lus kan leve så lenge som i åtte dager (88).

1.13.2 Medikamentfri metode for avlusning uten håndtering (MFU)

Rensefisk

Rognkjeks (*Cyclopterus lumpus L.*), berggylt (*Labrus berggylta*) og andre leppefiskarter blir brukt som rensefisk i lakse- og ørretoppdrett (42). Bruken av villfanget rensefisk startet på 1990- tallet, de siste årene er det etablert anlegg som produserer berggylt og rognkjeks. Rensefisk vil under de rette betingelsene, holde lusenivået i oppdrettsanleggene effektivt nede. Det er funnet flere hundre lus i magen på rognkjeks og berggylt. Rensefisken spiser for det meste de største stadiene av lus, spesielt hunnlus med eggstrenger. Oppdrettere som gir rensefisken gode forhold kan slippe å avluse på andre måter like ofte. En stor fordel med bruk av rensefisk er at laksen ikke utsettes for håndtering under avlusingen og metoden anses som effektiv, miljøvennlig og bærekraftig (89). Men villfanget rensefisk kan medføre et miljøproblem ved at de kan bære med seg ukjente patogener og bringe smitte over på oppdrettslaksen (90).

Rensefisken spiser lus fra huden på fisken og bidrar til å holde lusenivået nede. Flere oppdrettsanlegg bruker rensefisk i kombinasjon med legemidler eller luseskjørt og laser. Rognkjeks kan brukes langs hele kysten mens berggylt kan ikke brukes lengst nord i landet på grunn av for lav temperatur i vannet (91). Det finnes lite dokumentert kunnskap om velferd og stress hos rensefisk, og velferden til rensefisken er en utfordring. Oppdrettet rensefisk er utsatt for håndteringsstress ved eksempelvis transport og vaksinasjon som krever sedasjon. Dødeligheten etter utsett i sjø er stor og årsakene ikke er klarlagt (91, 92). Smitte mellom rensefisk og laks forekommer, spesielt parasittisk amøbegjellesykdom (AGD). Det kan også forekomme problemer med skottelus på rensefisk. Rensefisken bør igjennom karantenetid hvis den overføres til nye merder med laks, dette for å forhindre smitte (42). Det viktigste tiltaket for å redusere sykdom og smittespredning mellom rensefisk og oppdrettslaks er å bruke kun oppdrettet, vaksinert rensefisk (90). Det finnes veiledere til oppdrettsanleggene for å sikre en effektiv og bærekraftig samt optimal bruk av leppefisk i bekjempelse av lakselus (93, 94).

Laser

Denne metoden virker ved at en målrettet laser kontinuerlig fjerner lus fra fisken. Laseren blir hengt i kabler over merden hvor den flyttes frem og tilbake, opp og ned. Et kamera og programvare detekterer lus når fisken svømmer i merden. Lusa blir direkte truffet av en laserpuls som gir dødelig utfall innen millisekunder.

Det finnes lite dokumentasjon på effekten av denne metoden. I en rapport utarbeidet av Nofima (42), ble tre brukere av metoden intervjuet. De oppga varierende resultater men best resultat ble oppnådd med samtidig bruk av rensefisk. Fordelen med metoden er at den ikke involverer medikamenter eller krever håndtering av laksen.

1.13.3 Forebyggende teknologiske tiltak

Luseskjørt, nedsenkbar merd og snorkelmerd

Luseskjørt er et skjørt av lusetett materiale som omkranser de øverste fem til ti meterne av merden. Det fungerer som en barriere som hindrer copepodittene i å komme inn i merden (42). Luseskjørtene fungerer ikke optimalt. Sjøvann kan skvulpe over i merden ved dårlig sjø og noe av overflatevannet som treffer merden vil føres under merden og presses opp igjennom skjørtet. Copepoditten vil da komme i kontakt med fisken i merden. I tilfeller er ikke luseskjørtene tilstrekkelig dype til å holde lusa unna (42).

Nedsenkbare merder senkes under lusesjiktet som ligger øverst mot vannflaten. Skjørtet ligger som et lokk over den øvre delen av merden og hindrer laksen i å få kontakt med copepoditten (42). Nedsenkbar merd antas å være like effektiv som snorkelmerd, men det er fare for lusepåslag når merden heves til overflaten for å la fisken hente luft (42).

Snorkelmerd har også et tak som holder laksen unna lusesjiktet. Den har i tillegg en sjakt i lusetett materiale i midten av merden som går opp til vannoverflaten, hvor laksen kan svømme fritt (42). Snorkelmerdene fungerer bedre enn luseskjørt, det er funnet en reduksjon i antall lus på opptil 72 % i merder der nettaket var senket fire meter under overflaten (95). Ved bruk av snorkelmerd på 16 meter dyp er det funnet 99 % reduksjon i antall lus (96).

Semi-lukkede anlegg mot sjø

Semi-lukkede anlegg virker ved å hindre fysisk kontakt mellom copepoditter og laks. Utgangspunktet er at copepodittene tiltrekkes av lys og derfor befinner seg i de øverste meterne av vannlaget. Anleggene er bygget med tette eller rigide vegger som skjærer fisken fra det ytre vannmiljøet og dermed også mot lakselus. Vanntilførsel sikres ved at vann under lusesjiktet pumpes inn i merden. Oksygen blir tilsatt for å sikre oksygenmetning over 85 %. Lusepåslag forekommer ved at lusa kommer inn i tanken ved overslag av sjøvann, men luseforekomstene er generelt lav. Lusa kontrolleres ved bruk av rensefisk. Fordelen med semi-lukkede anlegg er at de ikke involverer bruk av medikamenter eller håndtering av laksen (42).

1.13.4 Forebyggende biologiske tiltak: Fôr, Avl og Vaksiner

Fôr

Tillegg av komponenter i fôr antas å kunne hindre lusen å feste seg på fisken samt ha effekter på lusa etter påslag. Antatte effekter er å styrke fisken eget forsvar mot lus ved å styrke immunforsvaret og dermed forhindrer infeksjonssykdommer. Noen typer fôr øker mengden slim på fisken noe som gjør det vanskeligere for lusa å feste seg. Fôr tilsatt påslagshemmere kan kamuflere kjemiske signaler fisken gir som tiltrekker lusa. Andre typer fôr kan igjen gi en gifteffekt som vil hemme lusa etter påslag. Det er lite dokumentasjon på effekter men de tre største fôrproduzentene opplyser om effekter på

20-30 % reduksjon i lusepåslag etter bruk av fôret. Det er ikke ventet at fôret vil gi noen negative effekter på fisken (42).

Avl

Ved å avle frem laks som viser naturlig stor motstandskraft mot lakselus vil frekvensen av et gen som påvirker egenskapen positivt øke, mens frekvensen av gen som påvirker egenskapen negativt minke. Den fenotypiske variasjonen hos laksen av disse genene er store og det gjør det mulig å avle frem laks med de beste egenskapene. Det er lite dokumentasjon på dette tiltaket men det er rapportert at et oppdrettsselskap har redusert lusetettheten i avlskjernen men 10 % i løpet av 2,5 generasjoner ved å foreta en familieseleksjon av laksen under avl (42).

Vaksiner

Utvikling av vaksiner mot parasitter er tidkrevende og utfordrende, men det er et mål at det utvikles en vaksine mot lakselus i fremtiden. I 2012 ble genomet til lakselus fullsekvensert og genetisk informasjon fra både laks og lakselusa blir nå brukt i utviklingen av en effektiv vaksine (42). I Chile ble i 2015 den første vaksinen mot lakselus utviklet. Den virker ved å styrke slimlag og hud hos laksen som et førstelinjeforsvar. Effekten er foreløpig ukjent (97).

1.13.5 Kombinasjonsmodeller for lakseluskontroll

Kombinasjoner av ulike medisinfrie metoder for å kontrollere lakselus gjøres av flere oppdrettere. Mange av metodene er nye og det er lite dokumentasjon på effektene. En kombinasjon er laser, rensefisk og funksjonelt fôr med en antatt mulig reduksjon i andelen lus som går fra fastsittende til kjønnsmodent stadium, enn ved bruk av kun rensefisk. En annen kombinasjon er bruk av luseskjørt, laser og rensefisk hvor det ikke er behov for behandling med legemidler i merder som bruker denne kombinasjonen. Valg av egnet metode variere blant annet i forhold til landsdel, årstid, forskjeller innad i anleggene og fiskestørrelse. Det er få retningslinjer innenfor anbefalinger om bruk av kombinasjonsmetoder og videre studier er nødvendig (42).

1.14 Miljøpåvirkning av lakselus og medikamentelle avlusningsmidler

Lakselus påvirker det omkringliggende miljøet. Åpne merder gjør at uspist fôr og ekskrementer slippes ut i vannmassene rundt anleggene. En stor konsentrasjon av fisk gjør det lettere for parasitter som lakselus, bakterie- og virusykdommer å spre seg blant fisk innenfor og utenfor merdene (98). Nærings- og fiskeridepartementet anser problemet med spredning av lakselus til villaks som den mest akutte miljøutfordringen oppdrettsnæringen har i dag (99). Regjeringen vil hindre at miljøets bæreevne ikke overstiges ved å regulere produksjonskapasiteten basert på spesifikke miljøindikatorer. Fra oktober 2017 ble det innført et nytt system for kapasitetsøkning i norsk lakse- og ørretproduksjon hvor lakselus er den viktigste indikatorene (99). Kapittel 3 i produksjonsområdeforskriften fastsetter regulering av produksjonskapasiteten for akvakultur med laks, ørret og regnbueørret basert på miljøpåvirkningen i området. Samtidig i §12, kan innehavere i et produksjonsområde få tilbud om kapasitetsøkning uavhengig av miljøstatus i produksjonsområdet så lenge lusetallet er innenfor akseptabelt nivå (100).

Rundt 1100 lokaliteter oppdelt i 13 produksjonssoner finnes langs kysten av Norge i dag og medfører en økt miljøpåvirkning på omkringliggende områder, se tabell 2. Formålet til inndeling i produksjonsområder er å fremme en miljømessig bærekraftig utvikling som vil øke akvakulturnæringens lønnsomhet og konkurransekraft (100). Områdene følger et trafikklyssystem og blir tildelt fargekoder på bakgrunn av påvirkning av miljøet. Hvert andre år vil de grønne områdene få tilbud om økt produksjonskapasitet mens produksjonen må reduseres i de røde områdene. Fargen er per dags dato kun beregnet ut fra påvirkning av lakselus fra oppdrett av laks, men flere kriterier basert på velferd og miljø kan bli brukt i fremtiden.

Tabell 2: Produksjonsområder. Område 1-4 tilhører region Sør- og vest, område 5-7 tilhører region Midt, område 8-13 tilhører region Nord.

1	Svenskegrensen til Jæren	8	Helgeland til Bodø
2	Ryfylket	9	Vestfjorden og Vesterålen
3	Karmøy til Sotra	10	Andøya til Senja
4	Nordhordland til Stadt	11	Kvaløya til Loppa
5	Stadt til Hustadvika	12	Vest-Finnmark
6	Nordmøre og Sør-Trøndelag	13	Øst-Finnmark
7	Nord-Trøndelag med Bindal		

Legemiddelbruk kan gi alvorlige bivirkninger for både dyr og omgivelser. Det kreves god dokumentasjon av effekt, påvirkning på dyrehelse, mattrygghet og miljøkonsekvenser. Bruk utenfor godkjent preparatomtale har normalt ikke slik dokumentasjon og skal derfor bare skje helt unntaksvis og ved streng nødvendighet (101). Legemidler som brukes til avlusning av oppdrettslaks kjennetegnes ved at de er mer giftige for lakselus enn for laksen som behandles, men de er giftig for andre marine krepsdyr. Konsentrasjon av legemidlet og behandlingsvarighet for legemidlene bestemmer hvor stor effekten skal være. Hvor giftig et stoff er for lus og andre ikke-målorganismer bestemmes ved å eksponere forsøksdyret for ulike konsentrasjoner og ulike eksponeringstider, dette vil vise hvilke konsentrasjoner som vil gi ønsket effekt. Hvor toksisk et stoff er for en organisme er

variabelt da ulike organismer har ulik grad for følsomhet (102). Bademidler spres i det omkringliggende miljøet når presenning fjernes etter endt behandling. En rapport fra Akvaplan-niva beskriver at hummer, uavhengig om det er voksen hummer eller larvestadier, er den arten som er mest følsom for bademidlene (103). Flubenzuroner påvirker alle dyregrupper med kitin i skallet, derfor er det nå satt vilkår for bruk ikke nærmere enn 1000 meter fra et registrert rekefelt (61, 102). I følge akvakulturdriftsforskriften § 15 skal badebehandling med legemidler mot lakselus foretas mer enn 500 meter fra reke- eller gytefelt (22).

1.15 utfordringer

Den raske veksten av oppdrettsindustrien har skapt utfordringer for miljø, fiskehelse og velferd. Problemer med driften av anleggene har ført til rømming av laks og siden 2012 har lakseproduksjonen stagnert. Viktigste årsak til stagnering av produksjonen er lakselus men også strengere reguleringer, utfordringer knyttet til algeoppblomstringer, fiskesykdommer samt miljøpåvirkninger har påvirket produksjonen (9).

Lakselus er den største helseutfordringen til oppdrettsnæringen. Lusa påfører oppdrettsindustrien høye kostnader og det brukes store summer på behandlinger og bekjempelsesstrategier. Hovedproblemet er det store antallet lus og larveproduksjon i merdene som lettere spres til vill laks. Problemet er størst om våren når ville lakseunger, smolt, vandrer fra elvene og ut i havet. Så lite som 12 lus kan ta livet av smolten (41, 104). Infeksjoner med lakselus kan resultere i nedsatt sykdomsforsvar, redusert vekst og økt dødelighet hos vertsfisken (35). Lus i sitt naturlige habitat utgjør ikke et like stort problem for villfisk da næringsgrunnlaget er spredt over store områder, men oppdrettslaks samles i merder hvor tettheten er begrenset til 25 kg fisk per m³ med en øvre grense på 200 000 fisk per merd noe som gir økt vekstvilkår for lakselus (104). De senere år er skottelus blitt et økende problem og de siste årene har det vært registrert stadig flere infestasjoner og særlig i Nord hvor skottelusa er et økende problem (33).

I takt med veksten i oppdrettsnæringen er smittepresset fra lakselus økt kraftig i kystnære områder med mye oppdrett. Store merder med økende konsentrasjon av fisk gir problemer med lakselus. Flere ulike forhold påvirker forekomsten av lakselus i oppdrettsanlegg; vannutskiftning på lokaliteten, avstand fra andre anlegg, temperatur, fisketetthet, helsestatus på fisken og lignende (48). Anlegg som ligger i fjorder har større problemer med lakselus enn anlegg som ligger langt fra land, samt at der saltholdigheten er høy er problematikken større.

Resistensutvikling mot legemidler som er brukt til behandling av lakselus er et stort problem for både oppdrettsfisk og villfisk (105). Resistente lakselus er påvist i Norge siden tidlig på 1980- tallet. Fra 2011 fram til 2015, før ikke-medikamentelle metoder tas i bruk i større grad, er det en betydelig økning i mengden legemidler i behandling mot lakselus. Resistensproblemer kan medføre både økt bruk av medikamenter samt bruk av medikamenter som er mindre gunstig for miljøet. Legemidler som brukes til avlusing kan tas opp av andre organismer og påvirke dyre- og plantelivet på sjøbunnen samt krepsdyr i nærheten av oppdrettsanleggene (106). Med bakgrunn i økende bruk av legemidler og resistensutvikling iverksettes flere tiltak og regelverksendringer. Lakselusforskriften oppdateres i 2013 (72), endringen innebærer strengere krav til telling av lus som innebærer at oppdrettere teller lus hver 14. dag, dersom vanntemperatur er høyere enn

4°C telles lus hver uke. Hvis antall lus overskrider fastsatte grenser må tiltak som lusefjerning iverksettes. Antall lus og eventuelle tiltak meldes inn til Mattilsynet. Høsten 2014 beslutter Nærings- og fiskeridepartementet å innføre tre tiltak på bakgrunn av den økende forskrivingen av legemidler til behandling mot lakselus. Lokalteter med store problemer med lus kan få godkjenningen sin tilbaketrasket, økende gjennomgang og oppfølging av virksomhetenes internkontrollsystem for lakselus på konsernnivå samt økt tilsyn med legemiddelbruk (101). I 2017 oppretter regjeringen en handlingsplan mot resistens mot legemidler mot lakselus. Handlingsplanens mål er at utviklingen av resistens mot legemidler skal stanses og reverseres, samt at forekomsten av lakselus holdes innenfor regelverket (67). Samme år opprettes trafikklyssystemet hvor oppdrettsanleggene deles opp i 13 produksjonsområder. Innen hvert av områdene vurderes effekten oppdrett har på miljøet og lakselus er den viktigste indikatoren (100).

1.15.1 Problemstilling

Forbruket av legemidler til bruk i avlusning har betydning for resistensutvikling, informasjon om bruken er derfor viktig for å definere forskningsbehov og videre retningslinjer for bruk.

Denne oppgaven vil søke svar på utvikling i bruken av legemidler til bruk i avlusning av oppdrettslaks i perioden 2011-2019, og endringer i forbruksmønster satt opp mot resistensutvikling. Forbruket av legemidler med data fra VetReg diskuteres opp mot overvåkningsprogram for resistens hos lus, lusetall fra oppdrettsanleggene, salg av legemidler fra grossist, slaktevekt, kombinasjonsbruk av legemidler samt antall behandlinger med andre ikke-medikamentelle metoder.

2 Materiale og metode

Denne farmakoepidemiologiske studien har analysert trender i bruk av legemidler til avlusning i lakseoppdrettsindustrien. Data har blitt hentet fra flere kilder. Analyser har blitt foretatt via excel og presentert i form av tabeller og figurer.

2.1 Kvantitativ metode

Valg av metode er styrt av problemstillingen for oppgaven. Problemstillingen søker hvor vanlig bruken av legemidler er, hvor hyppig forskrivninger av legemidler forekommer, hvordan bruken av legemidlene fordeler seg og hvordan bruken av legemidlene varierer fra år til år. Data er forankret til spesifikke variabler som statistisk uttrykkes i tallverdier og beskrives med tabeller og figurer (107). De kvantitative analysene i denne oppgaven brukes for å trekke deskriptive slutninger som kan beskrive bruken av legemidler, samt kausalitet ved å se hvordan utvikling i bruken av legemidler har påvirket resistensutvikling mot legemidlene.

2.2 Veterinært legemiddelregister (VetReg)

Forskrift om Reseptregisteret ble etablert i 2003, med formål om å samle inn reseptdata om legemiddelbruk hos mennesker og dyr, hvor data kan brukes til å kartlegge forbruk og belyse endringer over tid (108). VetReg har fra 2011 data for fisk. Oversikt over alle forskrevne legemidler til bruk i dyr som er utlevert finnes i VetReg. Her registreres forskrivers helsepersonellnummer, mottaker, type legemiddel, mengde legemiddel, utleveringsdato, indikasjon for bruk med mer. VetReg tilhører mattilsynet og opplysningene fra reseptene meldes inn skriftlig til databasen fra utleverer. Utleverer kan være apotek eller fôrfirma / medisinfôrfirma. Forskrift om legemidler til dyr utdypet at registrering skal sikre at rekvirenter og leverandører melder opplysninger om utleverte og brukte legemidler til dyr, og at opplysningene registreres og brukes i arbeidet for å sikre helsemessig trygge næringsmidler, fremmer dyrehelse, dyrevelferd og ivaretar miljøet. Opplysningen lagres i VetReg og kan brukes for å følge forskrivninger til dyr etter valgte variabler. Bare leger har tilgang til e-reseptordningen, slik at forskrivninger utført av annet helsepersonell gjøres skriftlig per papir, telefon eller mail. Apotekpersonell, grossist eller fôrfabrikker med lisens må melde inn opplysninger på resepten manuelt i et standardisert dataprogram (76).

Utvalgte opplysninger på resepten som meldes VetReg:

- Rekvirentens navn og helsepersonellnummer- HPRnr
- Dato for forskrivning
- Oppdrettsanlegg med unikt ID nummer
- Region oppdrettsanlegget tilhører: Nord, Midt, Sør og vest, Øst
- Produksjonsområde
- Lokalitet og lokalitetsnummer
- Dyrekategori: Oppdrettsfisk Laks/Ørret
- Produksjonsfase: Matfisk, settefisk, klekkeri
- Antall dyr
- Snittvekt på dyrene

- Diagnose: Infeksjon med lakselus, Infeksjon med skottelus, Behandling med friske dyr, Infeksjon med parasitter og lignende
- ATC- kode legemiddel
- Varenavn: Slice vet
- Virkestoff: Emamektin
- Mengde legemiddel forskrevet: Kilo, milliliter

Opplysninger hentet fra veterinært legemiddelregister.

2.3 Folkehelseinstituttet – FHI

Folkehelseinstituttet er et forvaltningsorgan underlagt Helse- og omsorgsdepartementet og er faglig rådgiver for myndighetene på blant annet smittevern og miljømedisin. Dette innebærer bruk av legemidler i oppdrettsnæringen. Tall fra FHI blir brukt som verifiseringsgrunnlag for data fra VetReg fordi dette anses som en pålitelig datakilde ved at grossistene og andre leverandører er pliktige etter §19 og §20 i forskrift om legemiddelgrossister (109) til å melde inn til FHI hvor mye legemiddel de leverer ut. Data for total mengde utlevert legemiddel brukt i oppdrettsnæringen sendes i henhold med §3 i forskrift om legemidler til dyr (76) inn til mattilsynet fra utsalgssteder for legemidlet som apotek, fôrfabriker og grossister (110). Data blir hentet av Folkehelseinstituttet som rapporterer årlig utlevert mengde legemiddel. I denne oppgaven blir disse tallene sammenlignet med utlevert mengde fra VetReg. Data fra FHI hentet 20.03.2020

2.4 Data for lakselus, ikke-medikamentelle behandlingsmetoder og sjøtemperatur

BarentsWatch er et overvåknings- og informasjonssystem for de nordlige hav- og kystområder som har som formål å samle, dele og utvikle informasjon. BarentsWatch gir ukentlig oversikt over blant annet innrapporterte tall for lakselus, tiltak mot lakselus herunder medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak samt sykdommer. Tjenesten henter data fra Mattilsynet, Veterinærinstituttet og Fiskeridirektoratet. Etter §20 i Forskrift om lakselusbekjempelse (72) skal oppdretter hver uke sende inn en rapport om blant annet avlusningsmetode og antall lus ved telling. Data fra 2011 er ikke tilgjengelig (111). For lusetall ble det valgt å filtrere etter årstall, lokaliteter som ikke ligger brakk, lokaliteter som hadde meldt inn lusetall (telt), produksjonsområder, sesonger fra januar til og med april, mai til og med august, september til og med desember hvor ukene til hver sesong ble filtrert for de respektive årene. Tilslutt ble filen filtrert etter kriteriet ja på lusetall over grensen (112). Antall uker over lusegrensa vil vise hvor mange uker hver lokalitet som har telt lus har vært over den lovfestede lusegrensa (72). Bruk av ikke-medikamentelle behandlingsmetoder for avlusning ble hentet på årsbasis og filtrert etter bruk av renseskiv og andre ikke-medikamentelle behandlingsmetoder (112). Sum av innmeldt sjøtemperatur ble delt på antall innmeldte uker for å finne gjennomsnittlig sjøtemperatur for den aktuelle regionen. BarentsWatch er underlagt Samferdselsdepartementet og Kystverket leder gjennomføringen av programmet. Data fra 2012-2019 ble hentet fra Barentswatch 23.02.2020 (112) og lastet ned som excel- fil og filtrert.

2.5 Sensitivitetsdata

Overvåkningsprogrammet for resistens hos lakselus ble opprettet i 2013 (113), og utføres av Veterinærinstituttet på vegne av Mattilsynet. Målet for programmet er å få en oversikt over bruken av legemidler mot lakselus samt beskrive resistensen lakselusa har mot de respektive legemidlene (113). Det er foretatt blant annet sensitivitetstester hos lusa mot legemidlene azametifos, deltametrin, emamektin benzoat og hydrogenperoksid. Årlige rapporter er utgitt siden oppstart i 2013. Sensitivitetsanalyser foregår ved å bruke lakselus i utvalgte oppdrettsanlegg langs norskekysten og tester de toksikologiske effektene av lusemidlene. Lusa blir utsatt for lav og høy konsentrasjon av hvert legemiddel i flere tester, sensitiviteten måles i hvor mange prosent lus som dør av den aktuelle konsentrasjonen i hver test. På denne måten kan resistenssituasjonen følges årlig. I 2014 ble sensitiviteten delt opp i prosent mortalitet 0-33 %, 33-80 % og 80-100 %. I 2019 ble sensitiviteten delt opp i 0-20 %, 20-40 %, 40-60 %, 60-80 % og 80-100 %.

2.6 Produksjonsoversikt og antall lokaliteter

Årlig mengde produsert fisk 2011-2019 har blitt hentet ut fra Veterinærinstituttet sin årlige Fiskehelse rapport fra 2014 og 2019 (28, 114). Rapporten henter tall fra Fiskeridirektoratet sine årlige produksjonsdata som er innrapportert fra hver lokalitet. Statistikk på produsert oppdrettslaks og regnbueørret er oppført som slaktetall i tonn. Informasjon om antall lokaliteter i 2011 og i 2019 ble hentet ut fra Fiskeridirektoratets årlige akvakulturstatistikk (115). Antall tillatelser 1994-2019 velges og tall for produksjon av matfisk fra 2011 og 2019 ble hentet ut. Hentet 02.04.2020.

2.7 Reseptdata med filtrering

I VetReg registreres alle resepter som er skrevet ut til bruk mot dyr, og gjøres manuelt av utleverer. Veterinærinstituttet får månedssrapporter fra VetReg med forskrevne legemidler. Data ble filtrert og behandlet med de nødvendige kriteriene for søk i excelfiler. Det er fokusert på forskrevne resepter for hvert legemiddel på årsbasis fra 2011-2019. Mengde legemiddel utlevert vil endre seg på årsbasis fordi mengde fisk produsert varierer mellom anleggene, og størrelsen på anleggene endres i perioden denne studien tar for seg. Derfor er antall forskrevne resepter regnet som antall behandlinger. Kolonnen i VetReg «utlevert» registrerer datoene for når legemidlet er utlevert. Data for 2011-2018 hentet 29.09.2019 og data for 2019 hentet 28.01.20.

2.7.1 Filtrering årlig forbruk i regioner

I VetReg ble forbruket for hvert år, fordelt på hvert enkelt legemiddel, sortert ut ved å spesifisere variablene utlevert år, diagnose, virkestoff og sone. Virkestoffene ble nummerert fra 1-5 for å forenkle filtreringen, og regionene ble filtrert ved å markere sonene tilhørende hver enkelt region, se [tabell 2](#). Noen medikamentelle avlusningsmidler var skrevet ut på andre diagnoser enn infeksjon med lakselus, disse ble medregnet da man kan anta at det er en feilregistrering av diagnose, se [tabell 3](#). Det er kun hydrogenperoksid som kan brukes mot en annen diagnose, amøbegjellesykdom, resepter med denne diagnosen ble ekskludert. Hvert år ble antall forskrivninger for hvert virkestoff registrert for hver region.

Dette viser endring i antall forskrivninger av legemidler mot lakselus i et geografisk- og et tidsperspektiv. Sesongbaserte tall ble hentet ved å registrere antall resepter som var skrevet ut fra januar til og med april, fra mai til og med august, september til og med desember basert på ukene for de aktuelle sesongene.

Tabell 3: Diagnoser brukt ved forskrivning av lakselusmidler i VetReg.

Diagnoser:	
Behandling friske dyr	Infeksjon med sopp generelt
Infeksjon med bakterier generelt	Infeksjon med parasitter
Infeksjon med lakselus	Vibriose, klassisk
Infeksjon med skottelus	Yersiniose
Infeksjon med rundmark i ferskvannsfisk	Kaldtvannsvibriose
Infeksjon med rundmark i saltvannsfisk	

2.7.2 Forskrivninger basert på fiskens vekt

Antall forskrivninger per legemiddel basert på fiskens vekt ble gjennomført i VetReg ved å velge årstall og type legemiddel. Under fanen snittvekt ble filtrering foretatt for å finne antall forskrivninger for fisk ≤ 1 kilo, >1 kilo - $\leq 3,5$ kilo og $>3,5$ kilo.

2.7.3 Kombinasjonsbehandlinger

Det er ønskelig å vite hvor stor andel av forskrevne legemidler som brukes i kombinasjonsbehandling. Dette betyr at to eller flere medikamenter er brukt i én avlusningsbehandling samme dag eller påfølgende dager. I VetReg ble data filtrert etter år og regioner, alle fem virkestoffer ble inkludert. Når mer enn ett legemiddel var forskrevet på samme dato, eller inntil fem dagers mellomrom, ble de telt som en kombinasjonsbehandling. Dette ble verifisert ved å se på antatt siste behandlingsdato. Korrelasjonskoeffisienten på [figur 10](#) er utregnet på Casio fx-9860GII kalkulator.

3 Resultater og diskusjon

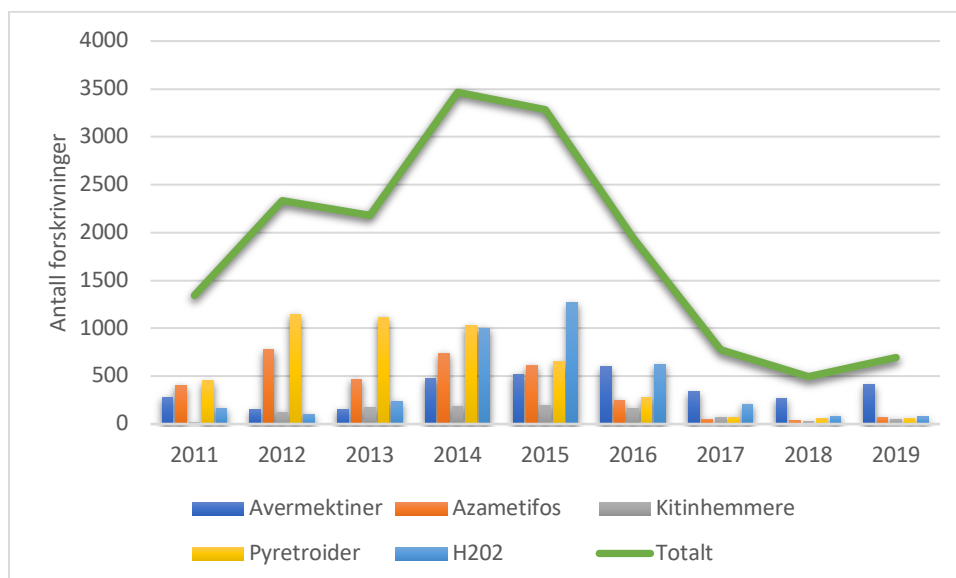
Denne farmakoepidemiologiske oppgaven har analysert totalt 16 514 forskrivninger av legemidler brukt i avlusning registrert i VetReg i perioden 2011-2019. Forskrivninger av legemidler til avlusning fra 2011 med 1344 forskrivninger steg jevnt frem til det nådde en topp i 2014 med 3465 forskrivninger, fra 2015 sank forbruket jevnt. I 2018 med 495 forskrivninger var antall forskrivninger på sitt laveste med en økning i 2019 med 696 forskrivninger, se [figur 4](#). Det var regionale og sesongbaserte forskjeller i antall forskrivninger, endringer basert på lusetall, forskjeller i forbruk etter fiskens vekt, samt forskjell i antall behandlet fisk mot produsert fisk.

Videre diskuteres ni hovedmomenter med tanke på utviklingen av legemidler brukt til avlusning i årene 2011-2019.

3.1 Medikamentelle avlusningsmidler 2011-2019

3.1.1 Forbruk av legemidler

Antall lokaliteter i bruk i Norge har ikke endret seg mye fra 2011-2019. Én lokalitet representerer et oppdrettsanlegg. I 2011 var det 990 registrerte lokaliteter og i 2019 var det 1051 lokaliteter som hadde lisens til å drive matfiskproduksjon av laks og regnbueørret (115). Derfor vil ikke trenden i forbruket være skjevfordelt på bakgrunn i stor forskjell på antall lokaliteter som har brukt legemidler til avlusning i perioden 2011-2019.



Figur 4: Antall årlig forskrevne resepter brukt til avlusning av oppdrettslaks oppdelt i legemidler i perioden 2011-2019.

Fra 2011-2019 har det skjedd store endringer i forbruket av legemidler til bruk i avlusning. Figur 4 viser at forbruket av legemidler steg jevnt fra 2011 til 2014 hvor en nedgang begynte. Størst nedgang begynte i 2015 med 3282 forskrivninger hvor forskrivningen av legemidler sank årlig frem til 2018 med 495 forskrivninger.

Tabell 4: Totalt antall årlige forskrivninger av legemidler til bruk i avlusning perioden 2011 – 2019.

Legemiddel	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Totalt
Avermektiner	285	160	162	480	523	608	346	273	418	3255
Azametifos	409	781	479	746	619	257	58	38	74	3461
Kitinhemmere	22	129	169	195	201	173	79	36	60	1064
Pyretroider	456	1153	1122	1037	662	276	80	55	68	4909
H202	172	109	249	1007	1277	629	213	93	76	3825
Totalt	1344	2332	2181	3465	3282	1943	776	495	696	16514

Tabell 4 viser at avermektiner var det klart mest forskrevne legemidlet i 2019 med 418 av totalt 696 forskrivninger, en andel på 60 % av alle legemidler. Årsaken til den høyere bruken av avermektiner kan være at det i økende grad ble brukt som påslagshemmer for å forhindre påslag av lus (116), samt en regelverksendring i 2018 som begrenset bruken av badebehandlinger til anlegg som ligger nærmere enn 500 meter fra reke- og gytefelt (22). Pyretroider hadde samlet flest forskrivninger i perioden 2011-2019, årsaken kan være at legemidlet anbefales brukt ved alle årstider og sjøtemperaturer (55, 56). En annen årsak kan være at pyretroider er virksomme mot de fleste av lakselusens utviklingsstadier selv om indikasjonen er mot preadulte og adulte stadier av lusen (48). Kitinhemmere ble forskrevet minst noe som kan forklares med at legemidlet er veldig toksisk ovenfor andre krepsdyr samt anbefales brukt bare tre ganger årlig (61).

Nedgangen i antall forskrivninger fra 2014-2018 var på 86 %. I 2019 snudde trenden med 696 forskrivninger som var en økning i forskrivninger på 29 % fra 2018 med 495 forskrivninger, se tabell 5. Størst økning var forbruket av azametifos, bare forskrivninger av hydrogenperoksid viste nedgang med 18 % færre forskrivninger.

Tabell 5: Endring i forskrivninger av legemidler brukt i avlusning i perioden 2018-2019 oppgitt i prosent.

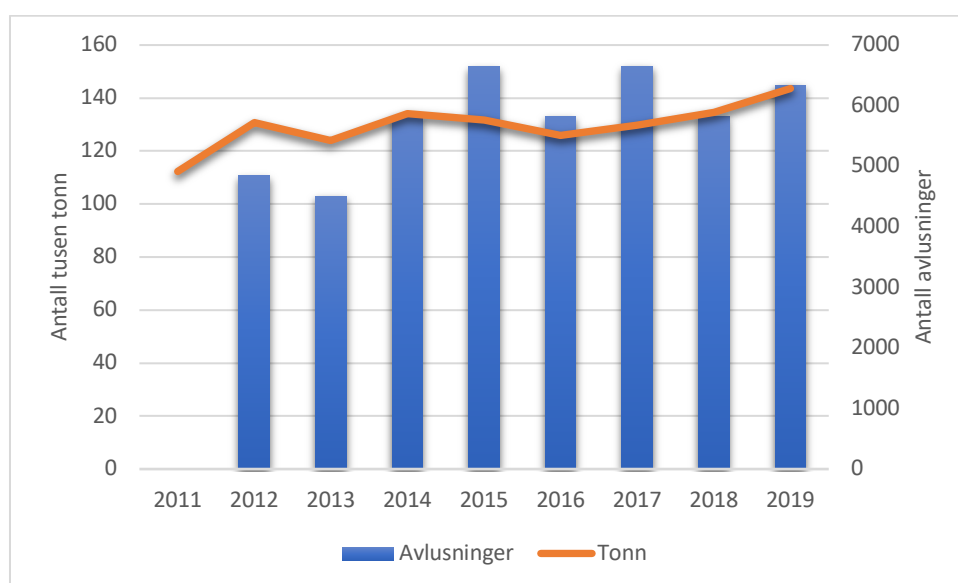
Legemiddel	2018	2019	% endring
Avermektiner	273	418	35 %
Azametifos	38	74	49 %
Kitinhemmere	36	60	40 %
Pyretroider	55	68	19 %
Hydrogenperoksid	93	76	-18 %

Årsaker til det høye forbruket av legemidler vist i figur 4 i 2014-2015 er flere. Oppdrettsindustrien skjøt fart fra årtusenskiftet og antall lokaliteter som ble opprettet økte raskt. Som en følge ble det opprettet flere lover og reguleringer som industrien måtte innrette seg etter. Lakselusa ble et stadig større problem og ga næringen store økonomiske tap på grunn av økte krav til behandling. Allerede i 2000 spådde Statens Legemiddelverk (48) at behandling av lakselus med legemidler kunne gi resistensproblematikk i fremtiden. I 2005 ble maksimal tillatt biomasse innført på lokaliteter som hadde store vesentlige brudd på tillatt lakselusnivå (72). Det ble stadig viktigere for oppdrettsnæringen å bekjempe luseproblematikken, og fra 2008 økte forbruket av legemidler mot lakselus betydelig. I 2013 ble strengere regler for lusetelling innført, det førte til at oppdrettere måtte telle lus hver 14 dag eller hver uke avhengig av vanntemperatur (67, 72). Ved tall over lusegrensen måtte behandling iverksettes. Tiltakene fortsatte i 2014 hvor økende

gjennomgang og oppfølging av legemiddelbruk og luseproblematikk ble iverksatt. Mattilsynet begynte å føre hyppigere tilsyn med forsvarlig legemiddelbruk hvor de blant annet så på hvilke miljøvurderinger som ble gjort av fiskehelsepersonell i forbindelse med legemiddelbehandlinger (101). Økende tilsyn og strengere regelverk kan ha vært en konsekvens av utvikling av resistens og miljøproblematikk, noe som kan ha medvirket til nedgangen av legemidler fra 2014 til 2018.

3.1.2 Avlusningsmetoder og uttak slaktet oppdrettslaks i tonn i perioden 2011-2019

Figur 5 viser at produksjonen av oppdrettslaks har vært jevn i årene 2011-2019, og kan ikke alene forklare forbruket av avlusningsmetoder i samme periode (117). Men noen sammenhenger kan trekkes.



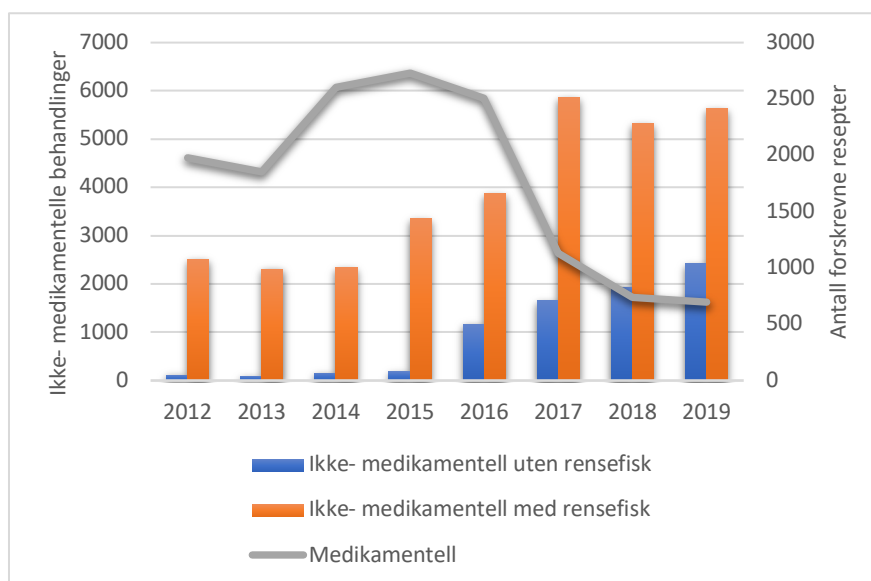
Figur 5: Antall tusen tonn produsert laks og regnbueørret og totalt antall avlusninger med medikamentelle og ikke-medikamentelle metoder i perioden 2011-2019. Tall for ikke-medikamentelle metoder ikke tilgjengelig for 2011.

Produksjonen av laks hadde en topp i 2012 og 2014. Fra 2016 har produksjonen steget frem til 2019 med høyest produksjon av laks i perioden. Antall avlusninger har vært jevnt høy fra 2015 når ikke-medikamentelle metoder tok over i større grad, se figur 6. I hovedsak skyldtes stagnasjonen i produksjonen lakselus, strengere reguleringer til næringen, fiske sykdommer og miljøpåvirkninger (32). Økt antall avlusninger fra 2012 med en topp i 2015 og 2017, og stagnasjon i produksjon av laks kan tyde på at lusa kan ha hindret produksjonen av laks ved lavere kvotetildelinger og derav lavere produksjon. En annen årsak til stagnasjon av produksjonen kan ha vært at slaktevekten gikk ned. Fra 2010-2016 hadde den gjennomsnittlige slaktevekten gått ned med en halv kilo (118), noe som tilsvarer 150.000 tonn fisk.

3.2 Ikke-medikamentelle metoder og medikamentelle metoder til avlusning relatert til antall innmeldte uker over lusegrensen i perioden 2012-2019

3.2.1 Forbruk ikke-medikamentelle metoder og medikamentelle metoder

Staten har sett på oppdrettsindustrien som en viktig inntektskilde (119) som er ønskelig å bevare. Men etter 2010 har næringen vært presset med tanke på nye forskrifter i henhold til miljøparametere som lusetall og tillatt biomasse. Utviklingen har gått sakte og det har ikke vært mange alternativer til legemidler i avlusning før i 2015 hvor rensefisk og andre ikke-medikamentelle metoder i større grad ble tatt i bruk for å begrense forbruket av legemidler og derav forhindre resistensutviklingen, se figur 6.



Figur 6: Antall behandlinger med ikke-medikamentelle behandlingsmetoder mot medikamentelle behandlingsmetoder i perioden 2012-2019. Ved bruk av rensefisk rapporteres antall uker ved bruk av rensefisk, ved bruk av ikke-medikamentell metode unntatt rensefisk rapporteres antall uker hvor behandling er iverksatt. Medikamentelle behandlinger er antall forskrevne resepter. Tall for ikke-medikamentell behandling for 2011 er ikke tilgjengelig.

Fra 2012 til 2019 ble det observert en økning i antall behandlinger med ikke-medikamentelle metoder, se figur 6. Samtidig som bruk av ikke-medikamentelle metoder økte markant fra 2014, ble det observert en reduksjon i forbruk av legemidler. Etter 2015 har bruken av ikke-medikamentelle metoder vært klart høyere enn forskrivningen av legemidler. Årsaker til at bruken av ikke-medikamentelle metoder økte samt at bruken av legemidler sank fra 2015 er flere, endringer i regelverk, innfasing av nye forebyggende metoder og ikke-medikamentelle metoder, økt mediefokus, resistensutvikling og forskning på lakselus er noen av årsakene som blir trukket frem i Akvaplan Niva sin rapport om medikamentbruk for kontroll av lakselus 2011-2017 (120).

Bruken av ikke-medikamentell behandling, unntatt rensefisk, innebærer avspyling og børsting av laksefisken, ferskvannsbehandling og behandling med varmt vann. Dette er metoder som påfører fisken store påkjenninger. I følge akvakulturdriftsforskriften §28 (22) er det et krav om å sortere ut rensefisk før denne type behandling for å unngå unødige påkjenninger for rensefisken. Ved bruk av legemidler må rensefisken kun sorteres ut ved behandling utenfor merd, dette gjelder i hovedsak bademidler. Dette betyr at ikke-

medikamentell behandling skaper større utfordringer for oppdrettere med store operasjoner med mange involverte som skal gjennomføres. Oppdretter skal sikre at fisken ikke utsettes for unødige påkjenninger. Men ved sortering av renseskisk og frakt av laks fra merd til eksempelvis en brønnbåt utsettes laksen for påkjenninger som kan gi fisken skader. Mekaniske metoder hvor laksen fraktes i brønnbåt og børstes eller spyles kan forårsake sår på fisken som gir grobunn for bakterier og infeksjoner med dødelig utgang. Termisk behandling hvor laksen holdes i varmt vann slik at lusa slipper taket har vært den mest brukte ikke-medikamentelle behandlingen, men det tyder på at dette har påført fisken stress og smerte samt økt dødelighet (121). Mattilsynet meldte høsten 2019 at dokumentasjonen om velferdsmessig forsvarlig bruk av termisk behandling var for lav, og at behandling av fisken med vann $\geq 28^{\circ}\text{C}$ skulle fases ut i løpet av to år (121).

Fiskehelse rapporten fra 2018 (32) beskrev hvordan ikke-medikamentell behandling unntatt renseskisk, stresser fisken, og kan gi ytre belastninger og skader som den ikke tåler. Fisk med andre helseproblemer var ekstra utsatt for å dø. I samme rapport ble et spørreskjema sendt ut til et utvalg oppdrettere hvor 85 % responderte at fisk var blitt sendt til slakt tidligere enn planlagt grunnet dårlig fiskevelferd og høye lusetall. I samme spørreskjema svarte 76 % av oppdrettere at de opptil fem ganger hadde avbrutt ikke-medikamentell avlusning på grunn av alvorlige konsekvenser for fiskens velferd. Fiskehelsepersonell responderte på spørreskjema i fiskehelse rapporten 2019 (28) at særlig termiske og mekaniske behandlinger ga økt dødelighet etter behandling. Overton et al (122) undersøkte antall avlusningsmetoder årene 2012 til 2017 og mortalitet til laksen tilknyttet behandlingene. De fant ved termiske avlusninger en høyere mortalitet hos fisken etter 31 % av behandlingene, mekaniske avlusninger som børsting og spyling førte til høyere mortalitet i 25 % av behandlingene, hydrogenperoksid ga høyere mortalitet i 21 % av behandlingene mens til sammenligning ga azametifos, deltametrin og cypermetrin økt mortalitet i 14 % av behandlingene. Disse tallene viste at ikke-medikamentelle metoder unntatt renseskisk påførte laksen skader på grunn av håndtering som kan gi dødelig utfall i større grad enn medikamentelle metoder. Det er positivt med nedgang i antall legemiddelbehandlinger med tanke på resistensutviklingen, analyser har vist at sensitiviteten til legemidlene har økt svakt fra 2017 (123). Men dette har ført til økt håndtering av fisken med derav høyere sjanse for dødelighet (121). Tabell 6 viser utviklingen i dødelighet i merdene årene 2015-2019. I 2015 døde 14,2 prosent av fisken i merden mot 16,2 prosent i 2019, hvorav noe av økningen kan skyldes økt bruk av ikke-medikamentell behandling unntatt renseskisk.

Tabell 6: Dødelighet i sjø hos oppdrettslaks vist i antall millioner og prosent av totalt antall fisk oppgitt i perioden 2015-2019. Hentet 27.03.20 fra Fiskehelse rapporten 2019 (28). Tall fra 2019 er foreløpige og kan endres.

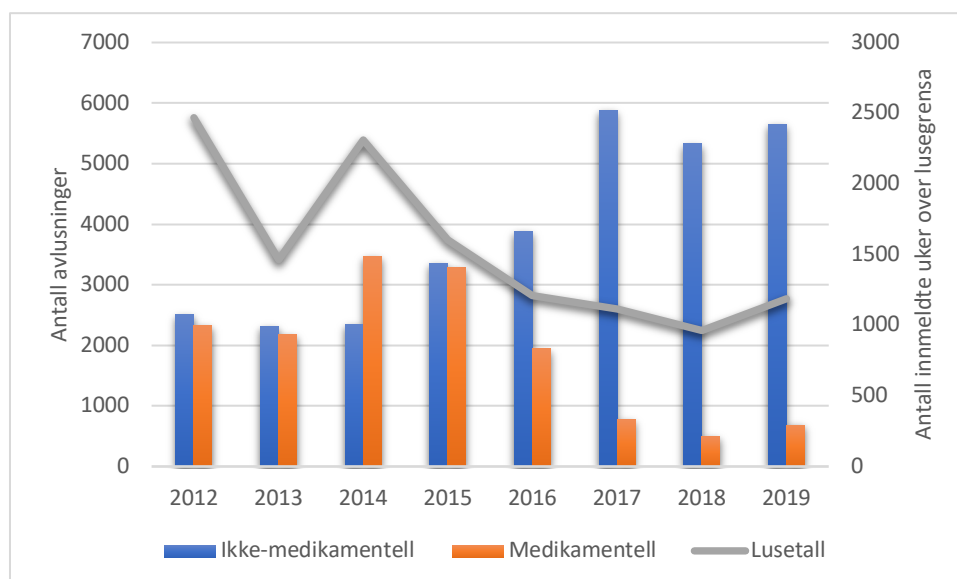
Dødelighet	2015	2016	2017	2018	2019
Antall millioner	41,3	44,8	45,8	46,2	52,8
Prosent	14,2	16,2	15,5	14,7	16,2

Ikke-medikamentelle metoder har hatt høyere mortalitet på fisken kontra bruk av legemidler, og samlet har avlusningsmetodene påført næringen stort svinn (28, 122). Et tap på 52,8 millioner laks i 2019 med en normal slaktevekt på 4,5 kilo og kilopris på 55 kroner betyr at oppdretterne tapte 13 milliarder kroner (27). En analyse fra 2017 viste at omtrent fem milliarder kroner skyldtes samlede lusekostnader (38), dette inkluderte tap av fisk, bruk av utstyr og generelle kostnader knyttet til avlusningsbehandling.

Sykdommer, infeksjoner og avlusning har stått for et betydelig tap for industrien når 16,2 % av all laks og 15,9 % regnbueørret døde i merdene i 2019 (27). Det er et for stort tall i forhold til en bærekraftig industri som baseres på velferden til fisken. I forhold til velferdsindikatorerne (124) som industrien måles etter var ikke den høye dødeligheten i tråd med de kravene som settes for å opprettholde en bærekraftig industri. Regjeringens visjon for norsk lakseoppdrett er at innen 2030 skal næringen produsere laks for mer enn 200 milliarder kroner, samt innen 2050 skal produksjonen femdobles (117). Per dags dato ser dette vanskelig ut med tanke på at produksjonen har stagnert siden 2011, se figur 5. Problemer med lakselus og rømming av fisken er utfordringer som må løses før en slik visjon skal være mulig. Ikke-medikamentell behandling unntatt renseskiv til avlusning er dyrere, ressurskrevende og skadelig for fisken. En del av årsaken til at oppdrettere likevel brukte disse metodene kan være at de ikke har hatt mange alternativer å velge imellom. Vi har derfor ikke hatt gode nok avlusningsmetoder som forhindrer luseproblematikken og derav senke dødeligheten i merdene. Et tiltak med å forhindre lus å feste seg på fisken er en mulig problemløser. God fiskehelse med gode strategier og verktøy for avlusning vil gi lavere dødelighet av fisken og dermed kan man produsere mer fisk med lavere kostnader og samtidig bevare fiskevelferden.

3.2.2 Antall uker over lusegrensen og ikke-medikamentelle og medikamentelle avlusningsmetoder i perioden 2012-2019

En av følgene av den hyppige legemiddelbruken og økende resistensen hos lusa har vært strengere bestemmelser til telling av lus (67, 125). Legemiddelbruken og resistensutviklingen har ført til økende bruk av ikke-medikamentelle metoder for å bekjempe lusa.



Figur 7: Antall innmeldte uker over lusegrensen og ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlinger mot lakselus i perioden 2012-2019. Antall innmeldte uker over lusegrensa viser hvor mange uker lokaliteter har telt lus og vært over lusegrensa. Lusetall og ikke-medikamentell behandling ikke tilgjengelig for 2011.

Figur 7 viser en oversikt over innrapporterte lusetall fra oppdrettere i perioden 2012-2019 i forhold til avlusningsmetoder. Den viser høye lusetall i 2012 hvor årsaken kan være at fra januar samme år ble det krav om at oppdrettere skulle rapportere lusetallene ukentlig til mattilsynet selv om forskriften ikke trådte i kraft før 2013 (67, 125). I 2013 var det

lave lusetall i forhold til foregående år. Årsaken kan ifølge lakselusrapporten fra samme år (126) være en samordnet våravlusning, en kald vår og økt bruk av rensefisk i store oppdrettsregioner. I 2014 økte antall ukerapporter fra anlegg over lusegrensen, noe som kan skyldes økte sjøtemperaturer på vår/sommer det året. Sjøtemperaturen var 0,5° - 2°C over gjennomsnittet for de siste fem årene. Samtidig var det krevende værforhold som ga vanskelige behandlingsforhold og derfor mindre koordinert vinterbehandling. Dette ga lusa et bedre utgangspunkt som hadde gode forhold på våren med et høyt smittepress utover sommeren (127). Lusetallet samstemmer med det høye forbruket av legemidler samme år. Fra 2014 til 2018 sank antall uker over lusegrensen, noe som kan forklares med økt bruk av ikke-medikamentelle metoder brukt alene eller i kombinasjon med legemidler. Nedgangen i antall uker over lusegrensen i denne perioden samsvarer med økning av totale avlusninger dominert av ikke-medikamentelle behandlingsmetoder. Fra 2018 til 2019 var økningen i bruken av legemidler 29 %, økning i innmeldte uker over lusegrensa var 19 % og økning i bruken av ikke-medikamentelle metoder var 6 %. For første gang siden 2014 var det i 2019 en økning i lusetall over grensen samtidig med økning i forbruket av legemidler og ikke-medikamentelle metoder. Det er vanskelig å si noe sikkert om økningen i antall uker over lusegrensa i 2019. Men det kan bety at ikke-medikamentelle metoder ikke har vært like effektiv i behandling mot lus som legemidler eller at de øker dødeligheten hos laksen slik at oppdrettere vegrer seg for å bruke ikke-medikamentelle metoder unntatt rensefisk. Det kan også gjenspeile økende sensitivitet for legemidlene ovenfor lakselusa etter flere år med lite bruk.

3.3 Sensitivitetsdata

Det høye forbruket av legemidler kan ha ført til lavere sensitivitet på legemidlene hos lusa og dermed ført til resistensutvikling. Resistensen mot legemidler hos lakselusa var på topp i 2015. Overvåkningsprogrammet for resistens hos lakselus (113) beskrev fra 2018 til 2019 en stadig høy resistens hos lakselusa mot legemidler brukt til avlusning, men nedgangen som begynte i 2015 fortsatte. [Tabell 7](#) viser at deltametrin, azametifos og hydrogenperoksid fortsatte tendensen mot et redusert resistensnivå ved at alle viser høyere andel bioassays med 80-100% mortalitet av lusa i 2019 enn i 2018. For emamektinbenzoat var det en tendens til økt resistens i 2019 enn i 2018 ved lavere antall bioassays med 80-100% mortalitet av lusa. Resistensen mot deltametrin, emamektinbenzoat og azametifos var utbredt langs hele den norske kysten mens det var minst resistens mot hydrogenperoksid.

Tabell 7: Sensitivitetsdata hos lus utført ved et utvalg anlegg. Det er foretatt mellom 45-60 bioassays for hvert legemiddel for å undersøke sensitiviteten hos lusa. Tallene viser antall bioassays delt på prosent mortalitet av lusene foretatt av hvert legemiddel i lav og høy konsentrasjon for perioden 2018-2019. Mortalitet ved 80-100 % regnes som god sensitivitet, 40-80 % er middels sensitivitet og 0-40 % er lav sensitivitet. Tallene viser at lusa viser mest middels og dårlig sensitivitet ved foretatte bioassays. Hentet fra Overvåkningsprogrammet mot resistens hos lus mot legemidler brukt i avlusning (113).

2018	Prosent dødelighet					2019	Prosent dødelighet				
	0-20%	20-40%	40-60%	60-80%	80-100%		0-20%	20-40%	40-60%	60-80%	80-100%
Lav konsentrasjon											
Azametifos	8	18	19	3	1		5	35	12	5	0
Deltametrin	25	17	4	0	2		27	17	9	4	2
Emamektin benzoat	20	13	6	4	4		32	15	5	3	1
Hydrogenperoksid	2	17	20	9	7		1	5	21	19	6
Høy konsentrasjon											
Azametifos	3	16	20	10	0		1	14	29	12	1
Deltametrin	1	11	15	12	9		1	12	18	18	10
Emamektin benzoat	5	6	11	13	12		8	11	16	14	7
Hydrogenperoksid	0	0	3	12	40		0	0	1	15	36

Lakseoppdrett måles etter velferdsindikatorer (32) hvor lakselus er den viktigste indikatoren. I 2014 innførte Nærings- og fiskeridepartementet sanksjoner hvor lokaliteter med stor luseproblematikk kunne få godkjenningen som tillater oppdrett av fisk trukket tilbake. Forskrift om produksjonsområder §9 fra 2017 lovfestet nedbygging av produksjonskapasiteten ved uakseptabel miljøpåvirkning (100). De nye lovene og forskriftene gjorde at oppdrettsindustrien var presset fra flere sider. Luseproblematikken måtte bekjempes for å holde liv i næringen, men samtidig førte den økte bruken av legemidler til at lakselusa utviklet resistens og nedsatt følsomhet mot flere legemidler (67).

3.4 Kombinasjon av medikamentelle avlusningsmidler

Den mest effektive strategien for å holde kontroll på lakselus er ingen kjønnsmodne lus i anleggene. I kampen mot lakselus og økende resistens var oppdrettsindustrien tvunget til å tenke nytt i behandlingen, flere veiledende råd om legemiddelbruk til oppdrettsnæringen ble publisert med råd om kombinasjonsbruk av legemidler. En veileder representerer ikke lovpålagte metoder, men er et supplement for fiskehelsepersonell til bruk av legemidler. En kombinasjonsbehandling kan forstås som en behandling i serie, første behandling én dag og andre behandling etter noen dager, eller behandling med to legemidler samme dag. Hvilken metode som brukes har ikke nødvendigvis noe å si for resistensutvikling da samme lus utsettes for flere legemidler.

Terapiveileder til medikamentell behandling mot lakselus i oppdrettsnæringen utgitt 2010 (54) anbefalte å kombinere ulike legemidler slik at legemidlene påvirket ulike lusestadier. Tanken var at kombinasjon av flere legemidler kunne bidra til å stagge resistensutviklingen. Ved påvist nedsatt følsomhet ovenfor lusa anbefaltes det at flere legemidler ble kombinert for å ta de ulike lusestadiene. Veilederen utgitt av mattilsynet i 2016 (128) tilbakeviste råd om kombinasjonsbruk i veilederen fra 2010 (54), og krevde tilstrekkelig god dokumentasjon på fiskevelferd og miljøeffekter ved kombinasjonsbehandling. Videre beskrev McEwan et al bruk av legemidler i kombinasjon i en artikkel fra 2016 (129). Artikkelen tok for seg hvordan kombinasjon av to legemidler brukt samtidig riktignok ville utsette tiden det tok før lusa ble resistent ved at det var høyere sjanse for å drepe lusa som er sensitiv for ett eller begge legemidlene. Men de påpekte videre at problemet oppstår når lusa allerede har lav sensitivitet mot de legemidlene som er tilgjengelige, da vil ikke legemidlene i kombinasjon ha noen virkning og en kombinasjonsbruk vil drive resistensutviklingen videre. De anbefalte utvikling av nye legemidler til bruk i behandling mot lakselus. I en annen artikkel av Igboeli et al (130) anbefaltes følsomme legemidler i rotasjon i kombinasjon med ikke-medikamentelle behandlingsmetoder som effektiv håndtering av lakselus, og dermed unngå resistensutvikling. Tanken var at det burde brukes et nytt legemiddel for hver behandling sammen med ikke-medikamentelle metoder. Etter hver eksponering for samme legemiddel, overlever den lusa som har lavest følsomhet for legemidlet. Over tid vil lus med samme gener overleve og bli dominante, noe som vil føre til behandlingssvikt. Derfor burde legemidlene som roteres ha forskjellige virkningsmekanismer for å forebygge resistens. Samtidig må resistensutviklingen overvåkes nøye og legemidler må byttes ut ved observasjon av nedsatt følsomhet hos lusa. Kombinasjonsbehandling med to eller flere legemidler var i utgangspunktet en god tanke, i stedet for å bruke bare ett legemiddel ble dette kombinert med enda et legemiddel for å ta flere utviklingsstadier av lusa. Men problemer oppstår når den lusa som overlevde etter hvert ville utvikle resistens mot begge legemidlene. Det har vært lite forskning på området med kombinasjon av legemidler i én behandling, og basert på lite dokumentasjon av bruken ble ikke kombinasjonsbruk anbefalt som god praksis i den nye terapiveilederen utgitt i 2020 (94).

3.4.1 Registrerte kombinasjoner av legemidler

Kombinasjonsbehandlinger til avlusningsbehandling var og er kontroversiell. Fra 527 registrerte behandlinger med to eller flere legemidler i toppåret 2014, har det siden 2017 blitt registrert bare 16 kombinasjonsbehandlinger. [Tabell 8](#) viser alle kombinasjoner med legemidler brukt i avlusning registrert i perioden 2011-2019. Fra 2011-2019 var kombinasjonen mellom azametifos og deltametrin registrert med 1797 kombinasjonsbehandlinger av totalt 1979 registrerte kombinasjonsbehandlinger. Både azametifos og deltametrin har indikasjon for behandling av preadult og adult lakselus, i tillegg anbefales azametifos til behandling for skottelus på oppdrettslaks (53). Tanken bak denne kombinasjonen var at azametifos tok adulte og preadulte lus mens deltametrin ble brukt som behandling nummer to for å ta gjenværende fastsittende lus og nypåslag (54).

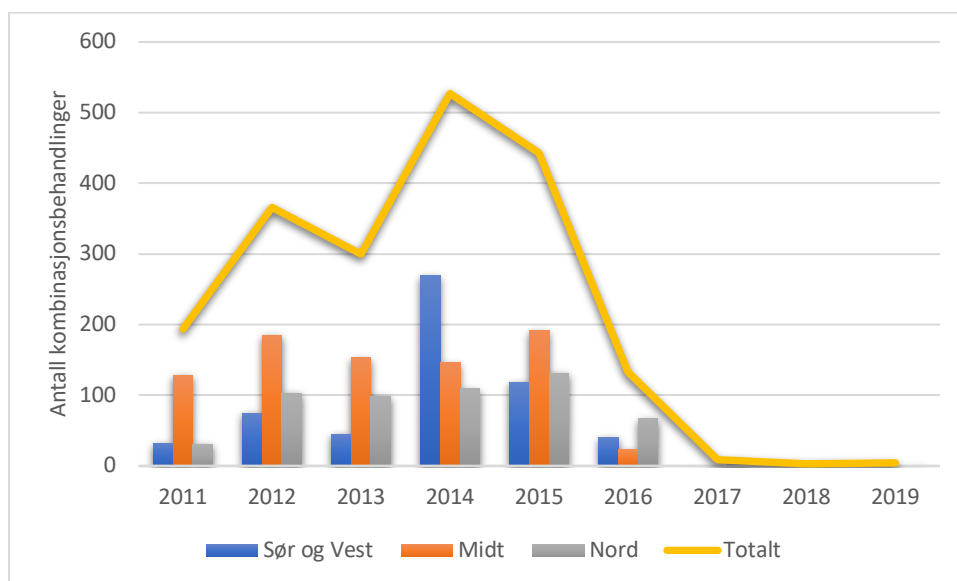
Tabell 8: Observerte kombinasjoner av legemidler brukt til avlusning i perioden 2011 - 2019.

Antall kombinasjoner:	Legemidler i kombinasjon:
1797	Azametifos + deltametrin
113	Azametifos + cypermetrin
5	Azametifos + diflubenzuron
3	Azametifos + emamektin
9	Azametifos + deltametrin + cypermetrin
21	Azametifos + deltametrin + hydrogenperoksid
9	Cypermetrin + deltametrin
1	Cypermetrin + emamektin
2	Deltametrin + diflubenzuron
9	Deltametrin + emamektin
3	Diflubenzuron + hydrogenperoksid
7	Emamektin + hydrogenperoksid

Kombinasjonen mellom azametifos og cypermetrin var den nest mest brukte kombinasjonsbehandlingen etter azametifos og deltametrin, dette er i praksis samme kombinasjon da både cypermetrin og deltametrin er pyretroider. Det er vanskelig å si om legemidlene ble brukt i samme behandling eller om de ble brukt påfølgende dager, men lusa vil uansett eksponeres for flere typer virkestoff når behandlingen foregår med få dagers mellomrom.

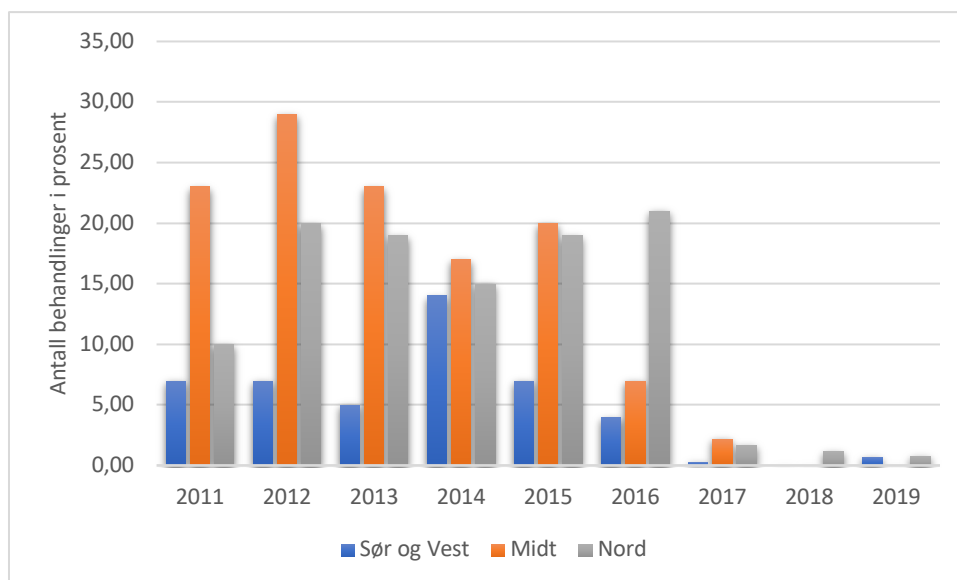
3.4.2 Forbruk av flere legemidler i én behandling basert på regioner

Figur 8 viser at antall kombinasjonsbehandlinger var på topp i årene 2014-2015 før nedgangen begynte.



Figur 8: Behandlinger med to eller flere legemidler til bruk i avlusning fordelt på regioner i perioden 2011-2019.

Forbruket i regionene Midt og Nord forløp ganske likt med en topp i 2015, mens i Sør-Vest var det en drastisk økning i kombinasjonsbehandlinger i 2014 før de sank igjen. Totalt antall innmeldte uker over lusegrensen hadde en topp i 2014, se [figur 7](#), årsak til økning i kombinasjonsbehandling i region Sør-Vest kan skyldes større luseproblem enn i de andre regionene i 2014. Fra 2016 var det lite bruk av legemidler i kombinasjon i alle regioner.

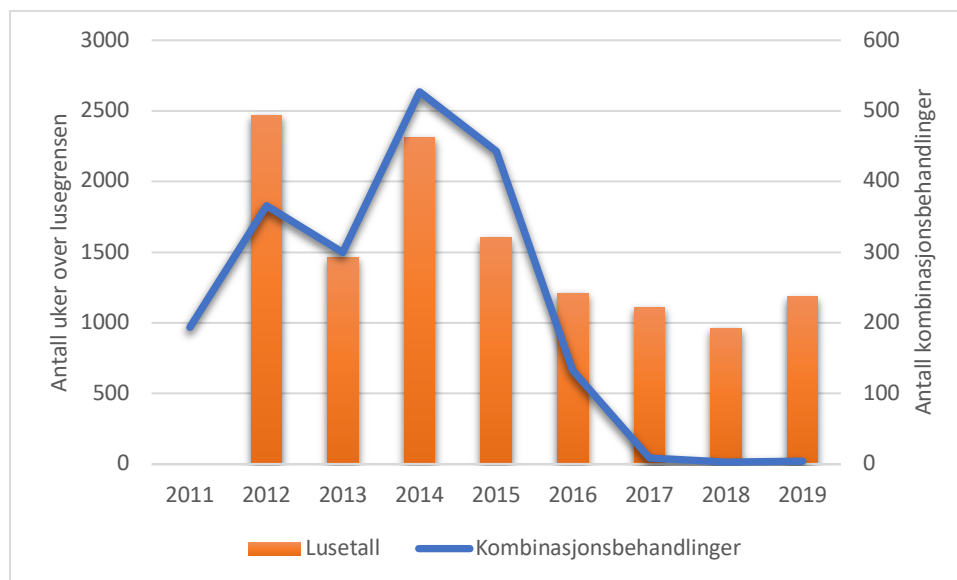


Figur 9: Antall kombinasjonsbehandlinger i prosent av totalt antall forskrivninger oppdelt i regioner i perioden 2011 – 2019.

Figur 9 viser at Sør-Vest hadde lavere prosentandel med kombinasjonsbehandlinger enn Midt og Nord i perioden 2011-2019. Midt hadde høyest prosentandel kombinasjonsbehandlinger frem til 2016 hvor andelen sank kraftig. I 2014-2016 hadde Nord en høy andel kombinasjonsbehandlinger men fra 2017 sank antall

kombinasjonsbehandlinger kraftig i alle regioner. Det kan tyde på at Sør-Vest og Midt tok i bruk ikke-medikamentelle metoder raskere enn i Nord, årsaken kan være raskere resistensutvikling hos lakselusa i de sørligste regionene (113).

3.4.3 Kombinasjonsbehandlinger mot lusetall



Figur 10: Antall kombinasjonsbehandlinger mot antall innmeldte uker over lusegrensen i perioden 2011 - 2019. Korrelasjonskoeffisient $r = 0,82$. Lusetall ikke tilgjengelig for 2011.

En korrelasjonskoeffisient på 0,82 antyder en korrelasjon mellom lusetall og kombinasjonsbehandlinger men en årsakssammenheng kan ikke fastslås. Figur 10 viser at kombinasjonsbehandlinger hadde en topp i 2014 samtidig med antall innmeldte uker over lusegrensen. Når det var mye lus økte antall kombinasjonsbehandlinger. Det kan tyde på at lusa utviklet resistens og ett legemiddel ikke var tilstrekkelig for å bekjempe den samt at hyppigere behandling krevdes. Økningen av kombinasjonsbehandlinger i 2014 kan forklares med at forskrift for lakselusbekjempelse ble innført i 2013 (131) med strengere regler for antall tillatte lus i anleggene.

Fra 2011 var det vanlig å bruke kombinasjonsbehandling i avlusning selv om det forelå manglende dokumentasjon på forsvarlighet. Dyrehelsepersonelloven (73) sier legemidler i kombinasjon til avlusning skal kun foregå ved god nok dokumentasjon. Erfaring med enkelttilfeller av kombinasjonsbehandling er ikke godt nok faglig grunnlag som dokumentasjon på at legemiddelbruken er forsvarlig med hensyn til resistensutvikling, miljøpåvirkning, effekt, mattrygghet og dyrevelferd. Det ble skrevet flere kritiske avisartikler om kombinasjonsbehandling av legemidler til avlusning. I 2015 ble store mengder død krill samt død hummer funnet nær anlegg som hadde brukt deltametrin og azametifos i samme lusebehandling (132). Fiskeridirektoratet kom med en rapport som fastslo at det ikke var funnet spor av lusemidler i de døde hummerne (133). Etter å ha gjennomgått vurderinger veterinærer og fiskehelsebiologer hadde gjort i forbindelse med rekvirering av legemidler, fattet Mattilsynet høsten 2016 et vedtak om at kombinasjonsbehandling med azametifos og deltametrin/cypermetrin samt økning av doser, måtte opphøre inntil det forelå vitenskapelig dokumentasjon om at bruk var forsvarlig med hensyn på fiskevelferd, mattrygghet, miljøet og resistens (134). Etter 2016

var det lite kombinasjonsbehandlinger men 7 av de 18 kombinasjonsbehandlingene i årene 2017 til og med 2019 var azametifos+deltametrin/cypermethrin.

Off-label er bruk utenfor preparatomtalen. Det er ikke ulovlig og har vært utbredt i både humanmedisin som i veterinærmedisin, dette er gjort vel internasjonalt som nasjonalt. Det norske regelverket for bruk av legemidler bygger på EU-regelverket (75) hvor formålet er å beskytte forbrukeren samt legge til rette for redelig praksis for internasjonal handel med næringsmidler. Regelverket i Norge er derfor likt med land vi sammenligner oss med som EU, USA og Canada. Likevel er off-label bruk til produksjonsdyr ulovlig i USA dersom det ikke kan dokumenteres vitenskapelig at det er trygt. Behandling kan bare igangsettes for å hindre lidelser hos dyret, ikke av produksjonsmessige årsaker, et lignende regelverk finnes i Canada (135). Når det gjelder kombinasjonsbehandlinger så har norsk praksis avviket fra praksis i land som USA og Canada ved at norske myndigheter (67) og havbruksnæringen (54) langt på vei har godkjent denne praksisen som et forsøk på å unngå ensidig bruk av legemidler og påfølgende resistens hos lakselusa.

Det er mulig den utbredte bruken av legemidler i kombinasjon fra 2011–2016 skyldtes lite dokumentasjon og kunnskap om hvordan legemidler i kombinasjon fungerte i forhold til resistensutvikling hos lusa jamfør McEwan et al sin artikkel (129). Fra 2011-2019 har miljøfokus og kravene til god fiskevelferd endret seg. Oppfatningen av forsvarlig legemiddelbruk synes å ha vært i endring og antall kombinasjonsbehandlinger sank kraftig fra 527 registrerte kombinasjonsbehandlinger i 2014 til fire registrerte kombinasjonsbehandlinger i 2019. I 2019 var det en økning i antall innmeldte uker over lusegrensen, men liten økning i antall kombinasjonsbehandlinger selv om det var en økning i bruk av legemidler i samme år. Det kan tyde på at de siste års fokus på resistensutvikling har ført til at oppdrettsbransjen unngår bruk av to eller flere legemidler i én avlusning. Dette viser at oppdrettsnæringen per dags dato i større grad følger forskrifter om bruk av legemidler til dyr (75) som sier at legemidler til dyr skal brukes forsvarlig og med god dokumentasjon. Den oppdatert terapiveilederen fra 2020 anbefaler ikke legemidler brukt i kombinasjon (94). Det er mulig at kombinasjonsbruk har bidratt til den utbredte resistensen av alle legemidlene som vi nå har langs hele kysten av Norge (113), og det er viktig å fortsette den restriktive bruken av flere legemidler i én avlusningsbehandling i årene fremover.

3.5 Mulige årsaker til utvikling av resistens

Forbruket av legemidler til behandling av lakselus var høyt fra 2011 frem til 2014-2015 hvorpå forbruket sank kraftig, se [figur 4](#). I 2019 ble det registrert et lite forbruk av medikamentelle behandlingsmetoder. Dette var i tråd med tiltakene fra Nærings- og fiskeridepartementet høsten 2014 (101) og handlingsplanen mot resistens (67) som hadde som mål å redusere bruken av legemidler med ønske om å forebygge resistens. Samtidig var det registrert stor grad av resistens langs hele norskekysten mot alle de legemidlene som i dag brukes til avlusning (113). Noe av årsaken til det høye forbruket av legemidler frem til 2015 kan være innføring av regler om lavere tillatte mengder med lus, noe som har ført til hyppigere behandlinger for å møte kravene. Ved hyppig behandling drives resistensutviklingen fremover. De siste årene har bruken vært restriktiv og det kan forventes at sensitiviteten vil bedres, men det er usikkert om legemidlene vil få tilbake full sensitivitet mot lusa. Strategier for å bedre sensitiviteten er å unngå ensidig bruk av legemidlene.

I behandling av oppdrettslaks er dyrehelsepersonell hovedansvarlig og nærmest til å vurdere om legemiddelbehandling kan utføres på en dyrevelferdsmessig måte. Før behandling gjennomføres må det vurderes om fisken tåler behandlingen jamfør akvakulturdriftsforskriften §5 (22). Legemiddelbehandling er en påkjenning og det aksepteres en viss grad av slik påkjenning, men hvis fisken ikke tåler behandlingen er det ikke forsvarlig å gjennomføre den. Dette er også gjeldende selv om dyreeier påføres et økonomisk tap (128). Mattilsynet beskrev i veileder for forsvarlig forskrivning og bruk av legemidler fra 2016 at kravene som settes til forsvarlig miljø, fiskehelse og fiskevelferd er relative til en viss grad. Det er kjent at legemiddelbruk er en påkjenning, og kan utfordre mattryggheten. Men det poengteres at det er viktig å holde seg innenfor de juridiske rammene som gjelder (128).

Det er uklare retningslinjer for hvordan dyrehelsepersonell skal forholde seg når det tas valg om bruk av legemidler i avlusning. Dette illustreres ved at matloven (74) setter krav om beskyttelse av miljø og mattrygghet ved at smittsomme dyresykdommer skal forebygges, mens dyrevelferdsloven (39) beskytter fiskehelse og fiskevelferd ved at fisken ikke skal utsettes for unødige påkjenninger. Forholdet mellom disse lovene kan skape et dilemma når fiskehelsepersonell skal ta avgjørelser rundt lakselusbehandling. Denne oppgaven belyser at fiskehelsepersonell i situasjoner har satt luseforskriften, som går under matloven, foran dyrevelferdsloven. Eksempelvis har kombinasjonsbruk av legemidler vært brukt som en del av lusestrategien når et legemiddel ikke har nok effekt, samtidig har emamektin fra 2014 tidvis blitt brukt med omtrent dobbelt så høy dose som anbefalt i preparatomtalen (136). [Figur 4](#) viser at forskrivninger av emamektin har økt frem til 2014. Et foredrag av Helgesen et al (137) om sensitivitetmålinger og forbruk av legemidler viser mest resistent lakselus mot emamektin mellom 2016-2017. Forbruket av emamektin økte igjen fra 2018 til 2019 og det var nylig observert at emamektin ble brukt som en påslagshemmer (116, 138) gjerne kort tid etter at postsmolt ble satt ut i merdene for å hindre at lusa festet seg på fisken. Emamektin er ikke indisert som påslagshemmer (60) og en slik bruk er utenfor preparatomtalen og basert på erfaring som ikke er godt dokumentert. Problemet er at overlevende lus vil formere seg og videreføre resistensegenskaper til nye generasjoner av lus, dette vil føre til økende resistens mot legemidlet (139). Det kan tenkes at næringen har valgt å ta i bruk emamektin som en påslagshemmer for å slippe å utsette fisken for påkjenningen de ikke-medikamentelle metodene utsetter fisken for og derav senke dødeligheten etter behandling. En slik forebyggende bruk av et legemiddel er motsatt av dagens retningslinjer for antibiotikabruk hos mennesker hvor legemidlet brukes kun når det er nødvendig (65).

Det er viktig å forholde seg til retningslinjer ved bruk av et legemiddel, selv om off-label bruk er vanlig og omdiskutert også i medisiner brukt hos mennesker. Forskjellen kan være at ved off-label bruk hos mennesker forutsettes det «high-quality evidence» basert på publisert data om effekt og sikkerhet (123). For å unngå resistensutvikling mot lakselusmidler er det viktig at legemidler brukes optimalt og kun etter indikasjon. Samtidig vil ensidig terapi bidra til nedsatt følsomhet for legemidlet og resistens, det er derfor viktig med rotasjon i bruken av legemidlene og ikke-medikamentelle metoder (67, 130). Dersom det finnes resistente lus vil gjentatte behandlinger med samme virkestoff selektere disse til å utgjøre en stadig større del av lusepopulasjonen, med medfølgende dårlig behandlingseffekt. Luselarver fra resistente lus vil spre seg mellom oppdrettsanlegg. I Norge forekommer det nå utbredt resistens mot de fleste av de godkjente legemidlene mot lakselus (128).

Myndigheter og næringen har tatt problemet med legemiddelbruk og resistensutvikling på alvor de seneste årene. Den siste tiltaksveilederen fra 2020 (94) anbefaler forebyggende tiltak som første steg i håndtering av parasitter. Dette innebærer å avle på laks som har større motstandskraft mot lakselus og bruk av funksjonelt fôr som styrker fiskens forsvarssystem. Forebyggende og kontrollerende tiltak uten håndtering av fisken anbefales som andre steg i håndtering av parasitter. Dette innebærer blant annet bruk av renseskjort, skjørtbruk som fysisk barriere i merden og hindrer påslag av luselarver, lukkede merder og luselaser. Når forebyggende og kontrollerende tiltak ikke er nok anbefales reduserende tiltak. Dette innebærer bruk av ikke-medikamentelle metoder og legemidler til bruk i avlusning. Forebyggende og kontrollerende tiltak må satses på i årene fremover for å kunne bekjempe luseproblematikken på en miljøvennlig og dyrevelferdsmessig måte. Dette er viktig for å få en næring med vekst i årene fremover uten å skade miljøet og med lave påkjenninger for fisken.

I 2019 var det en økning i forbruket av legemidler over hele landet noe som korrelerte med økende innmeldte uker med lusetall over grensen samme år, se [figur 7](#). Dette kan være et symptom på at ikke-medikamentelle metoder ikke er nok for å holde luseantallet nede, i tillegg er disse metodene forbundet med økte produksjonskostnader og redusert dyrevelferd. Det er viktig å ha virksomme legemidler til bruk i situasjoner hvor ikke-medikamentelle metoder ikke er effektive nok. Ved store lusepåslag, gjerne i anlegg som har sterk strøm som frakter med seg ekstern lus inn i anleggene, er det nødvendig å bruke legemidler i tillegg til ikke-medikamentelle metoder (116), samt at smolt som settes ut i merder ikke tåler å utsettes for mekanisk behandling. Den største grunnen til å holde lusetallet nede er for å beskytte villaksen. Men det er problematisk at det dør et fåtall laks grunnet lakselusinfeksjon i merdene, mens avlusning innebærer en mer direkte og indirekte dødelighet for fisken. Strenge krav til dokumentasjon før nye metoder til avlusning tas i bruk er nødvendig for å sikre velferden til oppdrettslaksen.

Det kan se ut som legemidler fremdeles er nødvendige i avlusningsbehandling, og trenden de siste årene har vært positiv med tanke på sensitiviteten hos lusa. Men det er viktig at forbruket av legemidler ikke øker ukritisk hvor man igjen havner i en situasjon med økende resistens mot legemidlene. En videre overvåkning av sensitiviteten hos lusa er viktig for å følge opp dette.

3.6 Regionalt forbruk av medikamentelle avlusningsmidler 2011-2019

Det er interessant å se på regionale forskjeller i forbruk av legemidlene og belyse mulige årsaker til dette. Antall lokaliteter innen hver region er ikke inkludert i dette datasettet da innføring av trafikklssystemet i 2017 med inndeling av 13 produksjonsområder gjorde det vanskelig å finne antall lokaliteter innen hvert område. En oversikt over antall lokaliteter som drev med matfiskproduksjon i 2011 og 2019 sees i tabell 9, og viser omtrent antall lokaliteter i region Nord, Midt og Sør-Vest.

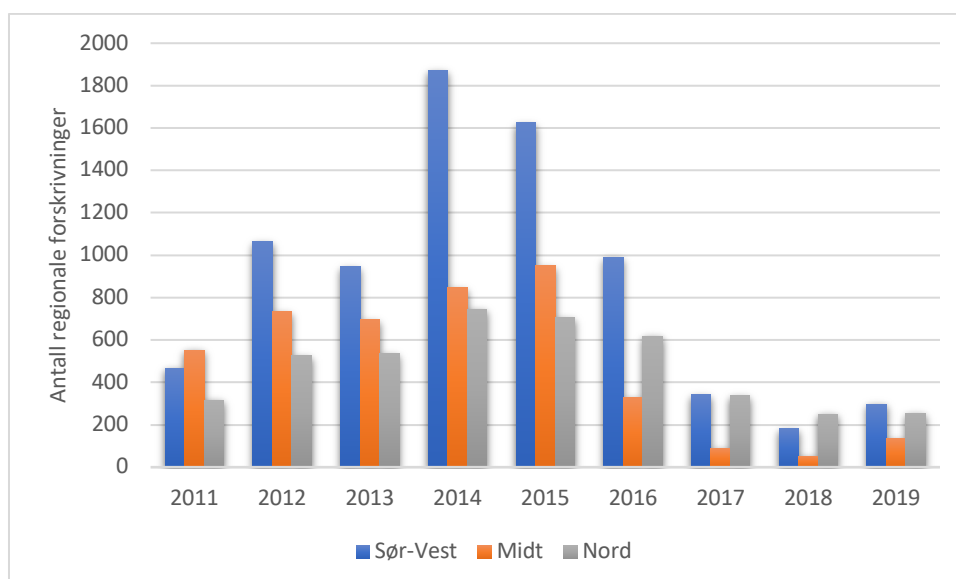
Tabell 9: En omtrent oversikt over antall lokaliteter som drev med matfiskproduksjon i 2011 og 2019. Inndelingen er basert på de 13 produksjonsområdene inndelt i region Sør-Vest, Midt og Nord, se [tabell 2](#) og Fiskeridirektoratets akvakulturoversikt over antall fylkesvise lokaliteter som har drevet med matfiskproduksjon i årene 2011 og 2019 (115). Hvor Sogn og Fjordane, Hordaland, Rogaland, Vest-Agder og Øst-Agder regnes som region Sør-Vest, Møre-og Romsdal og Trøndelag regnes som region Midt, Nordland, Troms og Finnmark regnes som region Nord.

Region	2011	2019
Sør-Vest	372	366
Midt	273	287
Nord	345	398
Totalt	990	1051

Grunnet usikkerhet rundt antall lokaliteter i hver region ble det i denne oppgaven valgt å fokusere på trendene i forbruket for hver region. Men tabell 9 viser omtrentlig fordeling av antall lokaliteter med lisens for matproduksjon av oppdrettslaks i region Sør-Vest, Midt og Nord i 2011 og i 2019, for å gi en viss oversikt over fordelingen.

3.6.1 Forbruk av legemidler i regioner

Forskrivning av legemidler til bruk i avlusning varierer fra år til år. Basert på tall i denne oppgaven ser det ut til at forskrivninger også varierer mellom regioner, se figur 11.



Figur 11: Antall forskrivninger av legemidler til avlusning oppdelt i region Sør- Vest, Midt og Nord i perioden 2011 - 2019.

[Figur 11](#) og tabell 10 viser at i Sør-Vest var forskrivning av legemidler i perioden 2011-2019 høyest av alle regioner med totalt 7803 forskrivninger, høyest i 2014 med 1872 forskrivninger, nedgangen fra 2014 til 2018 med 185 forskrevne resepter var på 90 %. I 2019 med 301 forskrivninger steg forbruket igjen med 39 % fra 2018. I Midt var totalt antall forskrivninger 4399, høyest i 2015 med 951 forskrivninger, nedgangen fra 2015 til 2018 med 56 forskrivninger var på 94 %. I 2019 med 138 forskrivninger steg antall forskrivninger med 59 % fra 2018. I Nord var totalt antall forskrivninger 4311, høyest i 2014 med 747 forskrivninger, nedgangen fra 2014 til 2018 med 254 forskrivninger var på 66 %. I 2019 med 257 forskrivninger steg forbruket med bare 1,2 % fra 2018.

Tabell 10: Antall forskrivninger av legemidler per region i perioden 2011 – 2019.

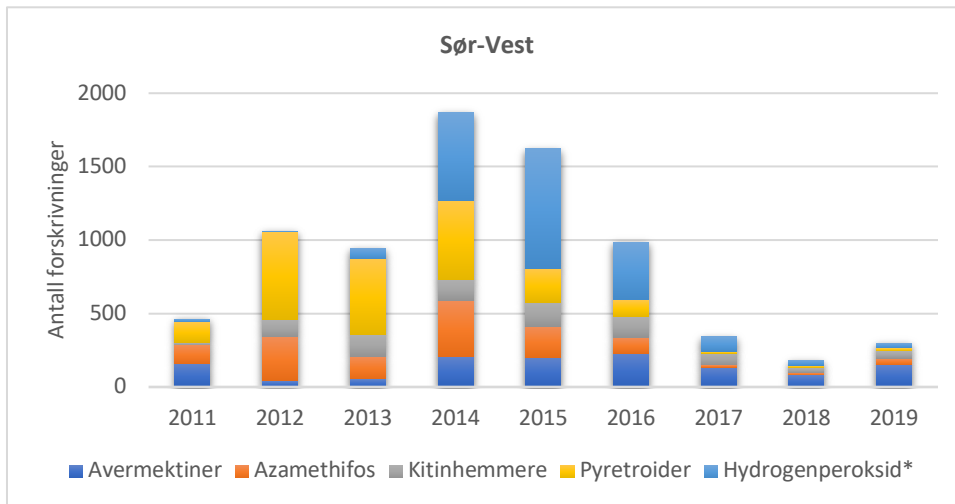
Region	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Totalt
Sør-Vest	469	1067	949	1872	1625	990	345	185	301	7803
Midt	555	735	695	846	951	332	91	56	138	4399
Nord	320	530	537	747	706	621	340	253	257	4311

Nord har hatt lavere nedgang i forbruket av legemidler frem til 2018. I Sør- og Midt-Norge var det nødvendig fra 2015 å redusere bruken av medikamenter på grunn av lavere sensitivitet hos lusa. Nord har ikke behøvd å redusere bruken i like stort omfang på grunn av høyere sensitivitet hos lusa, og det kan være en årsak til at forbruket fra 2015 til 2019 ble utjevnet mellom regionene. Samtidig har det i Nord vært en økning i antall tonn fisk de siste årene. Med økt tetthet av fisk har lakselusa hatt bedre forhold (140). Dette kan, sammen med at Sør-Vest og Midt i større grad har gått over til ikke-medikamentelle metoder, være medvirkende til at fra 2016 har bruken av legemidler i Nord vært på nivå med bruken i Sør-Vest og Midt.

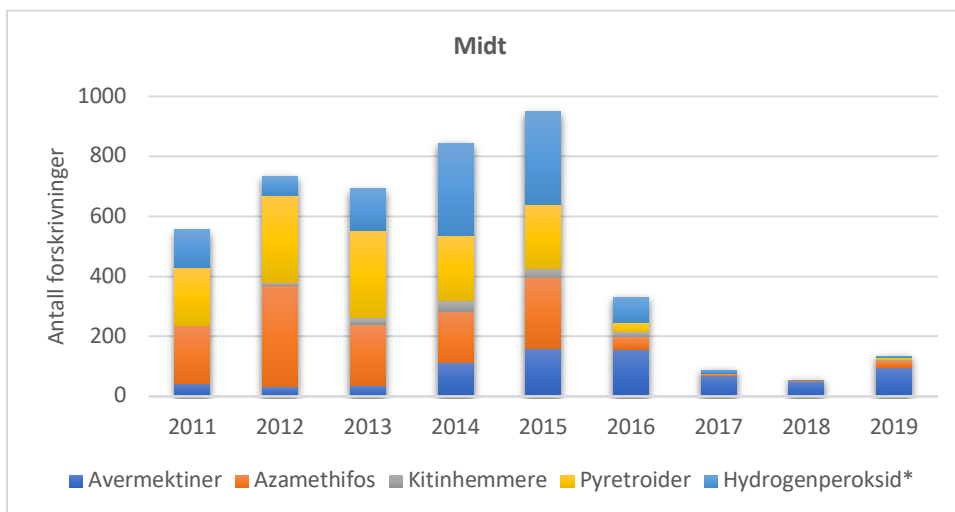
3.6.2 Regionale forskjeller og sjøtemperaturer

Norge er et langstrakt land med en lang kystlinje. Landet er plassert omtrent mellom lengdegradene 58° sør og 71° nord (141). Temperaturforskjellen i sjøen mellom disse koordinatene vil derfor variere. Ved lusetelling melder lokalitetene samtidig inn sjøtemperaturen. I 2018 var gjennomsnittlig sjøtemperatur i region Sør-Vest 10,0°C, Midt 9,2°C og Nord 7,8°C. Lakselusa trives i høyere temperaturer og sjøtemperaturen var lavere i Nord og til dels i Midt enn i Sør-Vest, dette kan ha vært en årsak til at Midt og Nord hadde lavere forskrivning av legemidler enn i Sør-Vest hvor sjøtemperaturen var høyere. En rapport foretatt på lokaliteter utenfor Frøya i perioden 2013-2018 (142), viste en signifikant korrelasjon mellom lusetall og sjøtemperatur. Resultatene antydte at ved temperatur <6°C hadde lakselus mindre sjanse til å infisere laksen.

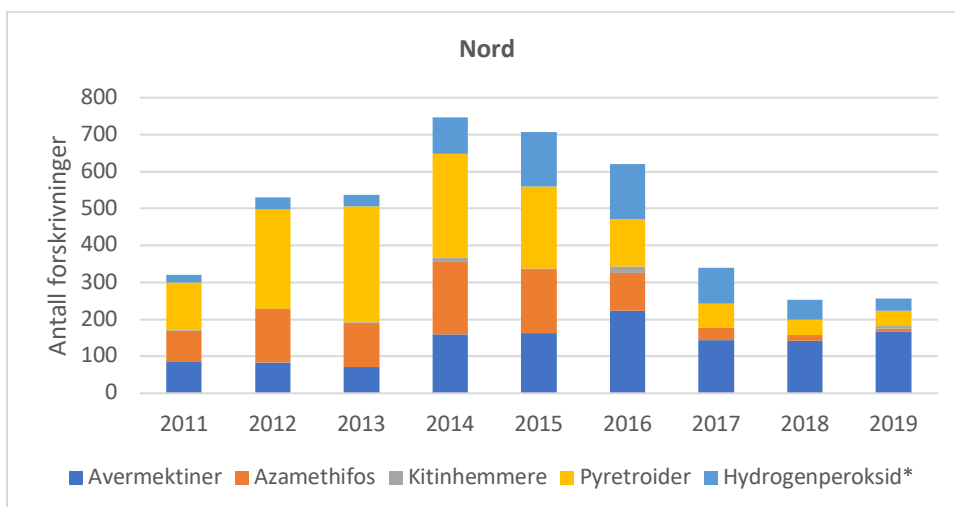
I alle tre regioner, figur [12](#), [13](#), [14](#), var pyretroider og azametifos mye brukt fra 2011, med synkende forbruk fra 2013-2014. Hydrogenperoksid og emamektin økte i alle regioner fra 2013 og fra 2015-2016 var dette de mest brukte legemidlene. I Nord dominerte hydrogenperoksid aldri like mye som i de andre regionene. Alle legemidler i alle tre regioner sank merkbart fra 2015 og nedgangen fortsatte frem til 2018. I 2019 snudde den nedadgående trenden med en økning i forbruket hvor emamektin hadde flest antall forskrivninger i alle regioner.



Figur 12: Antall forskrivninger fordelt på legemidler i region Sør-Vest i perioden 2011 - 2019.



Figur 13: Antall forskrivninger fordelt på legemidler i region Midt i perioden 2011 - 2019.



Figur 14: Antall forskrivninger fordelt på legemidler i region Nord i perioden 2011 - 2019.

Sjøtemperatur kan ha innvirkning på valg av legemiddel da enkelte legemidler anbefales ved forskjellige temperaturer. Azametifos er anbefalt å bruke ved temperaturer <10° da effekten er best ved lave temperaturer (53). Azametifos hadde høyest andel forskrivninger i Midt med totalt 28 % av alle forskrivninger, bruken i Sør-Vest var lavest med totalt 17 % av alle forskrivninger. Det er vanskelig å si hvorfor Midt hadde høyest andel, men en følge av den høye bruken over flere år kan ha bidratt til den lavere mortaliteten som legemidlet har hatt på lakselus i regionen. Helgesen et. al (137) antydte at azametifos hadde en lavere dødelighet på lakselus i Midt enn Sør-Vest og Nord i 2018. Hydrogenperoksid bør brukes ved sjøtemperatur >5°C, bruken var størst i Sør-Vest med 26 % av totalt forbruk og lavest i Nord med 15 % av totalt forbruk av legemidler. Kitinhemmere bør ikke brukes <9°C, og bruken var størst i Sør-Vest med 11,5 % av totalt forbruk og lavest i Nord med 1,0 % av totalt forbruk av legemidler. Dette kan tyde på at sjøtemperatur har hatt betydning for valg av legemiddel og kan være en forklaring til variasjonene i legemiddelbruk mellom regionene.

3.7 Sesongbasert forbruk av legemidler og sesongbaserte lusetall

Lakselus formerer seg hele året men hurtigst om sommeren ved høyere sjøtemperatur. Villsmolt utvandrer fra elvene ut i sjøen i Sør-Norge i hovedsak på våren, mens i Nordland og nordover er hovedutvandringen i juni/juli. Fisken er da sårbar for påslag av lakselus. På denne tiden av året er det høy forekomst av lakselusegg og larver i vannmassene som er en årsak til at smolten ikke overlever utvandringen. Det viktigste målet for lakselusbekjempelse i Norge er at oppdrettsnæringen ikke skal gi opphav til lakselusinfeksjoner på utvandrende villsmolt (143).

3.7.1 Forbruk av legemidler og lusetall

Sesongbasert forskrivninger av legemidler brukt til avlusning i perioden 2011-2019 viser at i prosent av antall forskrevne legemidler per år så var det i hovedsak flest forskrivninger i september-desember for alle år, se tabell 11.

Tabell 11: Sesongbasert forskrivning av legemidler i prosent av totalt antall forskrivninger samme år.

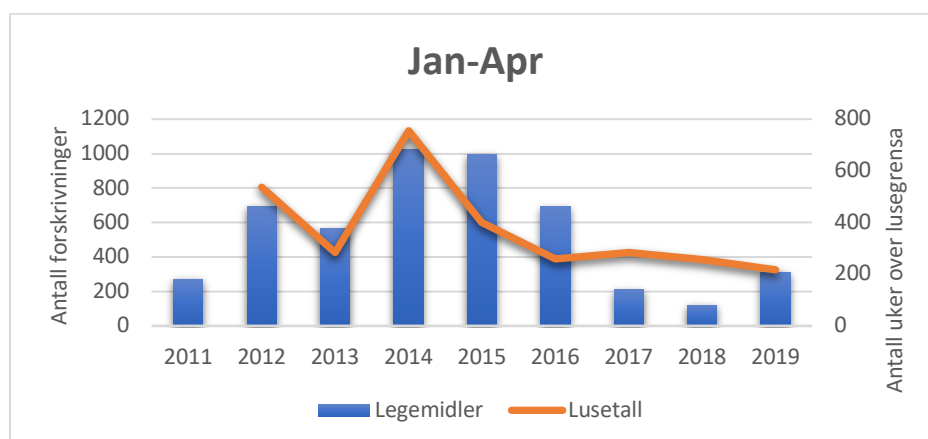
Legemidler	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Jan-Apr	20%	31%	26%	29%	30%	36%	27%	26%	19%
Mai-Aug	26%	30%	20%	29%	29%	30%	31%	39%	31%
Sep-Des	54%	39%	54%	42%	41%	34%	42%	35%	50%

Størst forbruk av legemidler i perioden september-desember samstemmer med høyere antall innmeldte uker over lusegrensen i samme periode, se [tabell 12](#). Et annet moment som forklarer høyere bruk i september-desember er beskrevet i terapiveilederen (54) hvor det ikke anbefales å avluse fisken i de kaldeste månedene i januar til mars av velferdsmessige grunner. Det anbefales i stedet å avluse fisken på høsten slik at den går lusefri inn i vinteren. Som vist i [tabell 12](#) gjenspeiles dette i lavere lusetall i vårsesongen påfølgende år samt lavere forbruk av legemidler, se tabell 11.

Tabell 12: Sesongbasert antall uker over lusegrensen innmeldt av lokaliteter.

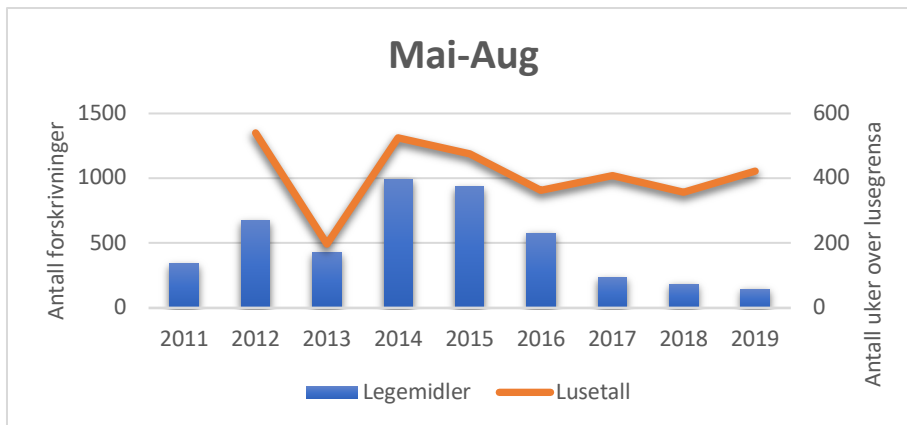
Lusetall	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Jan-Apr	536	283	755	400	260	283	256	217
Mai-Aug	540	197	525	475	362	408	356	422
Sep-Des	1392	982	1032	729	587	421	350	547
Totalt	2468	1462	2312	1604	1209	1112	962	1186

Lusetall over lusegrensen innmeldt av oppdrettere i perioden januar-april, var i snitt per år 374 uker med en topp i 2014 på 755 innmeldte uker. I perioden mai-august var det et årlig snitt på 411 uker med en topp i 2012 på 540 innmeldte uker. I perioden september-desember var det et årlig snitt på 755 uker med en topp i 2012 på 1392 innmeldte uker. I 2019 var det i perioden mai-august og september-desember en økning i lusetallet fra 2018, mens i perioden januar-april fortsatte nedgangen. Dette betyr at i vårsesongen var det i 2019 god kontroll på lakselusa noe som var viktig for utslippet av villfisk fra elvene til sjøen. Årsaken til god kontroll på lakselusa i vårsesongen 2019 til tross for nedgangen i forskrivninger av legemidler kan være den økende bruken av ikke-medikamentelle avlusningsmetoder og bedre sensitivitet av legemidlene på lakselusa enn de foregående årene. Samtidig så kan det være at oppdrettere hadde økt fokus og bedre kompetanse på lusebekjempelse enn tidligere år. Men økningen i både lusetall og forskrivninger av legemidler september-desember samme år antyder et økende problem utover året.



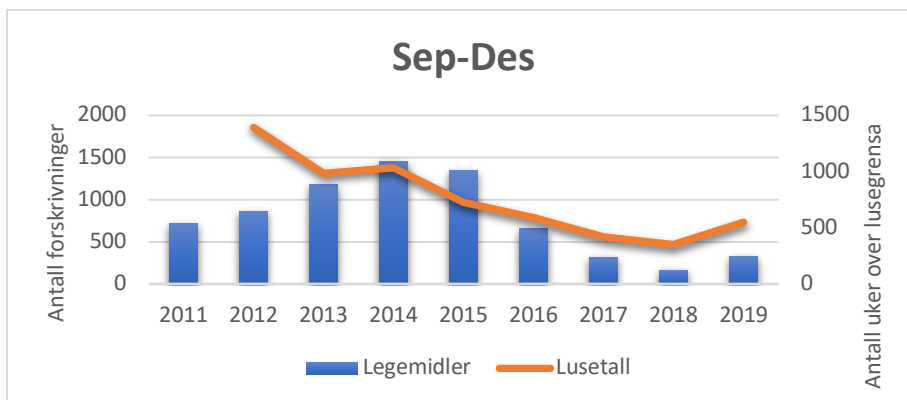
Figur 15: Forskrivninger legemidler mot lusetall sesong Januar–April i perioden 2012-2019. Lusetall for 2011 ikke tilgjengelig.

Figur 15 viser at i vårsesongen samvarierer forskrivningen av legemidler og antall uker over lusegrensen. I 2019 var det en økning i forskrivning av legemidler på våren selv om antall uker over lusegrensen var lavere enn i 2018, se tabell [11](#) og [12](#). Økningen i bruken av legemidler i 2019 på vårsesongen kan komme av at emamektin ble brukt som en påslagshemmer for å forhindre nypåslag av lus.



Figur 16: Forskrivninger legemidler mot lusetall sesong Mai-August i perioden 2012-2019. Lusetall for 2011 ikke tilgjengelig.

Figur 16 viser at i sommersesongen var samvariasjonen ganske lik vårsesongen. Antall uker over lusegrensen økte fra 356 i 2018 til 422 i 2019, se [tabell 12](#), mens forbruket av legemidler sank fra 39% av totalt antall forskrivninger i 2018 til 30% i 2019, se [tabell 11](#).



Figur 17: Forskrivninger legemidler mot lusetall sesong September - Desember i perioden 2012-2019. Lusetall for 2011 ikke tilgjengelig.

Figur 17 viser at i vintersesongen var samvariasjonen litt forskjellig fra vår- og sommer. Både forbruket av legemidler og antall uker over lusegrensen var høyere om vinteren, noe som gjenspeilet de lavere tallene i vårsesongen. Det er anbefalt å avluse fisken på høsten for å gå lusefri inn i vinteren, det kan være en årsak til høyt forbruk av legemidler i denne perioden. Fra 2018 til 2019 var det en økning i både lusetall og forbruk av legemidler til motsetning fra vårsesongen med kun økning i legemidler og sommersesongen med kun økning i lusetall.

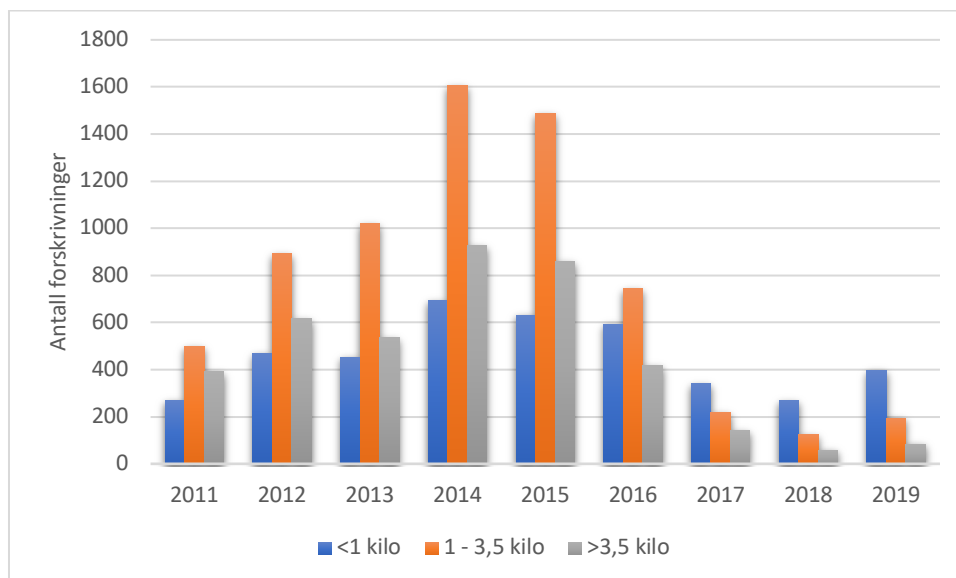
Fra 2012 til 2014 i perioden januar-april var det 32 % økning i antall forskrivninger og økning i lusetall på 29 %, i perioden mai-august var det 32 % økning i antall forskrivninger og nedgang i lusetall på 3 %, i perioden september-desember var det 40 % økning i antall forskrivninger og en nedgang på 6 % i lusetall. Økningen i antall forskrivninger fra 2012 til 2014 korrelerer med lakselusforskriften (72) som ble revidert i 2013. Det ble strengere regler for tillatt lusegrense og oppdretterne innrettet seg med å øke forbruket av legemidler da ikke-medikamentelle avlusningsmetoder enda ikke var tatt i bruk i stor grad. På tross av økning i forbruk av legemidler var det liten eller ingen nedgang i lusetall, det indikerer resistens hos lusa og forklarer økning i bruk av ikke-medikamentelle metoder fra 2014, se [figur 6](#).

3.8 Forskrevne resepter basert på fiskens vekt i perioden 2011-2019

Oppdrettslaks lever i merden i 16–18 måneder frem til den når optimal slaktevekt på rundt fem til seks kilo (20). I løpet av denne tiden blir den avluset flere ganger. Ved avlusning med legemidler kreves en tilbakeholdstid av fisken for å sikre at legemidlet er ute av kroppen før den slaktes. Tilbakeholdstiden varierer fra ingen døgngrader ved bruk av hydrogenperoksid til 175 døgngrader ved bruk av emamektinbenzoat (55, 60). Emamektin har de siste årene vært det mest brukte legemidlet og avluses laksen i den kalde årstiden med sjøtemperatur på 6°C må fisken holdes tilbake i 29 dager før den kan slaktes og selges. Det er interessant å se når i fiskens livsløp den blir avluset med legemidler for å se om fisk nær slaktevekt avluses mindre og om dette kan relateres til resistensutviklingen.

3.8.1 Forbruk legemidler til laks ≤ 1 kilo, 1- $\leq 3,5$ kilo og $> 3,5$ kilo

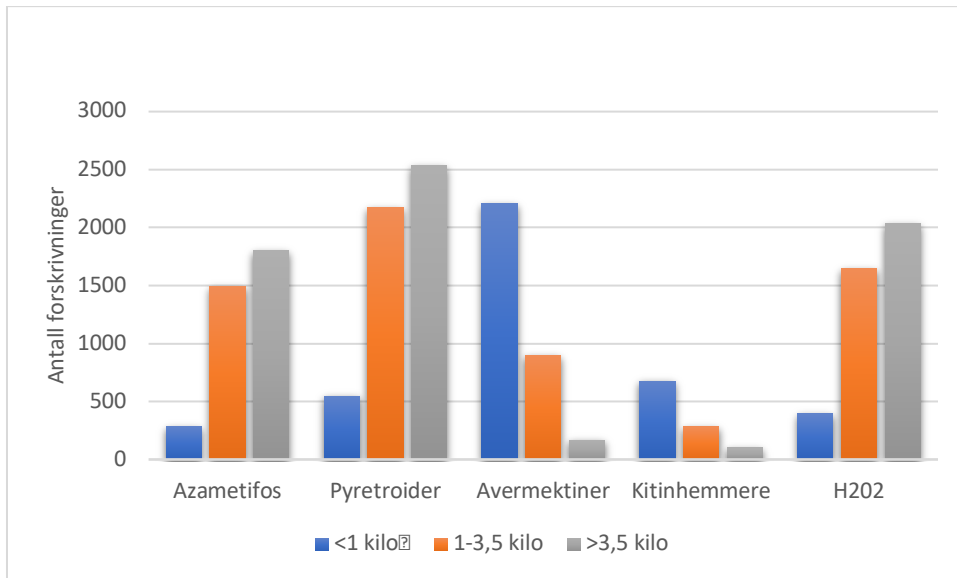
Det varierer i laksens livssyklus hvor mye den blir avluset med legemidler. Figur 18 viser variasjon i forskrivning av legemidler til laks ≤ 1 kilo, 1 - $\leq 3,5$ kilo og $> 3,5$ kilo.



Figur 18: Antall forskrivninger av legemidler basert på fiskens vekt i perioden 2011-2019.

Figur 18 viser at det var naturlig flest forskrivninger til fisk over én kilo da fisk under én kilo ikke rekker like mange avlusninger på ett år. Fisk som er størst og har levd lengst i merden er utsatt for like mange luseangrep som mellomstor fisk, men ifølge forskrivninger fra VetReg ble fisk mellom 1-3,5 kilo avluset i større grad med legemidler enn fisk over 3,5 kilo fra 2011 til 2019. En årsak kan være at fisk over 3,5 kilo ble slaktet før den varmeste årstiden hvor lusa angriper merdene. På denne måten behøvde ikke fisken holdes tilbake før den ble slaktet og solgt, samtidig slapp den påkjenningen med en mekanisk avlusning. All avlusning skader fisken og øker dødeligheten (122), og tidligere slakt gir færre avlusninger som igjen kan gi lavere kostnader og derav høyere inntekter for oppdretterne. Dette kan forklare hvorfor slaktevekten på laksen har gått ned med en halv kilo fra 2010 til 2016 (118). Fra 2015 til 2017 når ikke-medikamentell behandling tok over, sank antall forskrivninger til fisk over én kilo og fra 2017 ble legemidler brukt mest på fisk under én kilo. Dette har sammenheng med at små fisk får lettere skader av mekanisk behandling og det ble i stedet brukt rensefisk og legemidler. Hos større fisk ble både

mekanisk behandling og rensefisk i tillegg til legemidler brukt. Trenden viste en økning i forskrivninger for alle størrelser fra 2018 til 2019, årsaken kan være økte lusetall i samme periode og ved store lusepåslag trengs legemidler for å bekjempe lusa (116) i tillegg til ikke-medikamentell behandling.



Figur 19: Totalt antall forskrivninger per legemiddel fordelt på fiskens vekt i perioden 2011-2019.

Totalt antall forskrevne resepter basert på fiskens vekt i løpet av perioden 2011–2019 viste at fôrmidler, avermektiner og kitinhemmere, ble rekvirert mest til små fisk <1 kilo og sjeldent til fisk >3,5 kilo, som vist i figur 19. Bademidler dominerte ved medikamentell behandling av lakselus til større fisk. Pyretroider og H₂O₂ dominerte til fisk >3,5 kilo. Pyretroider, H₂O₂ og azametifos ble mest brukt til fisk mellom 1–3,5 kilo. Resultatet er i overenstemmelse med at små fisk ikke tolerer forflytning og påkjenningen som badebehandling krever, likevel var det foretatt totalt 1238 forskrivninger med bademidler til fisk <1 kilo, 290 forskrivninger med azametifos, 553 forskrivninger med pyretroider og 395 forskrivninger med H₂O₂. En årsak kan være at avlusningen har foregått i merden uten forflytning til brønnbåt. Fôrbehandling er dyrt, noe som kan forklare hvorfor det brukes mindre til stor fisk (38).

3.9 Skottelus

Skottelus har ikke vært et problem for oppdrettsnæringen. Men de siste årene har det vært registrert stadig flere infestasjoner og særlig i Nord hvor skottelusa har vært et økende problem (33). FHF har gjennomført et prosjekt med det formål å samle og systematisere kunnskap om skottelus for å synliggjøre utfordringene skottelus gir i dag og kan gi i fremtiden (144). Prosjektet presenterte funn som viste at skottelus var et spesielt problem i produksjonsområde 12, Vest-Finnmark, men også i produksjonsområder 9-13. Det foretrukne legemidlet var emamektinbenzoat som gir varig effekt mot alle stadier av skottelusa.

Tabell 13: Antall forskrivninger til skottelus delt opp i regioner i perioden 2011 - 2019.

Region	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Sør- Vest	0	0	1	1	0	0	0	0	0
Midt	0	2	0	1	0	2	0	0	8
Nord	1	1	0	1	1	1	8	0	3

Tabell 13 viser at det ikke var registrert mange forskrivninger på variabelen skottelus i perioden 2011-2019. Det er ingen kjent statistikk for forekomsten av skottelus og det kan tenkes at de har blitt registrert som behandling mot lakselus eller parasitter i VetReg. Men trenden tyder på at problemet var størst i Midt og Nord noe som samsvarer med funnene i rapporten fra FHF (144). I 2018 var det ingen registrerte forskrivninger mens i 2019 var det åtte forskrivninger i Midt og tre forskrivninger i Nord. I perioden 2011–2019 var det registrert kun to forskrivninger totalt i Sør-Vest. Det er ukjent hvorfor problemet har vært størst nord i landet men rapporten fra FHF belyser at produksjonsområde 9–13 i Norge sammen med Færøyene og på Island var de geografiske områdene hvor problemet med skottelus var størst (144).

Man antar at skottelusa kommer inn til kysten sammen med villfisk som torsk og rognkjeks. Den har godt næringsgrunnlag da det kan ha mange andre verter enn laksefisk. Det er problematisk når et anlegg er rammet av både skottelus og lakselus med tanke på hvilken behandling som skal velges, det kan bety at oppdrettere må bruke flere behandlinger og tiltak enn ved infestasjon av bare én art noe som kan føre til økt legemiddelbruk og økende resistensutvikling.

3.10 Styrker og svakheter med oppgaven

Det er flere styrker og svakheter med denne studien. En kvantitativ reseptregisterstudie betyr analyse av informasjon hentet ut av nasjonale registre. I denne oppgaven er data hentet ut av flere registre.

3.10.1 Validitet og reliabilitet

Tall er hentet fra diverse registre, datagrunnlaget som hentes ut sorteres og bearbeides for å få en objektiv fremstilling av bruken av medikamenter i forbindelse med avlusning av laks. Materialet omfatter alle resepter forskrevet i VetReg til avlusning av fisk i perioden 2011-2019, totalt 16 514 forskrivninger. Reseptdata hentet fra Mattilsynet sitt VetReg for 2011-2018 er utlevert fra Veterinærinstituttet i august 2019 og skal da være fullendt. Tallene for utlevert legemidler i 2019 er hentet i slutten av januar 2020, dette kan gi mangelfull info ved mangelfull innrapportering om utleveringer i 2020 fra leverandører. Samtidig er omtrent 80 forskrivninger registrert i 2019 utlevert med dato i 2018. Disse reseptene er gått igjennom manuelt mot tallene fra 2018, det antas at utleveringsdato er feil da disse ikke er funnet i filen fra 2018, de telles da med for 2019. En svakhet ved VetReg er at gjennomgangen av tallmaterialet tyder på enkelte forskrivninger er registrert flere ganger ved at det er få dager imellom flere registreringer og utlevering av samme type legemiddel i henhold til mengde og mottakende lokalitet. Dette er det ikke tatt hensyn til i denne oppgaven, men det er sannsynlig at et legemiddel brukt i én behandling er blitt registrert som flere behandlinger.

Selve innhenting av data er objektiv og gir høy reliabilitet ved at samme resultat vil bli reproduisert ved gjentakelse ved bruk av samme metode. Metoden er godt beskrevet og bør bidra til at andre kan reproducere samme resultat. God reliabilitet underbygger validiteten til oppgaven ved at informasjonen som uthentes er til å stole på og det kan trekkes sikrere konklusjoner. Likevel må det påpekes at eventuelle korrelasjoner og kausalitet vurderes av undertegnede og en viss subjektivitet kan forekomme selv om tolkningen gjøres på bakgrunn av relevant teori og forskning. Flere av resultatene i denne studien samsvarer godt med tidligere tilsvarende forskning som det henvises til i oppgaven, noe som gir resultatene validitet og derfor av interesse for videre forskning på området.

Data fra VetReg har mange variabler i forhold til mengde legemiddel utlevert, blant annet dato for utlevering, mottagende lokalitet og fiskens størrelse, noe som gir god tilgang på informasjon med lite mangler på data. Resultatene er dermed reliable og kan si noe om forbruket av legemidler til bruk i avlusning i sin helhet. Data fra VetReg kan derfor brukes til å forutse trender i bruken og sammenlignes med andre tall som ukentlige lusedata, sensitivitetsdata, slaktevekt, bruk av ikke-medikamentelle metoder samt diskutere utvikling av resistens. Slik kan variasjon i legemiddelbruk over en valgt periode studeres. Men tallene fra VetReg sier ikke noe om bruken av legemidlene, til eksempel behandlingsvarighet om legemidlet er gitt eller om alt legemidlet er brukt i én behandling. Informasjonen fra VetReg mangler derfor kunnskap om hvordan det forskrevne legemidlet faktisk er brukt.

I denne oppgaven er det telt antall kombinasjonsbehandlinger med to eller flere legemidler i én behandling ut ifra utleveringsdato i VetReg. Noen legemidler er skrevet ut med avvik

på få dager men forventet siste behandling har samme dato, det antas da at legemidlene brukes i kombinasjonsbehandling. Det er likevel vanskelig å vite sikkert om legemidlene er brukt i samme behandling noe som kan gi grunn for feilkilder. Det kan også tenkes at legemiddel er byttet underveis i behandlingen på grunn av dårlig virkning av det første legemidlet. Men det gir et innblikk i grove trender ved å sammenstille antall forskrivninger utlevert innen fem dager av hverandre. Et forbedringspunkt til videre forskning er at det studeres nærmere hvordan legemidlene faktisk er brukt. Dette kan gjøres ved å sende ut spørreskjema til et stort randomisert utvalg av lokaliteter som kan besvares åpent eller anonymt. Spørsmål til besvaring kan være om legemidlet faktisk er brukt, er legemidlet brukt etter preparatomtale i henhold til styrke og varighet av behandling, er legemidlet brukt i kombinasjon med andre legemidler og antall lus ved telling før og etter den aktuelle behandlingen.

Denne oppgaven fokuserer på legemidler brukt til avlusning og det er ønskelig å bruke forskrivninger med diagnose *Infeksjon med lakselus*, *Infeksjon med skottelus* og *Infeksjon med parasitter generelt*. Men totalt 147 forskrivninger er gjort på andre diagnoser, [se tabell 3](#). Disse er likevel inkludert da kun hydrogenperoksid har indikasjon på annen diagnose, *amøbegjellesykdom*, og denne diagnosen er ikke inkludert i datasettet. Det er mulig at en fisk er infisert av både amøbegjellesykdom og lus og behandlingen er registrert med diagnosen amøbegjellesykdom, dette vil gi en potensiell feilkilde da disse forskrivningene ikke er inkludert. Det antas at de andre diagnosene er feilregistreringer ved forskrivning eller utlevering av legemidlet og inkluderes derfor, 147 forskrivninger av 16 514 forskrivninger totalt vil ikke utgjøre en stor feilkilde i denne oppgaven.

Informasjon fra BarentsWatch med antall uker med lusetall over grensen og type behandling brukt er basert på oppdretteres egne innmeldinger. Reliabilitet avhenger av at oppdrettere innmelder riktig informasjon. En svakhet i denne oppgaven er at forskrivninger av legemidler til de enkelte lokaliteter ikke er sammenlignet med data fra innmeldte uker over lusegrensen for samme lokalitet, det kan derfor ikke fastslås at lokaliteter med innmeldte tall over lusegrensen har foretatt avlusning med legemidler. Kausale sammenhenger kan derfor ikke fastslås og det kan ikke gis sikre konklusjoner, men observasjoner kan bemerkes og sammenhenger kan foreslås.

Sensitivitetsdata fra overvåkningsprogrammet mot resistens hos lus mot legemidler brukt i avlusning (113) tester et titalls ulike anlegg fra år til år, hvor valget av anlegg ikke er fullstendig tilfeldig. Dette kan svekke verdien av dataene da det ikke er et fullstendig randomisert utvalg av anlegg som brukes, samt at få anlegg testes.

3.10.2 Kvalitetssikring av datamateriale fra VetReg

Kvalitetssikring av data fra VetReg er tidligere utført for antibiotikabruk hvor total årlig mengde virkestoff meldt inn til VetReg er sammenlignet med total mengde solgt i Folkehelseinstituttet (FHI) sin statistikk for årene 2010–2015 (145). Det samme er gjort for legemidler brukt i avlusning (120) i en rapport fra 2018 utarbeidet av Akvaplan niva. Undertegnede har foretatt utregninger på hvor mange kilo legemiddel som er utlevert ut ifra data i VetReg, hvor mengde legemiddel er registrert i forskjellige benevnelser, se [tabell 14](#). Ved omregning er gram omregnet til kilo, ved oppgitt ml regnes først antall ml forskrevet, deretter multipliseres totalt antall ml med styrken på legemidlet, deretter omregnes antall mg eller gram til kilo. Ved oppgitt enhet stk, multipliseres antall stk med

antall ml på beholdere som leveres ut. Deretter multipliseres totalt antall ml med styrken på legemidlet. Antall mg omregnes til kilo. Hydrogenperoksid er i VetReg oppført med 50 %, derfor divideres antall tonn på to for å få antall tonn på 100 % styrke.

Tabell 14: Mengde utlevert legemiddel i kilo fra FHI mot forskrevet mengde i kilo legemiddel fra VetReg i perioden 2011-2019. Hydrogenperoksid er oppgitt i tonn.

Legemiddel	2011		2012		2013		2014		2015	
	FHI	VetReg	FHI	VetReg	FHI	VetReg	FHI	VetReg	FHI	VetReg
Azametifos	2437	2467	4059	5771	3037	4574	4630	7476	3904	5923
Cypermترین	48	47	232	219	211	211	162	172	85	85
Deltamترین	54	49	121	122	136	158	158	140	115	155
Diflubenzuron	704	385	1611	1664	3264	3159	5016	4876	5896	5706
Emamektin	105	69	36	38	51	48	172	196	259	259
Teflubenzuron	26	14	751	680	1704	1662	2674	2753	2509	2520
Hydrogenperoksid	3144	2566	2538	2585	8262	8961	31577	74280	43246	41718

Legemiddel	2016		2017		2018		2019	
	FHI	VetReg	FHI	VetReg	FHI	VetReg	FHI	VetReg
Azametifos	1269	1784	204	378	160	266	154	182
Cypermترین	48	24	8	8	0	0	0	0
Deltamترین	43	41	14	14	10	10	10	10
Diflubenzuron	4824	4522	1803	1761	622	566	1296	1302
Emamektin	232	228	128	129	87	87	114	107
Teflubenzuron	4209	4291	293	287	144	199	183	183
Hydrogenperoksid	26597	27466	9277	9230	6735	6659	4523	4206

Mengde legemiddel forskrevet er satt opp mot innlevert tall til Folkehelseinstituttet innrapportert fra grossister, fôrfabrikker og apotek. Ved sammenligning er det noen avvik mellom årlig summert mengde fra VetReg og tall presentert av FHI, spesielt for hydrogenperoksid i 2014 og azametifos (120), det er vanskelig å finne årsaker til dette. Ved gjennomgang antas det at avvik mellom tall fra FHI og VetReg kan være:

- Ulik praksis for innmelding blant utleverandører. I rubrikken «Leverte mengde» skriver utleverer inn mengde medikament basert på informasjonen gitt i resepten. Ulike benevninger kan velges som stk, ml, kg og g, men det spesifiseres ikke hva «leverte mengde» er. Noen utleverandører skriver inn mengde aktiv substans, noen skriver inn levert mengde pulver eller konsentrat og noen registrerer ikke mengde, men antall enheter med legemiddel. Dette fører til at mengde legemiddel må regnes om i samme benevnelse for å finne antall kilo legemiddel.
- Svært høye eller lave tall grunnet feilregistreringer. Ved funn av store avvik mellom tall fra VetReg og FHI så filtreres levert mengde og enhet mengde i VetReg etter sannsynlig feilregistrering av resepten. Eksempelvis i volum benevnes gram i stedet for kilo, milliliter i stedet for kilo og stk i stedet for kilo. Se [vedlegg](#) for nærmere beskrivelse av antatte feilregistreringer som er valgt fjernet og ikke inkludert i oppgaven.

3.11 Videre forskning – veien videre

Det trengs videre forskning på avlusningsmidler brukt i fiskeoppdrettsindustrien. Dette gjelder til eksempel hvordan off-label bruk påvirker fisken med tanke på økt dose og økt holdetid. Samtidig trengs det lettere tilgang til opplysninger om hvordan de enkelte lokalitetene håndterer avlusningene og dokumentasjon som viser hvilke valg som ligger bak hver avlusning. Hver lokalitet bør følges opp nærmere med tanke på legemiddelbruk og utvikling av resistens. Per dags dato brukes lite legemidler til avlusning slik at tett oppfølging fra myndigheter er overkommelig. Det kan være interessant å vurdere følgende:

- Et rapporteringssystem hvor informasjon om hver avlusning sendes inn til en uavhengig part, eksempelvis Mattilsynet, som kan vurdere de avgjørelser som er tatt og eventuelt gi konstruktiv tilbakemelding. Det er viktig å synliggjøre hvordan og hvor mye kjemikalier som blir brukt for å kunne vurdere kunnskapsbehovet med tanke på bruk, miljøeffekter og resistensutvikling. Uavhengige telle-team kan ha ansvar for å telle antall lus, dette for å sikre riktig rapportering.
- Utvikling av nye effektive legemidler med lav negativ påvirkning på oppdrettsfisken og miljøet.
- Utvikling av trygge ikke-medikamentelle metoder for avlusning som sikrer god velferd hos laksefisken.
- Utvikling av forebyggende løsninger som hindrer lusepåslag, for eksempel effektive vaksiner eller fôr som styrker fisken ytre slimhinne.
- Tydelige retningslinjer for rullering av legemidler samt kombinasjon med ikke-medikamentelle avlusningsmetoder for å forebygge resistensutvikling.
- Sensitivitetsanalyser foretatt ved hver lokalitet etter bruk av legemidler slik at legemidler kan tilpasses hver enkelt lokalitet. Dette kan gjøres flere ganger årlig og kan meldes inn på samme måte som lusetelling.

4 Konklusjon

Antall forskrivninger av legemidler brukt i behandling mot lakselus i årene 2011-2019 hadde en topp i 2014, nedgangen begynte for alvor i 2015. Forskrivningen av legemidler økte fra 2018 til 2019, men antall medikamentelle forskrivninger i 2019 var omtrent bare halvparten av medikamentelle forskrivninger i 2011. Lavere sensitivitet hos lakselusa og mindre effektive legemidler har ført til at legemidlene i noen grad har blitt brukt i kombinasjoner og i doser som ikke er godkjent i følge preparatomtalene. Dette kan ha vært med på å drive resistenssituasjonen videre. Resistensutvikling hos lakselusa er et sammensatt problem, og det antas at det er behov for effektive legemidler i fremtiden. Den økte bruken av ikke-medikamentelle metoder og nedgang i bruken av legemidler har bedret resistenssituasjonen mot legemidlene, men mekaniske metoder unntatt rensefisk til avlusning kan øke dødeligheten hos oppdrettslaksen. Avlusning med legemidler er foretatt mest på laks mellom 1-3,5 kilo. Laks over 3,5 kilo nærmer seg slaktevekt, og for å unngå skader og tilbakeholdstid slaktes fisken før neste lusepåslag og dermed før optimal slaktevekt på fem til seks kilo. Lavere slaktevekt og stagnering i produksjon av laks kan tyde på at lakselusa har påvirket produksjonen. Det har vært sesongbaserte variasjoner i bruken av legemidlene med størst forbruk fra september til desember, dette for å unngå avlusning på våren og for å dempe lusestrykket når villsmolten beveger seg ut i sjøen fra elvevassdragene. Samtidig samstemte bruken av legemidler med innmeldte lusetall frem til 2016 hvor økt bruk av ikke-medikamentelle metoder førte til lavere bruk av legemidler. Det har vært forskjell i bruken av legemidler basert på regioner. Forklaringer kan ligge i forskjell i sjøtemperaturer og derav forskjeller i forekomst av lus. De siste årene har det vært økt forekomst av skottelus. Det er lite data på området men det er forventet at arten vil bli et økende problem i årene som kommer.

Det kan tyde på at det er behov for legemidler i avlusning av oppdrettsfisk i årene fremover men at tilgjengelige legemidler ikke har høy nok sensitivitet per dags dato. Det tyder også på at flere ikke-medikamentelle metoder unntatt rensefisk, som er tilgjengelig i dag, påfører fisken for store skader til at behandlingen er velferdsmessig holdbar samt hindrer produksjonen. Nye effektive metoder både medikamentelle og ikke-medikamentelle, med god nok dokumentasjon på laksen- og miljøets velferd bør utvikles for å sikre næringen og øke produksjonen i fremtiden.

22 841 ord.

Referanser

1. Global Aquaculture Productivity, Environmental Sustainability, and Climate Change Adaptability [Internet]. 2019 [cited Feb]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00267-018-1117-3>.
2. Mat fra havet og global matsikkerhet [Internet]. 2014 [cited 22.08.2019]. Available from: <https://framsenteret.no/arkiv/mat-fra-havet-og-global-matsikkerhet-5487558-146437/>.
3. FISH TO 2030
Prospects for Fisheries and Aquaculture [Internet]. 2013 [cited 28.08.2019]. Available from: <http://documents.worldbank.org/curated/en/458631468152376668/pdf/831770WPOP11260ES003000Fish0to02030.pdf>.
4. Ny vekst, stolt historie - regjeringens havstrategi [Internet]. 2017 [cited 28.08.2019]. Available from: https://www.regjeringen.no/contentassets/097c5ec1238d4c0ba32ef46965144467/nfd_havsstrategi_uu.pdf.
5. Arnes lunsjprat - Med laks på menyen [Internet]. [cited 21.08.2019]. Available from: <https://laks.no/lakseeventyret/>.
6. Hovland E, Haaland A, Hersoug B, Kolle N, Møller D. NORGES FISKERI- OG KYSTHISTORIE. Bergen: Fagbokforlaget; 2014 [cited 2019 21.08.2019]. Available from: <https://norges-fiskeri-og-kysthistorie.w.uib.no/bokverket/bind-5-havbrukshistorie/>.
7. Eksport av fisk etter varegruppe, land, statistikkvariabel og år [Internet]. 2019 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/09283/tableViewLayout1/>.
8. Torrissen O, Olsen RE, Toresen R, Hemre GI, Tacon AGJ, Asche F, et al. Atlantic Salmon (*Salmo salar*): The «Super-Chicken» of the Sea? Reviews in Fisheries Science. 2011;19(3):257-78.
9. Fiskeoppdrett [Internet]. Store norske leksikon. 2019 [cited 21.08.19]. Available from: <https://snl.no/fiskeoppdrett>.
10. Retningslinjer for utsetting av anadrom fisk [Internet]. 2014 [cited 17.03.2020]. Available from: <https://www.miljodirektoratet.no/globalassets/publikasjoner/m186/m186.pdf>.
11. Avl og genetikk [Internet]. [cited 01.04.2020]. Available from: <https://nofima.no/forskningsomrade/avl-og-genetikk/>.
12. Fiskehelsesrapporten 2016 [Internet]. 2016 [cited 01.04.2020]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2017/fiskehelsesrapporten-2016>.
13. Lakselus, generell biologi [Internet]. 2019 [cited 27.08.2019]. Available from: <https://www.hi.no/hi/temasider/arter/lakselus/generell-biologi>.
14. Den Atlantiske laksen [Internet]. [cited 28.08.2019]. Available from: <http://www.klv.no/atlantiskVillaks.php>.
15. Pethon P. Aschehougs store Fiskebok. 3 ed: Aschehoug; 1994 1994. 168-71 p.
16. Status og trusler for villaksen [Internet]. 2016 [cited 01.04.2020]. Available from: https://lakseelver.no/sites/default/files/migrated/eva_thorstad_alta2016.pdf.
17. Laks [Internet]. 2019 [cited 27.08.2019]. Available from: <https://www.hi.no/hi/temasider/arter/laks>.
18. Regnbueørret - *Oncorhynchus mykiss* [Internet]. 2018 [cited 01.10.2019]. Available from: <https://artsdatabanken.no/fremmedarter/2018/N/28>.

19. Problemer med oppdrett av regnbueørret (*Oncorhynchus mykiss*) ved lave temperaturer [Internet]. Norsk Veterinærtidsskrift. 2010 [cited 01.10.2019]. Available from: http://multiconsult.eurest.no/layout/set/print/content/download/6488/72557/file/Fisk_kan_fryse.pdf.
20. Å stenge laksen inne kan gi bedre oppdrett [Internet]. Nofima. 2019 [cited 28.08.2019]. Available from: <https://forskning.no/fisk-nofima-oppdrett/a-stenge-laksen-inne-kan-gi-bedre-oppdrett/1290928>.
21. Analyse av lukka oppdrett av laks- landbasert og sjø: Produksjon, økonomi og risiko [Internet]. NTNU, SINTEF, SNF. 2018 [cited 18.03.2020]. Available from: <http://fisk.no/attachments/article/6572/landbasert-lakseoppdrett-analyse.pdf>.
22. Akvakulturdriftsforskriften [Internet]. 2008 [cited 23.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-06-17-822>.
23. Risikovurdering norsk fiskeoppdrett 2016 [Internet]. 2016 [cited 11.02.2020]. Available from: https://www.hi.no/resources/publikasjoner/risikorapport-norsk-fiskeoppdrett/2016/risikovurdering_2016.pdf.
24. Nytt toppår for oppdrettslaks [Internet]. 2019 [cited 27.02.2020]. Available from: <https://www.ssb.no/jord-skog-jakt-og-fiskeri/artikler-og-publikasjoner/nytt-toppar-for-oppdrettslaks>.
25. Biomassestatistikk etter fylke 2020 [Internet]. 2020 [cited 07.04.2020]. Available from: <https://www.fiskeridir.no/Akvakultur/Tall-og-analyse/Biomassestatistikk/Biomassestatistikk-etter-fylke>.
26. Elvefiske [Internet]. 2020 [cited 27.02.2020]. Available from: <https://www.ssb.no/jord-skog-jakt-og-fiskeri/statistikker/elvefiske>.
27. Dødelighet i oppdrett av laksefisk i Norge [Internet]. Veterinærinstituttet. 2020 [cited 01.04.2020]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2020/fiskehelsesrapporten-2019>.
28. Fiskehelsesrapporten 2019 [Internet]. 2020 [cited 01.04.2020]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2020/fiskehelsesrapporten-2019>.
29. Havstrømmer [Internet]. 2012 [cited 21.09.2019]. Available from: <https://www.barentswatch.no/artikler/Havstrommer1/>.
30. Velferdsindikatorer for oppdrettslaks: Hvordan vurdere og dokumentere fiskevelferd [Internet]. 2018 [cited 02.10.2018]. Available from: <https://nofima.no/wp-content/uploads/2016/06/Velferdsindikatorer-for-oppdrettslaks-2018.pdf>.
31. Hvordan skille oppdrettsfisk fra villfisk [Internet]. [cited 18.03.2020]. Available from: <http://www.ngofa.no/files/Hvordan-skille-villfisk-og-oppdrettsfisk-revidert.pdf>.
32. Fiskehelsesrapporten 2018, Lakselus [Internet]. 2018 [cited 10.09.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2019/fiskehelsesrapporten-2018>.
33. Nå tar forskerne opp kampen mot skottelusa [Internet]. 2019 [cited 30.10.2019]. Available from: <https://fiskeribladet.no/teknisk/nyheter/?artikkel=65624>.
34. Risikorapport norsk fiskeoppdrett [Internet]. 2018 [cited 28.08.2019]. Available from: https://www.hi.no/resources/publikasjoner/risikorapport-norsk-fiskeoppdrett/2018/risikorapport_2018.pdf.
35. TECHNICAL REPORT

- Sea Lice Resistance [Internet]. 2018 [cited 28.08.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/rappporter-og-publikasjoner/rappporter/2019/an-overview-of-emerging-diseases-in-the-salmonid-farming-industry-technical-report>.
36. Utvikling av lakselus ved ulik temperatur og lys [Internet]. 2019 [cited 13.01.20]. Available from: <https://www.hi.no/hi/nettrappporter/rappport-fra-havforskningen-2019-13>.
37. Oppdrett av laks og ørret i lukkede anlegg - forprosjekt [Internet]. 2011 [cited 01.10.2019]. Available from: https://www.sintef.no/globalassets/upload/fiskeri_og_havbruk/internasjonalt_radgivning/lukkede_anlegg_forprosjekt_endelig_med-endret-tabell.pdf.
38. Kostnadsutvikling i lakseoppdrett [Internet]. 2017 [cited 03.04.2020]. Available from: <https://nofima.no/en/publication/1523319/>.
39. Dyrevelferdsloven [Internet]. 2018 [cited 30.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2009-06-19-97>.
40. The major threats to Atlantic salmon in Norway [Internet]. 2017 [cited 27.02.2020]. Available from: <https://academic.oup.com/icesjms/article/74/6/1496/3061737>.
41. Lakselus - årsaker til økte forekomster og mulige konsekvenser på villfisk [Internet]. 1999 [cited 15.09.19]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nou-1999-09/id141590/?ch=17>.
42. Beste praksis for medikamentfrie metoder for lakseluskontroll (MEDFRI) [Internet]. 2017 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://nofima.no/en/publication/1471259/>.
43. En dødelig parasitt [Internet]. [cited 17.03.2020]. Available from: <https://lakseelver.no/nb/news-2015/en-dodelig-parasitt>.
44. Lakselus [Internet]. [cited 27.08.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/sykdom-og-agens/lakselus>.
45. Villaks - kan vi få nye fargestifter? [Internet]. 2019 [cited 01.04.2020]. Available from: <https://lakseelver.no/nb/news-2019/villaks-kan-vi-fa-nye-fargestifter>.
46. About [Internet]. [cited 09.01.20]. Available from: <https://ctrlaqua.no/about/>.
47. merd [Internet]. [cited 18.03.2020]. Available from: <http://kosmos.no/4805/kosmopedia/merd#>.
48. Behandling mot lakselus i oppdrettsanlegg
Farmakologi av antiparasittære midler brukt mot lakselus [Internet]. Statens Legemiddelverk. 2000 [cited 29.08.2019]. Available from: <https://legemiddelverket.no/veterinermedisin/terapi anbefalinger>.
49. Miljøsmål for norsk oppdrettsnæring [Internet]. 1999 [cited 27.02.2020]. Available from: <http://tema.miljodirektoratet.no/no/Publikasjoner/Publikasjoner-fra-DirNat/DN-notat/Miljomal-for-norsk-oppdrettsnaring/>.
50. Impact of hydrogen peroxide on hatching ability of egg strings from salmon lice (*Lepeophtheirus salmonis*) in a field treatment and in a laboratory study with ascending concentrations [Internet]. 2013 [cited 28.09.2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0044848613006455>.
51. Forskrift om endring i forskrift om transport av akvakulturdyr [Internet]. 2017 [cited 03.03.2020]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2017-02-27-273>.
52. Evaluering av primærnæringsinstituttene [Internet]. 2018 [cited 03.03.2020]. Available from: <https://www.forskningsradet.no/siteassets/publikasjoner/1254036554774.pdf>.
53. SPC, Azasure [Internet]. 2013 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/spc-azasure-ground-animal-health-ltd-632424>.

54. TERAPIVEILEDER: Medikamentell behandling mot lakselus [Internet]. 2012 [cited 08.01.20]. Available from: <http://lusedata.no/wp-content/uploads/2012/10/2012-05-31-Terapiveileder.pdf>.
55. ALPHA MAX [Internet]. 2017 [cited 06.09.2018]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/alpha-max-pharmaq-545966>.
56. Betamax vet [Internet]. [cited 18.03.2020]. Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-08506.pdf.
57. Mutations in voltage-gated sodium channels from pyrethroid resistant salmon lice (*L. salmonis*) [Internet]. 2018 [cited 29.08.2019]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ps.5151>.
58. SPC, Nemona [Internet]. 2015 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/spc-nemona-akzo-nobel-632425>.
59. SPC, Paramove [Internet]. 2012 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/spc-paramove-solvay-595323>.
60. Slice vet. [Internet]. 2009 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/slice-vet-msd-animal-health-563986>.
61. Releeze vet. [Internet]. 2014 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/releeze-vet-ewos-as-592872>.
62. Ektobann vet. [Internet]. 2016 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/ektobann-vet-skretting-567611>.
63. Chitin synthesis and degradation in *Lepeophtheirus salmonis*: Molecular characterization and gene expression profile during synthesis of a new exoskeleton [Internet]. 2019 [cited Jan]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30326269>.
64. Defining terms for proactive management of resistance to Bt crops and pesticides [Internet]. 2014 [cited Apr]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772527>.
65. Antibiotikaresistens, antibiotikabruk og virusresistens - veileder for helsepersonell [Internet]. 2019 [cited 15.10.2019]. Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/antibiotikaresistens/>.
66. Resistens [Internet]. 2018 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://snl.no/resistens>.
67. Handlingsplan mot resistens mot legemidler mot lakselus [Internet]. 2017 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/handlingsplan-mot-resistens-mot-legemidler-mot-lakselus/id2547093/>.
68. Resistens hos lakselus 2018 [Internet]. 2018 [cited 21.09.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/overvaking/lakselus-resistens>.
69. Azamethiphos (T3D3794) [Internet]. [cited 17.09.19]. Available from: http://www.t3db.ca/toxins/T3D3794#toxicity_profile.
70. Deltamethrin [Internet]. [cited 17.09.19]. Available from: http://www.t3db.ca/toxins/T3D1035#toxicity_profile.
71. Sikkerhetsdatablad Hydrogenperoksid 50% teknisk stabilisert [Internet]. 2019 [cited 17.09.2019]. Available from: <https://www.carlroth.com/medias/SDB-0034-NO-NO.pdf?context=bWFzdGVyfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0c3wyODY2MTd8YXBwbGljYXRpb24vcGRmfHNIY3VyaXR5RGF0YXNoZWV0cy9oYmUvaGl3Lzg5NzA5MjM3Njk4ODYucGRmfDg3ZWY0ZDcxNjM5Nzc5MjM3ZmYxYTZhOWE0MDY4MDFmNmM2NjQ2Mzk3N2FjYmRlNmU5ODE2NDZiZiU1YTM>.

72. Forskrift om lakselusbekjempelse [Internet]. 2018 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2012-12-05-1140>.
73. Dyrehelsepersonelloven [Internet]. 2015 [cited 30.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-75>.
74. Matloven [Internet]. 2003 [cited 03.10.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-19-124>.
75. Forskrift om bruk av legemidler til dyr [Internet]. 2007 [cited 03.10.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2007-01-16-50>.
76. Forskrift om melding av opplysninger om utleverte og brukte legemidler til dyr [Internet]. 2010 [cited 09.09.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-07-03-971>.
77. Bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon [Internet]. 2016 [cited 06.09.2019]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2016/03/sprakspalten/bruk-av-legemidler-utenfor-godkjent-indikasjon>.
78. Forskrift om legemidler [Internet]. 2019 [cited 30.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>.
79. Generelt om legemiddelovervåking [Internet]. 2016 [cited 30.08.2019]. Available from: <https://legemiddelverket.no/bivirkninger-og-sikkerhet/legemiddelovervaking/generelt-om-legemiddelovervaking>.
80. Omsetnings- og sykdomsforskriften for akvatiske dyr [Internet]. 2019 [cited 17.03.2020]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-06-17-819>.
81. Forskrift om IK-Akvakultur [Internet]. 2004 [cited 23.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2004-03-19-537>.
82. Akvakulturloven [Internet]. 2005 [cited 23.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2005-06-17-79>.
83. Lov om veterinærer og annet dyrehelsepersonell [Internet]. 2015 [cited 30.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-75>.
84. Forskrift om journal for dyrehelsepersonell [Internet]. 2007 [cited 03.10.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2006-02-20-229>.
85. Crowding of Atlantic salmon in net-pen before slaughter [Internet]. 2016 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0044848616304744>.
86. Avlusning av laksefisk med Optilice: Effekt på avlusning og fiskevelferd [Internet]. 2016 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://nofima.no/pub/1408716/>.
87. Mekanisk avlusning med FLS- avlusersystem- dokumentasjon av fiskevelferd og effekt mot lus [Internet]. 2017 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2017/mekanisk-avlusing-dokumentasjon-av-fiskevelferd-og-effekt-mot-lus>.
88. Early-stage sea lice recruits on Atlantic salmon are freshwater sensitive [Internet]. 2016 [cited Oct]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26956953>.
89. Delousing efficiency of farmed ballan wrasse (*Labrus bergylta*) against *Lepeophtheirus salmonis* infecting Atlantic salmon (*Salmo salar*) post-smolts [Internet]. 2014 [cited Aug]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24293262>.
90. Analyse av sykdomsrelatert risiko forbundet med bruk av villfanget og oppdrettet renseskald for kontroll av lakselus [Internet]. 2016 [cited 30.09.2019]. Available from: <https://nofima.no/en/pub/1344828/>.

91. Bruk av renseskisk - muligheter og begrensinger [Internet]. [cited 30.09.2019]. Available from: https://www.imr.no/filarkiv/2016/03/bruk_av_renseskisk_muligheter_og_begrensinger.pdf/nn-no.
92. Velferd hos renseskisk - operative velferdsindikatorer (OVI) - RENSVEL [Internet]. 2019 [cited 30.09.2019]. Available from: <https://ntnuopen.ntnu.no/ntnu-xmllui/handle/11250/2598131?locale-attribute=en>.
93. Bransjeveileder lakselus [Internet]. 2017 [cited 01.10.2019]. Available from: <http://lusedata.no/wp-content/uploads/2012/06/20130705-Veileder-telling-av-lakselus.pdf>.
94. Tiltaksveileder kontroll med lakselus og skottelus [Internet]. 2020 [cited 27.02.2020]. Available from: <http://lusedata.no/wp-content/uploads/2020/01/2120.01.20-Tiltaksveileder-Lakselus-og-skottelus.pdf>.
95. Skirt around a salmon sea cage to reduce infestation of salmon lice resulted in low oxygen levels [Internet]. 2012 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144860912000647?via%3Dihub>.
96. Sea lice infestation levels decrease with deeper 'snorkel' barriers in Atlantic salmon sea-cages [Internet]. 2017 [cited Sep]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28247541>.
97. Nå kommer vaksine mot lakselus [Internet]. 2015 [cited 30.09.2019]. Available from: <https://ilaks.no/na-kommer-vaksine-mot-lakselus/>.
98. Fiskehelse - frisk som en fisk? [Internet]. 2016 [cited 21.10.2019]. Available from: <https://uit.no/Content/552161/cache=20170612103526/5fiskehelse.pdf>.
99. Meld. St. 16 (2014-2015). Punkt 10. Miljøindikatorer [Internet]. 2014-2015 [cited 21.10.2019]. Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/meld.-st.-16-2014-2015/id2401865/sec11>.
100. Produksjonsområdeforskriften [Internet]. 2017 [cited 12.09.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2017-01-16-61>.
101. Sluttrapport etter Mattilsynets tilsynskampanje på legemiddelbruk i oppdrettsnæringen [Internet]. 2018 [cited 05.09.2019]. Available from: https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/fiskehelse/legemidler_til_fisk/legemiddelkampanjen_20152017.31172.
102. Miljøeffekter av lakselusmidler [Internet]. 2018 [cited 09.09.2019]. Available from: <https://www.hi.no/hi/temasider/arter/lakselus/miljoeffekter-av-lakselusmidler>.
103. Risikovurdering ved bruk av lusemidler - hummer i Tysfjord [Internet]. 2016 [cited 09.09.2019]. Available from: <https://einnsyn.kystverket.no/einnsyn/registryentry/ShowDocument?registryEntryId=266559&documentId=481582>.
104. For stor merd eller for mange fisk [Internet]. 2010 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://www.fiskeridir.no/Akvakultur/Dokumenter/Rapporter/For-stor-merd-eller-for-mange-fisk>.
105. Salmon lice--impact on wild salmonids and salmon aquaculture [Internet]. 2013 [cited Mar]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3675643/>.
106. Fiskeoppdrett - en næring i vekst [Internet]. 2019 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://miljostatus.miljodirektoratet.no/tema/hav-og-kyst/fiskeoppdrett/>.
107. Pettersen RC. Oppgaveskrivingens ABC. 2. utgave. Oslo: Universitetsforlaget; 2016. p. 148,9.

108. Forskrift om Reseptregisteret [Internet]. 2003 [cited 24.09.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-10-17-1246>.
109. Forskrift om grossistvirksomhet med legemidler [Internet]. 2019 [cited 03.03.2020]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/1993-12-21-1219>.
110. A pharmaco-epidemiological study of antibacterial treatments and bacterial diseases in Norwegian aquaculture from 2011 to 2016 [Internet]. 2018 [cited 15.10.2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29733026>.
111. Formål med programmet [Internet]. 2017 [cited 06.11.2019]. Available from: <https://www.barentswatch.no/om/malsettinger-og-mandat/>.
112. Nedlasting av fiskehelsesdata [Internet]. 2019 [cited 05.11.19]. Available from: <https://www.barentswatch.no/nedlasting/fishhealth/lice>.
113. The surveillance programme for resistance in salmon lice (*Lepeophtheirus salmonis*) in Norway 2019 [Internet]. 2020 [cited 18.03.2020]. Available from: <https://www.vetinst.no/overvaking/lakselus-resistens>.
114. Fiskehelsesrapporten 2014 [Internet]. 2014 [cited 15.11.2019]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2015/fiskehelsesrapporten-2014>.
115. Matfiskproduksjon av laks, regnbueørret og ørret. [Internet]. 2020 [cited 02.04.2020]. Available from: <https://www.fiskeridirektoratet.no/fiskeridir/Akvakultur/Tall-og-analyse/Akvakulturstatistikk-tidsserier/Laks-regnbueoerret-og-oerret/Matfiskproduksjon>.
116. Vi trenger nye legemidler mot lakselus [Internet]. 2018 [cited 18.02.2020]. Available from: <https://www.kyst.no/article/vi-trenger-nye-legemidler-mot-lakselus/>.
117. Veikart for Havbruksnæringen [Internet]. [cited 22.02.2020]. Available from: https://www.norskindustri.no/siteassets/dokumenter/rapporter-og-brosjyrer/veikart-havbruksnaringen_f41_web.pdf.
118. Den gjennomsnittlige slaktevekten har gått ned med en halv kilo [Internet]. 2017 [cited 25.02.2020]. Available from: <https://ilaks.no/den-gjennomsnittlige-slaktevekten-har-gatt-ned-med-med-en-halv-kilo/>.
119. Eksport av fisk, etter varegruppe, land, statistikkvariabel og år [Internet]. 2019 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://www.ssb.no/statbank/table/09283/tableViewLayout1/>.
120. Medikamentbruk for kontroll av lakselus [Internet]. 2018 [cited 29.08.2019]. Available from: <https://www.fhf.no/prosjekter/prosjektbasen/901463/>.
121. Varmt vann for å fjerne lus gjør vondt for laksen [Internet]. 2020 [cited 19.02.2020]. Available from: <https://forskning.no/fiskehelse-fiskesykdommer-havet/varmt-vann-for-a-fjerne-lus-gjor-vondt-for-laksen/1626007>.
122. Salmon lice treatments and salmon mortality in Norwegian aquaculture: a review [Internet]. 2018 [cited 25.01.2020]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/raq.12299>.
123. Off- label bruk av legemidler [Internet]. 2011 [cited 19.02.2020]. Available from: https://www.legemidlertilbarn.no/kursogkonferanser/Documents/Nettverksseminar/2011/Solstand/Off-label-bruk_Melien.pdf.
124. Salmon Welfare Index Model (SWIM 1.0): a semantic model for overall welfare assessment of caged Atlantic salmon: review of the selected welfare indicators and model presentation [Internet]. 2012 [cited 02.10.2019]. Available from: http://www.velferdsprotokoller.org/uploads/5/4/3/3/5433758/salmon_welfare_index_model_swim_1_0.pdf.

125. Krav om ukentlig rapportering av lusetall [Internet]. 2011 [cited 23.11.2019]. Available from: <https://fisk.no/oppdrett/5279-krav-om-ukentlig-rapportering-av-lusetall>.
126. Lakselusrapport: Sommer og høst 2013 [Internet]. 2013 [cited 18.02.2020]. Available from: https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/fiskehelse/fiske_og_skjellsykdommer/lakselus/mattilsynet_statusrapport_lakselus_oktober_2013pdf.11372/binary/Mattilsynet%20statusrapport%20lakselus%20oktober%202013.pdf.
127. Lakselusrapport: Høsten og året 2014 [Internet]. 2014 [cited 18.02.2020]. Available from: https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/fiskehelse/fiske_og_skjellsykdommer/lakselus/mattilsynets_lakselusrapport_desember_2014.17452/binary/Mattilsynets%20lakselusrapport%20desember%202014.
128. Veileder - forsvarlig forskrivning og bruk av legemidler: Legemiddelbruk i oppdrettsnæringen [Internet]. 2016 [cited 03.10.2019]. Available from: https://www.mattilsynet.no/om_mattilsynet/gjeldende_regelverk/veiledere/veileder_til_fiskehelsepersonell_legemiddelforskrivning.33207/binary/Veileder%20til%20fiskehelsepersonell%20-%20legemiddelforskrivning.
129. Managing aquatic parasites for reduced drug resistance: lessons from the land [Internet]. 2016 [cited 04.03.2020]. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rsif.2016.0830>.
130. Lepeophtheirus salmonis: a persisting challenge for salmon aquaculture [Internet]. 2014 [cited 23.04.2020]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269429846_Lepeophtheirus_salmonis_a_persisting_challenge_for_salmon_aquaculture.
131. Forskrift om lakselusbekjempelse [Internet]. 2012 [cited 21.08.2019]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2012-12-05-1140?q=lakselus>.
132. Strammer inn lusemiddelbruk i oppdrett [Internet]. 2018 [cited 29.01.20]. Available from: <https://www.bt.no/innenriks/i/bKvba5/strammer-inn-lusemiddelbruk-i-oppdrett>.
133. Analyse av den døde hummaren er klare [Internet]. 2016 [cited 29.01.2020]. Available from: <https://www.fiskeridir.no/Akvakultur/Nyheter/2016/0116/Analysane-av-den-doede-hummaren-er-klare>.
134. Lakslusrapport: Høsten 2016 [Internet]. 2016 [cited 29.01.2020]. Available from: https://www.mattilsynet.no/fisk_og_akvakultur/fiskehelse/fiske_og_skjellsykdommer/lakselus/mattilsynets_lakselusrapport_hosten_2016.25274.
135. Extralabel Drug Use and AMDUCA: FAQ [Internet]. [cited 13.01.20]. Available from: <https://www.avma.org/extralabel-drug-use-and-amduca-faq>.
136. Emamektin benzokat mot lakselus - Forbruk og behandlingsstrategier vurdert med tanke på resistens [Internet]. 2018 [cited 23.01.20]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2018/emamektin-benzokat-mot-lakselus-forbruk-og-behandlingsstrategier-vurdert-med-tanke-pa-resistens>.
137. Luseåret 2018: Behandlinger og resistens [Internet]. 2019 [cited 16.01.20]. Available from: https://www.fhf.no/media/2476/3-luseaaret-2018-behandling-og-resistens_kari-olli-helgsen-vi.pdf.
138. Ser endringer i bruken av Slice [Internet]. 2018 [cited 18.02.2020]. Available from: <https://www.kyst.no/article/ser-endringer-i-bruken-av-slice/>.

139. Sea lice exposure to non-lethal levels of emamectin benzoate after treatments: a potential risk factor for drug resistance [Internet]. 2020 [cited 11.03.2020]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-57594-7>.
140. Myndighetene ba om luseeksplosjon [Internet]. 2011 [cited 11.03.2020]. Available from: https://www.nrk.no/tromsogfinnmark/_myndighetene-ba-om-luseeksplosjon-1.7832640.
141. Jordas koordinatsystem [Internet]. 2017 [cited 16.01.20]. Available from: <https://www.om-verden.com/1b-jordas-koordinatsystem/>.
142. How are the salmon lice (*Lepeophtheirus salmonis* Krøyer, 1839) in Atlantic salmon farming affected by different control efforts: A case study of an intensive production area with coordinated production cycles and changing delousing practices in 2013-2018 [Internet]. 2019 [cited 10.09.19]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jfd.13080>.
143. Forskrift om bekjempelse av lakselus i akvakulturanlegg [Internet]. 2012 [cited 05.09.2018]. Available from: <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2012-12-05-1140>.
144. Kunnskaps- og erfaringskartlegging av skottelus [Internet]. 2019 [cited 11.03.2020]. Available from: <https://www.fhf.no/prosjekter/prosjektbasen/901539/>.
145. Use of Antibiotics in Norwegian Aquaculture [Internet]. 2016 [cited 05.03.2020]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2016/use-of-antibiotics-in-norwegian-aquaculture>.

Vedlegg A

2011 Deltamethrin:

I enhet stk er én resept oppført med 1500 stk. Denne fjernes da snitt på andre forskrivninger er 63 stk.

I enhet kilo er én resept oppført med 135 kilo. Denne fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,20 kilo.

I enhet gram er én resept oppført med 1,00E+05 gram. Denne fjernes da snitt på andre forskrivninger er 134,3 gram.

2012 Deltamethrin:

I enhet stk er det kun 2 forskrivninger oppført med totalt 10 000 stk. Disse fjernes da dette gir totalt 100 kilo virkestoff. Muligens skulle enhet vært milliliter, da ville mengden tilsvart 0,1 kilo (10000 ml x 10 mg/ml = 0,1 kilo). Sannsynlig feilregistrering.

2013 Deltamethrin:

I enhet stk er det kun én forskrivning. Den er oppført med 15 000 stk. Den fjernes da den muligens skal være enhet milliliter. Da vil mengden tilsvare 0,15 kilo. Hvis den er oppført som stk vil mengden tilsvare 150 kilo (150 00000 ml x 10 mg/ml = 150 kilo). Sannsynlig feilregistrering.

2014 Deltamethrin:

I enhet gram er en forskrivning oppført med 797402 gram (797,4 kilo). Denne fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,34 kilo. Sannsynlig feilregistrering.

2013 Cypermethrin:

I enhet gram er to forskrivninger oppført med 21 000 og 28 800 gram (totalt 49,8 kilo). Disse fjernes da snittet på andre forskrivninger er 680 gram (0,69 kilo).

2014 Hydrogenperoksid:

I enhet gram er én forskrivning oppført med 1803 gram. Denne fjernes.

2015 Hydrogenperoksid:

Bare én forskrivning oppgitt i milliliter. Denne fjernes.

2014 Teflubenzuron:

Bare to forskrivninger oppført i gram. Disse fjernes.

2016 Teflubenzuron:

Bare én forskrivning i gram. Denne fjernes.

2011 Emamektin:

I enhet kilo er to forskrivninger oppført med hhv 69 500 kilo og 82 200 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,25 kilo.

I enhet gram er ni forskrivninger oppført med totalt 3,65 gram. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,25 kilo.

2013 Emamektin:

I enhet gram er to forskrivninger oppført med hhv 25 kilo og 395 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,27 kilo.

2014 Emamektin:

I enhet kilo er fem forskrivninger oppført fra 21,25 kilo til 127,5 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,46 kilo.

2015 Emamektin:

I enhet kilo er tre forskrivninger oppført fra 108 kilo til 83 000 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,46 kilo.

2016 Emamektin:

I enhet kilo er nitten forskrivninger oppført fra 42,5 kilo til 17 900 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,36 kilo.

I enhet milliliter er én forskrivning med 0.07 milliliter oppført. Denne fjernes.

2017 Emamektin:

I enhet kilo er atten forskrivninger oppført fra 39,5 kilo til 1694,9 kilo. Disse fjernes da snitt på andre forskrivninger er 0,42 kilo.

2011 Azamethifos:

I enhet stk er femtini forskrivninger fra 2 stk til 210 stk oppført. Disse fjernes.

2012 Azamethifos:

I enhet milliliter er elleve forskrivninger oppført fra 6,8 ml til 30 000 ml oppført. Disse fjernes.

2013 Azamethifos:

I enhet milliliter er én forskrivning oppført med 23 000 ml. Denne fjernes.

I enhet stk er én forskrivning oppført med 4,9 stk. Denne fjernes.

2014 Azamethifos:

I enhet kilo er én forskrivning oppført med 220 kilo. Denne fjernes da snitt på andre forskrivninger er 6,59 kilo.

2016 Azamethifos:

I enhet milliliter er én forskrivning oppført med 27 000 ml. Denne fjernes.

2017 Azamethifos:

I enhet milliliter er én forskrivning oppført med 2 000 ml. Denne fjernes.

