

# Vaccination av hund och katt i Sverige

Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS)  
i samarbete med  
Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA)

Juli 2003

SVS:

Agneta Egenvall  
Åke Hedhammar  
Marianne Krönlein  
Lotta Möller

SVA:

Kjell-Olov Grönvik  
Berndt Klingeborn  
Bodil Ström Holst

Sammanställande:  
Lena Englund



STATENS VETERINÄRMEDICINSKA ANSTALT



## INNEHÅLL

<b>PRESENTATION AV DELTAGARNA I UTREDNINGSGRUPPEN</b>	<b>4</b>
<b>BAKGRUND TILL UPPDRAGET</b>	<b>5</b>
<b>TIDIGARE UTREDNINGAR I SVERIGE</b>	<b>5</b>
<b>ANDRA UTREDNINGAR I EUROPA</b>	<b>6</b>
<b>VACCINER I SVERIGE</b>	<b>8</b>
I Sverige registrerade och marknadsförda vacciner	8
Centralt godkända vacciner i EU	9
<b>PROCESSEN FÖR GODKÄNNANDE AV VACCINER</b>	<b>9</b>
<b>VACCINATIONERNAS HISTORIA</b>	<b>9</b>
<b>BETYDELSEN AV VACCINATIONER</b>	<b>10</b>
<b>DEN FÖRÄNDRADE ATTITYDEN TILL VACCIN</b>	<b>11</b>
<b>NUVARANDE PRAXIS VID SVENSKA DJURSJUKHUS OCH KLINIKER</b>	<b>12</b>
<b>IMMUNOLOGISKA MEKANISMER VID VACCINATION</b>	<b>14</b>
Medfödd (naturlig) immunitet	15
Adaptiv (förvärvad) immunitet	16
Immunologiskt minne	17
Perifer tolerans	17
Egenskaper hos vacciner	18
Neonatal immunitet	21
Överföring av maternella antikroppar	22
<b>VACCINATIONSBIVERKNINGAR</b>	<b>23</b>
Systemiska reaktioner	24
Lokala reaktioner	26
<b>UTEBLIVEN EFFEKT EFTER VACCINATION</b>	<b>27</b>
<b>SKÄL ATT IBLAND AVSTÅ FRÅN VACCINATION</b>	<b>28</b>
<b>DJURHÅLLNING SOM PÅVERKAR RISKEN FÖR INFEKTION/SJUKDOM</b>	<b>29</b>

Kennel och katteri	29
Kontakter mellan djur	30
Andelen vaccinerade djur i populationen	30
<b>DURATION AV SKYDDANDE IMMUNITET</b>	<b>31</b>
<b>GRUPPENS SLUTSATSER OCH SYNPUNKTER</b>	<b>34</b>
<b>REDOVISNING PER INFEKTIONSÄMNE - KATT</b>	<b>39</b>
Kattens calicivirus	39
Kattens coronavirus, felin infektiös peritonit (FIP)	40
Kattens herpesvirus/ Kattens rhinotracheitvirus	42
Kattens leukemivirus	43
Kattens parvovirus - kattpest	44
Klamydofila	45
<b>REDOVISNING PER INFEKTIONSÄMNE - HUND</b>	<b>46</b>
Hundens adenovirus typ 1 (CAV-1)	46
Hundens adenovirus typ 2 (CAV-2)	48
Hundens herpesvirus typ 1 (CHV-1)	48
Hundens parainfluensavirus typ 2 (CPiV-2)	49
Hundens parvovirus typ 2 (CPV-2)	51
Hundens valpsjukevirus (CDV)	52
Leptospiros	54
<b>REDOVISNING PER INFEKTIONSÄMNE – BÅDE KATT OCH HUND</b>	<b>56</b>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	56
Dermatofytos (ringorm)	58
<b>VANLIGA FRÅGOR</b>	<b>59</b>
<b>SAMMANFATTNING</b>	<b>63</b>
<b>SUMMARY IN ENGLISH</b>	<b>64</b>
<b>REFERENSER</b>	<b>65</b>

## Presentation av deltagarna i utredningsgruppen

Lena Englund Leg. veterinär, VMD Sammankallande i gruppen	Statsveterinär, avdelningschef Smådjursavdelningen Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) 751 89 Uppsala
Agneta Egenvall Leg. veterinär, VMD, docent i epidemiologi	Forskarassistent Institutionen för idisslarmedicin och epidemiologi Sveriges lantbruksuniversitet Box 7037 750 07 Uppsala
Kjell-Olov Grönvik Docent i immunologi	Laborator, avdelningschef Avdelning för vaccinforskning Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) 751 89 Uppsala
Åke Hedhammar Leg. veterinär, VMD, docent i näringsfysiologi	Professor i smådjursmedicin Institutionen för kirurgi och medicin, smådjur Sveriges lantbruksuniversitet Box 7037 750 07 Uppsala
Bodil Ström Holst Leg. veterinär, VMD	Bitr. statsveterinär Smådjursavdelningen Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) 751 89 Uppsala
Berndt Klingeborn Leg. veterinär, VMD, docent i virologi	Laborator, avdelningschef Avdelning för virologi Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) 751 89 Uppsala
Marianne Krönlein Leg. veterinär med specialistkompetens i hundens o kattens sjukdomar	Klinikveterinär Göteborgs djurklinik AB Backa Bergögata 7 422 46 Hisings-Backa
Lotta (Ann-Charlotte) Möller Leg. veterinär med specialistkompetens i hundens o kattens sjukdomar	Klinikveterinär Djursjukhuset Albano Rinkebyvägen 23 182 36 Danderyd

# Vaccination av hund och katt i Sverige

## Bakgrund till uppdraget

Smådjurssektionen inom Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap (SVS) väckte under hösten 2001 frågan om ett så kallat "initiativärende" angående vaccination av hund och katt. Man beviljades ekonomiskt stöd från Sveriges Veterinärförbund (SVF) för en arbetsgrupp bestående av Agneta Egenvall, Åke Hedhammar, Marianne Krönlein, Marita Asp Tauni och Lena Englund (sammankallande). Marita Asp Tauni avgick ur gruppen av personliga skäl innan gruppen börjat arbeta och Lotta Möller utsågs som ersättare. Arbetsgruppen kompletterades, efter överenskommelse med SVS, av Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) med Berndt Klingeborn, Bodil Ström Holst och Kjell-Olov Grönvik. Arbetsgruppen har haft fem sammanträden vid SVA under 2002-2003.

Motivet till initiativärendet formulerades av Smådjurssektionen:

*"Senaste decenniet har det hänt mycket inom "vaccinbranschen" för hund och katt. Fler vacciner, effektivare vacciner s.k. levande vacciner, dominerar marknaden. Ändå har inga ändringar i vaccinationsfrekvens införts. Man har samma rutiner nu som för 10 år sedan i Sverige. Vid jämförelse med andra länder i Europa samt USA vaccinerar vi i Sverige hundar och katter mycket tätare. Varför är det på det viset? Är våra vacciner "sämre"?? Hur länge finns skyddande antikroppar o.s.v.. Smådjurssektionen anser att det är viktigt att vi tar tag i dessa frågor som berör alla smådjurspraktiker varje dag. Dessutom finns en ökad medvetenhet hos djurägarna som ifrågasätter om det verkligen är nödvändigt med dessa täta vaccinationer.*

*Målsättningen för gruppen är att föreslå en relevant vaccinationspolicy för hund och katt i Sverige, samt för hundar och katter som ska resa i Europa."*

I gruppens uppdrag ingick att:

- 1) gå igenom litteraturen och göra en sammanställning av aktuell kunskap om vaccin till hund och katt;
  - a) verkningsmekanismer.
  - b) vaccinationsrekommendationer i andra länder.
  - c) epidemiologiska grunder för vaccination i Sverige/Europa.
  - d) dokumenterade studier av relevanta vaccinens skyddande effekt och duration.
- 2) Kritiskt granska grunderna för nuvarande svenska rekommendationer, med undantag av de krav som ställs av Jordbruksverket.
- 3) Identifiera eventuella behov av forskning.
- 4) Föreslå en vaccinationspolicy för hund och katt i Sverige samt för svenska hundar och katter som ska resa i Europa.

## Tidigare utredningar i Sverige

Liknande genomgångar har gjorts tidigare vid minst två tillfällen. Resultatet av den näst senaste arbetsgruppens utredning presenterades i Svensk Veterinärtidning (Olson et al., 1987c). Parvovirusinfektion var då det allt överskuggande problemet inom hundhållningen och arbetsgruppen rekommenderade ett vaccinationsschema mot parvovirusinfektion som syftade till att undvika att maternella antikroppar inverkar på resultatet. Man

rekommenderade vaccination, med de då tillgängliga avdödade parvovaccinerna, av valpar vid 7-8v, 12v, 16 v och 20 v ålder, vuxna avelstikar årligen och övriga vuxna hundar vid uppenbar smittrisk. För valpsjuka och HCC rekommenderade gruppen vaccination vid 12 v ålder, vid ett års ålder och därefter vart fjärde år. Baserat på rekommendationer från 1987 års arbetsgrupp ändrades Svenska Kennelklubbens utställningsbestämmelser för revaccination mot valpsjuka/HCC (ökning av maximala tiden från senaste vaccination till fyra år). Avseende parvovirus har vaccination aldrig krävts för utställning, men en rekommendation om vaccination fanns med från det första parvovirusutbrottet i Sverige (1979) fram till år 2000. SVERAK (Svenska Kattklubbars Riksorganisation) har också särskilda vaccinationsregler för kattutställningar. Katt skall, för att få ställas ut, vara grundvaccinerad två gånger mot kattpest och kattsnuva, i enlighet med vaccintillverkarens rekommendationer, tidigast ett år och senast femton dagar före utställningen. Revaccination ska ha utförts tidigast ett år och senast femton dagar före första utställningsdagen.

Rapport från den senaste arbetsgruppen saknas, förutom en presentation av uppdraget och intentionen i samband med Allmänt Veterinärmöte 1991 (Hedhammar, 1991) och en lägesrapport i Svensk Veterinärtidning (Olson et al., 1991a). Arbetet slutfördes inte eftersom läkemedelsindustrin och den övriga arbetsgruppen inte kunde enas om några rekommendationer.

## Andra utredningar i Europa

I samband med att SVS beslutade att inrätta arbetsgruppen presenterade DEFRA (Department for Environment, Food and Rural Affairs) i Storbritannien en omfattande rapport: "Veterinary Products Committee (VPC) Working Group on Feline and Canine Vaccination" (2001). Rapporten hade sammanställts på uppdrag av The Veterinary Products Committee som är en oberoende vetenskaplig kommitté med uppdrag att presentera råd om säkerhet, kvalitet och effektivitet av veterinära läkemedel till beslutande myndighet (Health and Agriculture Ministers). VPC ska också tillse att biverkningsrapporteringen fungerar och beakta resultaten av rapporteringen i sin rådgivning.

Arbetsgruppen hade i uppdrag att gå igenom kända vaccinationsbiverkningar, ge anvisningar för framtida identifiering och analys av vaccinationsbiverkningar och se över befintliga vaccinationsprogram och vaccinationsintervall. DEFRA-rapporten specificerar följande rekommendationer:

- 1) Biverkningsrapporteringen bör stimuleras och kontakten med rapporterande veterinärer moderniseras.
- 2) Prospektiva kohortstudier bör genomföras för att studera effekter av vaccin och annan medicinering.
- 3) Biverkningsrapporteringen bör utökas till fler arter och fler typer av produkter.
- 4) Data ur biverkningsrapporteringen bör göras tillgängligt för analys i samarbete med en bredare forskarkrets, även om detta medför att sekretessfrågor måste lösas.
- 5) Ytterligare forskning krävs för att studera det möjliga sambandet mellan vaccination mot kattens calicivirus och övre luftvägssjukdom hos katt.
- 6) Vaccinassocierade sarkom hos katt är ett allvarligt problem och bör kartläggas tydligare. Aluminiumadjuvans och eventuellt FeLV-vacciner förefaller vara associerade med sarkomen men är troligen inte de enda orsaksfaktorerna.
- 7) Regulatoriska och andra professionella grupper i Storbritannien och övriga Europa bör samarbeta med den amerikanska Vaccine-associated feline sarkoma task force (VAFSTF).

- 8) Produktinformation för kattvaccin avsett för injektion bör innehålla en generell varning som anger att sarkom är en mycket ovanlig, men förekommande, misstänkt biverkning efter vaccination. Denna information bör också ingå i de diskussioner veterinären för med djurägaren om risk och nytta inför en vaccination.
- 9) Biverkningar bör ställas i relation till försäljningssiffror för respektive vaccin (och andra produkter).
- 10) Läkemedelsföretagen bör vara skyldiga att förse myndigheten med styrkta försäljningssiffror för sina produkter.
- 11) Bättre korrelation bör föreligga mellan företagens och myndigheternas biverkningsredovisning.
- 12) Myndigheten bör kräva ytterligare information från företagen om någon produkt avviker från den normala trenden i rapporteringen.
- 13) Läkemedelsföretagen bör i produktinformationen inkludera uppgifter om att de föreslagna boosterintervallen bygger på minimal duration av immunitet och inte maximal och att en risk/nytta bedömning bör göras av veterinären tillsammans med djurägaren för varje individ. Diskussionen bör inkludera risken för smitta, risker associerade med vaccinationen och kända data om duration av immunitet.
- 14) Läkemedelstillverkare och andra organisationen bör uppmanas att samla in uppgifter om sjukdomsincidens och duration av immunitet i populationen. Epidemiologiska studier bör kunna användas för att identifiera riskfaktorer för en sjukdom.
- 15) Läkemedelsföretagen bör uppmanas att tillhandahålla såväl enkelvacciner som multikomponentvacciner för att underlätta en flexibel användning.
- 16) Tillsynsmyndigheten uppmanas att skapa tydlig lagstiftning och riktlinjer för fastställande av maximal duration av immunitet för varje produkt.
- 17) Rapporten bör tillställas berörda europeiska myndigheter.
- 18) Ytterligare forskning kring vaccinassocierade sarkom brådskar.

Efter genomläsning av den brittiska rapporten, som också sammanfattats i en artikel i *The Veterinary Record* (Gaskell et al., 2002), konstaterades att den utgör en mycket bra litteraturgenomgång även för det uppdrag som SVS' arbetsgrupp har. DEFRA-rapportens fokus ligger i enlighet med deras uppdrag på biverkningsrapportering och behöver kompletteras med fakta kring immunologi och data som speglar svenska förhållanden speciellt avseende sjukdomsförekomst och vaccinationer. Gruppen beslöt dock att där så är möjligt utgå från DEFRA-rapportens lägesbeskrivning och referenslista.

Kommittén för veterinärmedicinska produkter (CVMP) inom den europeiska läkemedelsmyndigheten, EMEA (European Agency for the Evaluation of Medical Products), utfärdade i mars 2003 en rekommendation (EMEA/CVMP/205/03-final) till veterinärer rörande vaccination av katt, mot bakgrund av den ökande oron för sarkom som misstänks orsakas av vaccination. Rekommendationerna redovisas på myndighetens websida ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)) och sammanfattas i en artikel i *The Veterinary Record* (Anonym, 2003a). Kommittén påpekar att man saknar data om incidensen av fibrosarkom efter vaccination inom EU och att säkra kausala samband inte har bevisats. Problemen förefaller dock vara kopplade till katt och kommittén påpekar att fenomenet inte ska extrapoleras till andra djur eller människa. Man noterar också att motstridiga resultat om kopplingen mellan fibrosarkom och injicerade substanser har publicerats. Den mest accepterade hypotesen, säger CVMP, är att fibrosarkomen föregås av en kronisk inflammation på injektionsplatsen och att även andra preparat än vacciner skulle kunna initiera processen. De flesta rapporter har hittills rört subkutant administrerade vacciner. Kommittén påpekar emellertid att vaccination fortfarande är det säkraste och mest effektiva sättet att skydda katten mot allvarliga sjukdomar.

Veterinären bör dock tillsammans med djurägaren göra en bedömning av nytta-risk för den individuella katten och upplysa djurägaren om att injektionen kan innebära en förhöjd risk för fibrosarkom. CVMP anser inte att det idag finns underlag för att rekommendera andra administrationsätt eller andra revaccinationsintervall än de som produkten godkänts för. Man uppmanar dock Europas veterinärer, vaccintillverkare och myndigheter att följa forskningen inom området, ha en hög vaksamhet och att se till att alla misstänkta fall verkliga rapporteras till berörd myndighet.

I Norge inleddes under våren 2003 en genomgång av vaccinationsrekommendationer för hund och katt, liknande den som SVS initierat. SVS'/SVAs arbetsgrupp har haft kontakt med den norska gruppen vid ett telefonmöte i maj och det föreföll som om såväl utgångspunkter som grundinställning stämde väl överens mellan de två grupperna. Den norska gruppen hade dock nyligen inlett sitt arbete så slutsatserna kunde inte jämföras.

## Vacciner i Sverige

### I Sverige registrerade och marknadsförda vacciner

(juni 2003)

Infektionsämne	Vaccin	Avdödat	Levande	Företag
<b>KATT</b>				
Leukemivirus	Leucogen vet	X		BIVet
Coronavirus	Primucell FIP vet		X	Orion
Parvovirus+herpesvirus+calicivirus	Felocell CVR vet		X	Orion
	Nobivac Tricat vet		X	Intervet
Parvovirus+herpesvirus+calicivirus +klamydofila	Fevaxyn Pentofel	X		Pharmacia AH
Infektionsämne	Vaccin	Avdödat	Levande	Företag
<b>KATT och HUND</b>				
Rabiesvirus	Nobivac Rabies vet	X		Intervet
	Rabisin vet	X		Veter
Dermatofyter	Insol	X		BIVet
	Dermatophyton			
<b>HUND</b>				
Parvovirus	Nobivac Parvo Live		X	Intervet
	Primodog vet		X	Veter
Parvovirus+parainfluenzavirus	Nobivac PPI vet		X	Intervet
Valpsjukevirus+adenovirus +parvovirus	Nobivac DHP live		X	Intervet
Valpsjukevirus+adenovirus +parvovirus+parainfluenzavirus	Eurican DHPPI <sub>2</sub> vet		X	Veter
	Nobivac DHPPi vet		X	Intervet

I Sverige såldes årligen i medeltal 590 000 doser vaccin till hund och katt under perioden 1997-2001. Siffran grundar sig på kvartalsstatistik från Läkemedelsstatistik AB.



### Centralt godkända vacciner i EU (som ännu inte marknadsförs i Sverige i juni 2003)

Smittämne	Vaccin	Avdödat	Levande	Annat	Företag
<b>KATT</b>					
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Nobivac Bb		X		Intervet
Leukemivirus	Eurifel FeLV		X	Canarypox rekombinant	Merial (Veter)
Parvovirus+herpesvirus+calicivirus +leukemivirus	Eurifel RCPFeLV	FHV+FCV	FPV, FeLVrecomb	Canarypox rekombinant	Merial (Veter)
<b>HUND</b>					
herpesvirus	Eurican Herpes 205			Subenhet	Merial (Veter)

### Processen för godkännande av vacciner

Före frisättning på marknaden genomgår varje komponent i vaccinerna omfattande tester på såväl måldjur som laboratoriedjur avseende effektivitet, såsom immunogenicitet (titer av antigenspecifika antikroppar) och skydd mot sjukdom efter provokation med infektiöst agens (challenge), samt tester avseende oskadlighet av produkten (safety-tests). Dessutom kontrolleras frihet från främmande ämnen såsom t.ex. kontaminerande mikroorganismer mot vilka vaccinet i fråga inte är avsett. Säkra sätt för framställning och testning av vacciner anges, som för alla läkemedel, i monografier publicerade i den europeiska farmakopén och i WHO Guidelines. Vaccinmonografier genomgår för närvarande en omfattande revision där ett viktigt delmål är att kunna nedbringa antalet försöksdjur i tester, och att i högre grad än nu göra relevanta kvalitetstester direkt på det djurslag som vaccinet är avsett för. Redan tidigt framkom exempelvis resultat som visade att levande valpsjukevaccin för hund som hade godkända testresultat på iller inte hade samma prestanda på hund (Rockborn et al., 1964). Ansvarig EU-myndighet är EDQM (European Directorate for the Quality of Medicines) som inrymmer den europeiska farmakopékommissionen. Innan monografier fastställs genomgår de en grundlig granskning i vetenskapliga kommittéer både nationellt och på EU-nivå samt av olika berörda branschorganisationer och tillverkare. Pharmeuropa är det europeiska farmakopéforum som ges ut av EDQM. Monografier för godkända vacciner kan skrivas ut från Läkemedelsverkets webbsida ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)) och från den europeiska motsvarigheten ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).

### Vaccinationernas historia

Fakta till detta avsnitt har hämtats ur boken ”Immunoproylaxse i veterinærmedicinen” av Roar Gudding (2000).

Vaccinationer är en gammal företeelse. Medan de första stora upptäckterna om antibiotika kan dateras till 1900-talets första hälft, så skedde stora framsteg inom vaccinologin redan på 1700-talet. Grunden för vaccinologin kan sägas ha beskrivits ännu tidigare, redan av greken

Thukydid på 400-talet före Kristus, som beskrev att man vanligen inte fick pest två gånger, men om så skedde var det andra angreppet aldrig dödligt.

Det var i slutet av 1700-talet som den brittiske läkaren Edward Jenner noterade att mjölkerskor som blivit infekterade med kokoppor inte blev smittade av smittkoppor. Han ympade vätska från kokoppsblåsor på en åttaårig pojke och försökte sex veckor senare inympa smittkoppor på honom (material från en person med smittkoppor), men pojken blev inte smittad. Dessa resultat publicerades två år senare, 1798, och därefter dröjde det bara tre år innan de första vaccinationsprogrammen mot smittkoppor startade.

Jenners arbeten följdes på 1800-talet upp av den franske kemisten och mikrobiologen Louis Pasteur. Pasteur forskade på hönskolera, orsakad av *Pasteurella multocida*. En bakteriekultur blev kvarglömd på laboratoriebänken några varma sommandagar. Material från bakteriekulturen orsakade sedan inte sjukdom vid inokulation av kycklingar, och dessa kycklingar blev heller inte sjuka när de senare inokulerades med en frisk stam av samma bakterie. Pasteurs viktigaste bidrag inom vaccinforskningen var utvecklingen av ett vaccin mot rabies, framställt av den torkade ryggmärgen från rabiesinfekterade kaniner.

En annan viktig upptäckt vid tiden för förra sekelskiftet var den skyddande effekten av serum från individer som genomgått en infektion. Sådan passiv immunisering, överföring, föredrogs länge före aktiv immunisering, vaccination. Orsaken till detta var framför allt problemen med de första vaccinernas säkerhet. De första vaccinerna var levande försvagade (alternativt smittämnen från andra djurslag), och det var en svår balansgång att försvaga dem så mycket att de fortfarande gav immunitet men utan risk för utveckling av sjukdom. Andra risker är kontamination med andra virus vid tillverkningen, och känslighet för lagring. Detta ledde till att vaccinforskningen från andra världskrigets slut och några decennier framåt koncentrerades på avdödade vacciner. Bruk av de rätta stammarna och av adjuvans var här av vikt, och stora framsteg möjliggjordes på 1950-talet i och med utvecklingen av tekniker för att odla virus i cellkultur.

Levande vacciner har därför länge ansetts vara relativt riskfyllda att använda jämfört med avdödade. Avdödade vacciner är dock inte alltid riskfria. Till exempel spreds mul- och klövsjuka med avdödade vacciner under efterkrigsåren på grund av ofullständig inaktivering av virus. Vissa biverkningar har i högre grad kopplats till avdödade än till levande vaccin, och särskilt till förekomsten av adjuvans. Dessa risker i kombination med ökade kunskaper om den mer genomgripande effekten på immunförsvaret, och därmed potentiellt bättre effekt, som de levande vaccinerna har, har lett till att trenden nu har vänt och utvecklingen av levande vaccin har ökat.

## Betydelsen av vaccinationer

Vaccinationer anses vara ett av de mest kostnadseffektiva sätten att höja hälsolivån. Vaccinationsprogram har dessutom spelat en avgörande roll vid utrotning av en sjukdom, nämligen smittkoppor. Det goda resultatet berodde på att symtomlösa smittbärare av smittkoppor inte förekommer, utan alla som smittades med smittkoppor fick kliniska symtom. Situationen för sjukdomar för vilka det förekommer symtomlösa smittbärare blir mer komplex. Generellt skyddar vacciner mot sjukdom men inte nödvändigtvis mot smitta. Detta medför att för flera sjukdomar kan de vaccinerade djuren vara smittbärare och också föra smittan vidare till andra djur. Det har till och med visats att urskiljning av smittämnen kan bli

längre om djuren är vaccinerade jämfört med om de inte är det (Wills et al., 1987). Trots allt är det så att det vanligen är djur med kliniska symtom som är den främsta smittkällan för andra djur, och vaccinationer leder därigenom till minskad smittspridning.

Det viktigaste syftet vid vaccinationer av katter och hundar är att förbättra djurskyddet. Genom vaccinationer besparas otaliga djur både sjukdom och död liksom kvarstående lidande eller nedsatta kroppsfunktioner efter att den akuta sjukdomen har läkt ut. Betydelsen för att minska risken för sjukdomsspridning till människor (zoonosrisken) ska heller inte underskattas. Vaccination mot rabies är det mest betydelsefulla exemplet.

## Den förändrade attityden till vaccin

Såväl djurägare som veterinärer ansåg tidigare att en onödig vaccination åtminstone inte var skadlig. I takt med att incidensen av de sjukdomar som förebyggs med vaccin har minskat, så har den mediala tyngdpunkten förskjutits från vaccinernas fördelar till de risker som är förknippade med vaccinationer – bevisade såväl som misstänkta. De sjukdomar som man vaccinerar mot ses så sällan, liksom komplikationerna efter genomgången infektion, att de sällsynta vaccinbiverkningar som uppkommer ibland tas som bevis för att vacciner är farliga. Nej till vaccination innebär emellertid i förlängningen ja till sjukdom. Detta sker i en tid då den traditionella läkekonsten och läkemedlen också kritiserats i större utsträckning än tidigare, medan alternativa metoder och naturläkemedel vinner mark. Ett av de senare utbrotten av mässling i Sverige drabbade 1996 ett antroposofiskt centrum där 235 personer insjuknade och 20% fick komplikationer (Fredholm, 2002). Smittskyddsinstitutet informerade den 11 juli 2003 om att utlandsresor med ovaccinerade barn eller vuxna innebär en ökad smittrisk ([www.smittskyddsinstitutet.se](http://www.smittskyddsinstitutet.se)) eftersom antalet mässlingfall inom EU ökat med 40% mellan 2001 och 2002 och man inom EU ser en koppling till sviktande vaccinationstäckning (Eurosurveillance Monthly för juni 2003, [www.eurosurveillance.org](http://www.eurosurveillance.org)). På humansidan har det debatterats livligt om vaccination av barn mot mässling, påssjuka och röda hund (MPR) kan orsaka tarmsjukdom och autism, och en workshop om vaccination och riskkommunikation hölls i USA i oktober 2000. Den rapport som initialt talade för ett samband mellan autism och mässlingvaccin har inte kunnat bekräftas i senare studier (Fredholm, 2002). I den ansedda medicinska tidskriften *The Lancet* har nyligen flera inlägg, bland annat från en av författarna till den initiala studien som startade misstankarna om koppling mellan MPR-vaccination och autism, påtalat vikten av att inte minska populationsskyddet mot de viktiga barnsjukdomarna och att många andra faktorer kring autism måste utredas samt att MPR-vaccin har visats vara säkert för de flesta barn (Anonym, 2002; Walker-Smith, 2002). Infektionsläkare poängterar att det inte går att välja bort både vaccination och sjukdom.

Även på djursidan har de eventuella riskerna med vaccinationer uppmärksammats allt mer. Förekomsten av vaccinassocierade sarkom hos katt, mest kopplat till bruket av avdödade vacciner, har liksom snuva och försämrat allmäntillstånd hos kattungar efter vaccination med levande vaccin lett till ett ökat motstånd mot vaccinationer. Det är lätt att glömma bort hur många djur som insjuknade och dog av infektionssjukdomar som kattpest, valpsjuka, HCC och hundens parvovirus innan vaccinerna började användas. Det är också vanligt att allmänheten drar slutsatsen att sjukdomarna numera är utrotade och inte längre skulle utgöra någon risk för ett ovaccinerat djur. Sammantaget har detta lett till ökade krav på veterinärerna att känna till och förmå förklara smittrisker och nytta med de olika vacciner som finns på marknaden och kunna väga dessa mot de eventuella risker som finns för oönskade effekter av vaccinationen. Förbi är den tid när man vaccinerade för att ett vaccin fanns tillgängligt, och ju

mer desto bättre. I nuläget ses vacciner alltmer som läkemedel bland många andra, vilka administreras när det finns behov. Svårigheten för veterinärer och djurägare ligger i att definiera behovet.

## Nuvarande praxis vid svenska djursjukhus och kliniker

Under februari 2003 skickades en enkät om vaccinationsrutiner ut till de 228 kliniker och djursjukhus som finns registrerade i Svenska Kennelklubbens register över kliniker med röntgenfacilitet för ledröntgen. Trots att endast ett utskick av enkäten gjordes väckte enkäten stort intresse och 156 svar inkom under perioden februari-april 2003, vilket ger en svarsprocent på 68%. De svarande utgjordes av 21 djursjukhus och 134 kliniker samt ett anonymt svar. Enkäten besvarades under en period då vissa vacciner togs från marknaden och för andra vacciner förändrades de rekommenderade vaccinationsintervallen i FassVet, vilket påverkar värdet av svaren. De fritextkommentarer som vissa kolleger bifogade enkätsvaren har uppmärksammats och diskuterats i utredningsgruppen men redovisas inte i rapporten. Nedan görs en summering av det som framkommit av enkäten. Det saknas ofta något svar på varje fråga, även om de flesta svarat på de flesta frågor, därför blir det totala antalet svar på varje fråga inte fullt ut 156.

### *Rutiner för att vaccinera valpar*

Vaccination mot valpsjuka och HCC vid ett tillfälle rekommenderas av 77% (120 st) av de svarande. Den absoluta majoriteten av dessa rekommenderar att vaccinationen görs vid 12 veckors ålder (spridning 10-13 veckor). Två vaccinationer rekommenderades av 20% (31 svarande) och fyra svarande (3%) anger att man rekommenderar vaccination vid 1-2 tillfällen. Rekommenderar man två vaccinationer mot valpsjuka och HCC rekommenderar man oftast att den första vaccinationen ges vid åtta veckors ålder (tidigast vid sju veckors ålder). Den absoluta majoriteten anger att man rekommenderar vaccination mot valpsjuka och HCC till alla valpar.

Vaccination mot parvovirus vid två tillfällen till valpar rekommenderas av 94% (146 st) av de svarande. Majoriteten av dessa (92% av alla) rekommenderar att man börjar vaccinera vid sju-åtta eller åtta veckors ålder och att man sedan ger den andra vaccinationen fyra veckor senare. Den absoluta majoriteten, alla utom en svarande, anger att man rekommenderar vaccination mot parvovirus till alla eller de allra flesta valpar.

På den öppna frågan om man använder något tredje vaccin till valpar nämner 71 svarande (46% av alla) vaccin mot parainfluensa ("kennelhosta"). De två huvudsakliga rutinerna för vaccination mot kennelhosta är antingen två vaccinationer, vid åtta och 12 veckors ålder (29 kliniker, 41% av de svarande) eller en vaccination vid 12 veckors ålder (41 kliniker, 59% av de svarande). En knapp majoritet (51% av de 68 som svarat på frågan) rekommenderar parainfluensavaccin till alla valpar, medan resten rekommenderar vaccinet endast till vissa valpar.

### *Rutiner för vaccinering av vuxna hundar*

Vaccination mot valpsjuka och HCC vid ett års ålder rekommenderas av 99% av de svarande medan en svarande anger 1,5 års ålder. Revaccination bör därefter ske med två års intervall (143 svarande, 92%) eller med fyra års intervall (8 svarande, 5%). Alla som svarat på frågan om vilka hundar detta gäller rekommenderar vaccination mot valpsjuka och HCC till alla eller till de allra flesta hundar.

Vaccination mot parvovirus vid ett års ålder rekommenderas av 98% av de svarande medan en svarande anger 1,5 års ålder och två anger två års ålder. Revaccination rekommenderas därefter ske med ett års intervall (123 svarande, 79%) eller med två års intervall (25 svarande, 16%). Alla utom en som svarat på frågan om vilka hundar detta gäller rekommenderar detta till alla eller de allra flesta hundar.

På den öppna frågan om man använder något ytterligare vaccin till vuxna hundar nämner 46% (72 st) av de 156 svarande vaccin mot parainfluensavirus ("kennelhosta"). Sextioåtta svarande anger att de rekommenderar detta vid ett års ålder. Majoriteten (62 av 68 svarande, 91%) använder ett års intervall, övriga två års intervall. Majoriteten (54% av de 70 svarande) rekommenderar kennelhostevaccin till vissa utsatta hundar, medan återstoden (46% av de svarande) rekommenderar det till alla hundar.

#### *Rutiner för vaccinering av kattungar*

Vaccination mot parvovirus av kattungar vid två tillfällen rekommenderas av 92% (140 st) av de 153 svarande. Majoriteten av dem rekommenderar vaccination vid sju-nio veckors ålder. Sju procent (11 svarande) rekommenderar att man rekommenderar att vaccination mot parvovirus görs endast en gång, medan två svarande (1%) anger att de rekommenderar en-två vaccinationer. Den absoluta majoriteten, alla utom en av 149 svarande, anger att man rekommenderar vaccination mot parvovirus till alla kattungar.

Vaccination mot "kattsnuva" (calicivirus och herpesvirus) av kattungar vid två tillfällen rekommenderas av 97% (148 st) av de 153 svarande. En första vaccination vid sju-nio veckors ålder rekommenderas av 60% (93 st) av alla svarande. Majoriteten (117 av 140 svarande, 84%) anger att man rekommenderar kattsnuvevaccination till alla kattungar. Resten rekommenderar det endast till kattungar som tillåts gå ut eller är särskilt utsatta.

På den öppna frågan om man använder något ytterligare vaccin till kattungar nämner 15 svarande att de vaccinerar mot klamydofila, fyra stycken att de vaccinerar mot coronavirus ("FIP") och fem att de vaccinerar mot leukemivirus.

#### *Rutiner för vaccinering av vuxna katter*

Denna fråga blev tyvärr felställd i enkäten och har därför inte tagits med i sammanställningen.

#### *Användning av vacciner till katt och hund*

I tabellen nedan har alla svar tagits med. Det innebär att även om man indikerat att man bara använder vaccinet ibland eller i undantagsfall så är svaret medräknat. Endast två av dem som besvarade enkäten har avstått från att svara på denna fråga.

Infektionsämne och djurslag	Vaccin	% svarande som använder vaccinet
-----------------------------	--------	----------------------------------

**KATT**

Leukemivirus	Leucogen vet	10
Parvovirus	Felidovac vet*	53
Coronavirus	Primucell FIP vet	12
Parvovirus+herpesvirus+calicivirus	Felocell CVR vet	40
	Nobivac Tricat vet	75
Parvovirus+herpesvirus+calicivirus+klamydofila	Fevaxyn Pentofel	31

**HUND**

Parvovirus	Candur Parvo vet*	73
	Nobivac Parvo Live	73
	Primodog vet	2
Parvovirus+parainfluenzavirus	Nobivac PPi vet	68
Valpsjukevirus+adenovirus+parvovirus	Nobivac DHP live	62
	Candur Trippel vet*	76
Valpsjukevirus+adenovirus+parvovirus+parainfluenzavirus	Eurican DHPPI <sub>2</sub> vet	10
	Nobivac DHPPi vet	86

\*Felidovac vet, Candur Parvo vet och Candur Trippel vet drogs tillbaka av läkemedelsföretaget i stort sett samtidigt med att enkäten skickades ut. Detta faktum bör beaktas då man studerar siffrorna.

*Användning av icke registrerade så kallade "licensvacciner"*

Ett eller flera "licensvacciner" användes av 16% (24 st) av de svarande. De oregistrerade vacciner som användes av dessa kliniker var: Tjugo kliniker använde Fel-O-Vax IV (parvovirus+herpesvirus+calicivirus+klamydofila, avdödat), tre kliniker använde Fel-O-Vax PCT (parvovirus+herpesvirus+calicivirus, avdödat), två kliniker använde Intra-Trac II (*Bordetella bronchiseptica*+ parainfluenzavirus, levande, intranasalt) och en klinik uppgav att de använde Dohycat CHP (parvovirus+herpesvirus+calicivirus, levande).

*Eventuella rutiner för vaccinationspåminnelser*

Hundrätretton svarande (73%) angav att man sänder djurägaren påminnelser om revaccination. Övriga 41 som svarat på frågan (27%) anger att de inte gör det. De allra flesta som skickar påminnelser gör det strax innan det enligt klinikens praxis är dags att revaccinera, men en svarande sade sig skicka påminnelse två gånger per år.

**Immunologiska mekanismer vid vaccination**

Immunsystemet hos ryggradsdjuren försvarar individen mot infektioner och delas traditionellt in i två huvuddelar, den snabba medfödda (naturliga) immuniteten och den mer långsamt utvecklade adaptiva (förvärvade) immuniteten. Naturlig och förvärvad immunitet är dock integrerade biologiska system med ständig kommunikation och möjlighet till samverkan på olika sätt. Därför måste effektiva vacciner aktivera både det naturliga och adaptiva immunsystemet. Adjuvantkomponenten syftar främst till att initiera ett inflammatoriskt svar hos det naturliga immunsystemet, som är nödvändigt för induktion av ett effektivt, specifikt immunsvaret mot antigena mikrobiella determinanter, vaccinantigener, vilket medieras av det adaptiva immunsystemet.

Den stora betydelsen av adaptiv immunitet för att kontrollera infektioner illustreras bäst av konsekvenser vid genetiska immundefekter och av patogener som lyckas undgå eller bryta ned vitala delar av det adaptiva immunsystemet. Den antigenspecifika suppressionen av adaptiva immunsvår är målet för behandling av sjukdomar som innefattar felaktig aktivering av lymfocyter t.ex. vid autoimmuna sjukdomar, emedan kontrollerad, specifik stimulering av detsamma utgör basen för framgångsrik vaccinering. För närvarande diskuteras två huvudmodeller för induktion av immunitet; ”self-non-self”-modellen visavi ”danger”-modellen. I den första modellen behövs igenkänning av främmande molekyler av det naturliga immunsystemets receptorer för att mediera signaler för co-stimulering av adaptiv immunitet medan ”danger” modell betonar igenkänning av endogena molekyler som frisätts p.g.a. vävnadsskada (se nedan).

### **Medfödd (naturlig) immunitet**

Medfödd (naturlig) immunitet tjänar normalt som ett tidigt försvar men saknar förmåga att känna igen vissa patogener, ger inte specifik, skyddande immunitet och saknar immunologiskt minne som förhindrar reinfektioner. Detta system finns hos alla multicellulära organismer och består av fysiska barriärer såsom hud och slemhinnor, av humoral komponenter såsom komplementsystemet och s.k. akutfasproteiner samt av celler såsom makrofager, granulocyter, dendritiska celler (DC) och naturliga killer (NK) celler.

För att känna igen och försvara individen mot olika patogener har det naturliga immunsystemet utvecklat en uppsättning av nedärvda receptormolekyler som i stort sett alla kan uttryckas samtidigt på t.ex. en makrofag. Dessa kallas ”Pattern Recognition Receptors”, PRRs. Hos det naturliga immunsystemets celler kan PRRs känna igen unika konserverade patogenassocierade molekyllära mönster eller strukturer hos bakterier, protozoer, svampar och virus. Många olika PRRs har beskrivits i litteraturen, exempelvis receptorer för lipopolysackarider (LPS), mannos, peptidoglykaner, komplement och s.k. ”scavenger” receptorer som bidrar till att ”städa upp” dött biologiskt material i kroppen.

Engagemang av PRRs initierar det inflammatoriska svar som är nödvändigt för induktion av ett senare specifikt immunsvår medierat av det adaptiva immunsystemet. Hos avdödade vacciner krävs tillsats av adjuvans (se nedanstående tabell) för att inducera ett bra inflammatoriskt svar. Exempel på proinflammatoriska cytokiner är IL-1 (ger feber), IL-6, IL-12 (polariserar adaptiv immunitet mot typ 1, se nedan), IL-18 och TNF-alfa. Freund's kompletta adjuvans t.ex. innehåller inflammationsinducerande substanser i form av muramyldipeptid från mykobakterier och palindroma sekvenser av cytosin och guanin, CpG, från bakteriellt DNA (se nedan). Levande vacciner kräver inte adjuvans eftersom de producerar tillräckligt med endogent adjuvant i form av de patogenassocierade strukturerna hos de replikerande mikroorganismerna i vaccinet.

En intressant grupp av PRRs som nyligen beskrivits är familjen av ”Toll-like receptors”, TLR, som är evolutionärt konserverade och har påvisats hos växter, insekter och djur. Dessa receptorer beskrevs först hos bananflugor och verkar inte binda mikroorganismer direkt men är helt klart inblandade i den signalering hos det naturliga immunsystemets celler som utlöser produktion av antimikrobiella substanser. Det intressanta är att samma receptorer finns både hos lägre och högre organismer och därför tros styra väsentliga delar i den medfödda immuniteten. Hos däggdjur har hittills åtminstone tio olika TLR beskrivits varav TLR 9 är kritisk för att mediera adjuvanseffekten av CpG-sekvenser hos DNA-vacciner. Den bäst studerade TLR är TLR4 som aktiveras av komplexet LPS bundet till PRR CD14.

<b>Exempel på adjuvans. Alla fungerar som antigendepåer och immunstimulatorer och stimulerar framför allt det inflammatoriska svaret</b>	
Aluminiumhydroxid, Al-fosfat (+saponin)	Adsorberar antigen och bildar små aggregat i emulsion
Vatten-i-olja emulsion	Freund's adjuvant, innehåller även avdödade mycobakterier med muramyldipeptid i cellväggen
ISCOM	Burliknande partiklar som bildas vid blandning av fosfatidylkolin, kolesterol, saponin och antigen
Koleratoxin (CT)	Vid lokala immunsvår i mucosa; binder till GM1-receptorer på tarmepitel
Ometylerade CpG-oligodinukleotider (CpG-ODN)	Används i DNA-vacciner
Cytokiner	Fungerar som immunmodulatorer
EMA	Syntetisk pyran copolymer

### **Adaptiv (förvärvad) immunitet**

Adaptiv (förvärvad) immunitet har den för vacciners effekt så viktiga biologiska egenskapen immunologiskt minne. Denna förvärvade immunitet baseras på klonal selektion av en repertoar av lymfocyter med diversifierade antigenspecifika receptorer som kan känna igen alla främmande antigener. B-lymfocyter har immunglobuliner bundna till sin cellyta som receptorer för antigen. Vid aktivering utsöndras immunglobuliner som lösliga antikroppar, som neutraliserar patogener i extracellulära delar av kroppen. T-lymfocyter har receptorer på cellytan, som känner igen peptidfragment från intra- och extracellulära patogener bundna till glykoproteiner på cellytan hos antigenpresenterande celler, APC. Dessa glykoproteiner utgör de starka transplantationsantigenerna kodade av gener i major histocompatibility complex, MHC. Två klasser av MHC-molekyler, klass I och II, transporterar peptider från olika intracellulära delar för att presenteras för distinkta typer av effektor-T-celler; cytotoxiska CD8<sup>+</sup> -celler som dödar infekterade målceller, och CD4<sup>+</sup> Th1- och Th2-celler, som respektive huvudsakligen aktiverar makrofager och B-celler.

Polariseringen av immunsvaret i typ 1 och typ 2 regleras främst av CD4<sup>+</sup> Th1 och Th2, som producerar olika spektra av cytokiner och därmed driver olika typer av immunreaktioner. Th1-celler producerar gammainterferon och IL-2 och stimulerar därmed t.ex. fagocyter och cytotoxiska T-celler, varför Th1-svar främst är cellmedierade, inflammatoriska reaktioner. Th2-celler däremot producerar cytokinerna IL-4, IL-5, IL-10 och IL-13 som stimulerar eosinofiler, mastceller och B-celler och som därmed inducerar reaktioner involverade i allergi, försvar mot parasiter och påskyndar antikroppsproduktionen. Cytokiner fungerar även som switchfaktorer d.v.s. olika cytokiner inducerar B-lymfocyter till att slå om sin antikroppsproduktion till olika klasser (isotyper) och subklasser av IgG. Även CD8<sup>+</sup> T-celler kan producera cytokiner såsom gammainterferon och IL-2 och därmed gynna Th1-typ av immunsvår. Således är T-celler viktiga för både det humoral och det cellmedierade svaret i adaptiv immunitet men har även stor betydelse för den naturliga immuniteten, främst i att förstärka dess effektorfas.



## Immunologiskt minne

Det adaptiva immunsystemets förmåga att inducera ett kvantitativt och kvalitativt bättre immunsvår vid en sekundär exponering för patogenet kallas immunologiskt minne och utgör grunden för att ett aktivt skydd mot infektioner kan grundläggas genom vaccination. Både B- och T-minnesceller är långlivade och kan överleva under månader till år efter det att detekterbart antigen försvunnit (Lau et al., 1994; Manz et al., 1998). Minnes-B-celler har gått igenom affinitetsmognad och isotypswitch vilket gör att de utsöndrar antikroppar med högre affinitet och av andra isotyper såsom IgG, IgA och IgE än vid primärsvaret. Minnes-T-celler uttrycker högre nivåer av adhesionsmolekyler såsom t.ex. integriner som gör att de lättare lokaliseras till olika infektionsställen i kroppen. Många frågor om immunologiskt minne är fortfarande obesvarade t.ex. vilka faktorer som stimulerar lymfocyter till minnesceller, eventuella skillnader i intracellulära signaltransduktionsvägar hos naiva jämfört med minneslymfocyter och hur de senare kan överleva under så lång tid utan uppenbar stimulering av antigen.

## Perifer tolerans

Immunsystemets diskriminering mellan "själv" och "främmande" initieras av antigen vid dess bindning till korresponderande receptor. Eftersom APC, som kan vara makrofager, dendritiska celler eller B-lymfocyter, inte kan skilja mellan "själv" och "främmande" processas och presenteras peptider från kroppsegna proteiner på samma sätt som från främmande proteiner. Huruvida en lymfocyt svarar på ett givet stimulus med proliferation/aktivering eller med induktion av tolerans genom programmerad celledöd (apoptos) eller proliferativ utmattning (anergi) beror på en mängd olika faktorer såsom tidpunkten i dess utveckling vid bindning av antigen, mängd, sammansättning och lokalisering av antigen samt närvaro av s.k. co-stimulatoriska signaler (se nedan).

Det faktum att vissa lymfocyter undgår negativ selektion och att inte alla kroppsegna antigener uttrycks i lymfocytmognadsorganen benmärg (B-celler) och tymus (T-celler) medför att ett signifikant antal autoreaktiva lymfocyter kommer ut i periferin. För att undvika autoimmunitet behövs immunreglerande mekanismer även i perifera vävnader. Ett sätt är att undvika kontakt mellan lymfocyter och deras autoantigen. Detta kallas "klonal ignorans" och uppnås på det sätt som lymfocyter recirkulerar. Naiva T-lymfocyter recirkulerar genom sekundära lymfoida organ men når inte extralymfoida vävnader. Aktiverade eller minnes-T-celler recirkulerar både via lymfoida organ och via andra vävnader. Autoreaktiva, mogna B- och T-lymfocyter kan klonalt deleteras genom apoptos och perifer tolerans uppstår även med funktionell inaktivering av lymfocyter genom induktion av anergi. Tillståndet anergi förklaras ofta med den s.k. tvåsignalsteorin. Lymfocyter binder antigen via sina specifika receptorer som utgör signal 1. Denna signal aktiverar delvis lymfocyten, men för att proliferera och differentiera till en effektorcell behöver lymfocyten en signal 2 tillsammans med signal 1. Signal 2 kan vara interaktion mellan co-stimulatoriska cellytemolekyler såsom för B-celler bindning av CD40 till CD40L på Th-celler och för T celler bindning av CD28 till B7 på makrofager. Andra faktorer bland signal 2 är cytokiner såsom IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 och IL-7. Vid anergi saknas signal 2, eller är ofullständig. Tillståndet anergi är reversibelt och bibehålls endast i närvaro av det specifika antigenet, tolerogenet (Garza et al., 2000). I experiment där toleranta T-celler flyttats till ny individ som saknar tolerogenet återfår dessa T-celler förmågan att svara på antigenstimulus (Schneider & Grönvik, 1998).

## Egenskaper hos vacciner

För att rättfärdiga vaccinering bör sjukdomen som är målet för behandlingen vara tillräckligt allvarlig för djuret.

Egenskaper hos ett optimalt vaccin:

- Skydd mot sjukdom (helst också mot infektion)
- Bra svar hos många individer, s.k. brett populationssvar
- Lång varaktighet hos skydd mot sjukdom (immunologiskt minne)
- Hög grad av säkerhet (ofarligt, frånvaro av skadliga bieffekter)
- Stabilt vid förvaring och under fältförhållanden
- Kostnadseffektivt

### *Skillnader mellan levande och avdödat vaccin*

Det finns viktiga principiella skillnader mellan levande och avdödade vacciner. Vid injicering initieras det primära adaptiva immunsvaret (se ovan) och samtidigt påbörjas en sönderdelning av själva vaccinantigenerna och en rensning ur kroppen av desamma. För avdödat vaccin behövs därför påföljande injiceringar, s.k. boosters, för att inducera det starkare sekundära svaret eller det immunologiska minnet mot vaccinantigenet. Mikroorganismerna hos levande vacciner däremot förökar sig i värdjuret och den effektiva vaccindosen förstärks på detta sätt så att primärsvaret automatiskt övergår i sekundärsvar. Endast en vaccindos behövs alltså för levande vacciner för att inducera fullgod immunitet. Några generella skillnader i effekter hos levande och avdödade/subenhetsvacciner illustreras i nedanstående tabell. Av tabellen kan utläsas att levande eller försvagat (attenuerat) vaccin är mer effektivt men kan medföra en risk för kliniska symtom medan avdödat eller subenhetsvaccin är ofarligt i det avseendet men inte ger fullgott svar.

### **Skillnader mellan avdödade (inkluderande subenhetsvacciner) och levande vacciner**

<b>Effekt</b>	<b>Avdödat vaccin</b>	<b>Levande vaccin</b>
Antikroppsproduktion	+++	+++
CD4 T-celler	+++	+++
CD8 T-celler	-	+++
Immunologiskt minne	kortlivat	månader/år
Alla antigen uttryckta	ovanligt	vanligt
Korsreaktivitet	+	+++
Risk för kliniska symtom	-	+

### *Kombinerade vacciner*

Att förutsäga effekterna av de ingående antigena komponenterna i ett kombinationsvaccin är inte alltid lätt. För att förstå detta måste man komma ihåg att immunsvaret normalt reglerar sig självt för att ge en optimal effekt utan skadliga "överreaktioner". Sådan immunreglering medieras genom cellulära och molekyllära mekanismer såsom apoptos (programmerad celldöd hos effektorlymfocyter), olika klasser av antikroppars förmåga att positivt och negativt påverka produktionen av andra antikroppsklasser (feedback-reglering) och genom själva polariseringen av immunsvaret i typ 1 (TH1)- och typ 2 (TH2)-svar (se "adaptiv eller förvärvad immunitet"). TH1- och TH2-svar kan reglera varandra inbördes där TH1-cytokinet gammainterferon inhiberar utveckling av TH2-svar och TH2-producerat IL-10 inhiberar utveckling av TH1-immunitet. Vi har fortfarande ofullständig kunskap om immunreglering

och om de faktorer som gynnar utveckling av olika typer av immunitet. Därför är det svårt att teoretiskt förutsäga effektiviteten hos kombinationsvacciner varför utveckling av sådana vacciner kräver utförliga tillämpade studier hos laboratoriedjur under fältbetingelser. Av samma skäl som ovan kan även resultatet av samtidig injicering med flera olika monovalenta vacciner vara svårt att helt förutsäga. Testade multikomponentvacciner är oftast bättre kontrollerade än en kombination av flera samtidiga vaccinationer med vacciner från olika tillverkare. Vid en opublicerad utvärdering av rabiesvaccinationer av hund i Sverige visade det sig emellertid att färre hundar uppnådde en godkänd titer mot rabies (0,5 IE/ml) efter vaccination med ett registrerat bivalent vaccin mot rabies och leptospiros jämfört med hundar som fått enkelvaccin mot rabies med eller utan samtidigt enkelvaccin mot leptospiros (Klingeborn, opublicerade undersökningar). Två kombinationsvacciner som marknadsfördes i USA och som enligt deklARATIONEN innehöll samma antigen (levande parvo, valpsjuka, CAV-2, och parainfluensavirus samt avdödat leptospira-bakterin), men som var tillverkade av olika företag, visades dock ge olika gott skydd mot parvovirus vid vaccination av valpar (McCaw et al., 1997). Vid en förnyad undersökning i USA jämfördes det sämre av de två vaccinerna mot ett annat vaccinfabrikat med samma komponenter. Även då sågs skillnader avseende skyddande antikroppar mot parvovirus, medan skyddet mot valpsjukekomponenten var likadant för båda fabrikaten (Coyne, 2000).

#### *Rekombinantvacciner*

Vid konstruktion av nya generationer av vacciner strävar man efter att göra levande vacciner som är riskfria för patienten. Häri inryms olika strategier för framställning av rekombinanta vacciner genom att introducera gener som kodar för mikrobiella vaccinantigener i vektorer som utgörs av apatogena virus eller bakterier med begränsad förmåga till replikering, exempelvis canary poxvirus, hundadenovirus, attenuerad *Salmonella* Typhimurium (G30) och *Shigella* (människa) och infektera patienten med dessa. Vektorn förökas i kroppen och patienten bildar då antikroppar även mot de introducerade mikrobiella vaccinantigenerna som också uppföras vid vektorns förökning. Exempel på virusvektorvaccin för djur är ett rekombinant vaccinia-rabiesvaccin med glykoprotein från rabiesvirus som vaccinantigen (Blancou et al., 1986), ett valpsjukevaccin i en CAV-2-vektor utvecklad ur en attenuerad vaccinstam (Fischer et al., 2002) samt canary pox-FeLV vaccin för katt.

#### *DNA-vacciner*

År 1984 visade Dubensky och medarbetare, och år 1990 Wolff och medarbetare, att administrering av plasmid-DNA till möss resulterade i uttryck (produktion) av proteiner kodade av plasmiderna. Sedan dess har DNA-vacciner mot hepatit B, HIV och malaria utvecklats från teori till kliniska försök på människor, och olika försöksvacciner i DNA-form har även testats på djur (Gurunathan et al., 2000; Hanlon et al., 2001; Babiuk, 2002).

Några av fördelarna med DNA-baserade vacciner är möjligheten att inducera både humoral och cellmedierade immunsvaret utan de risker som finns med levande helorganism-vacciner såsom förändring (reversion) till en mer virulent form. Dessutom kan DNA-vacciner tillverkas, distribueras och förvaras till en relativt låg kostnad.

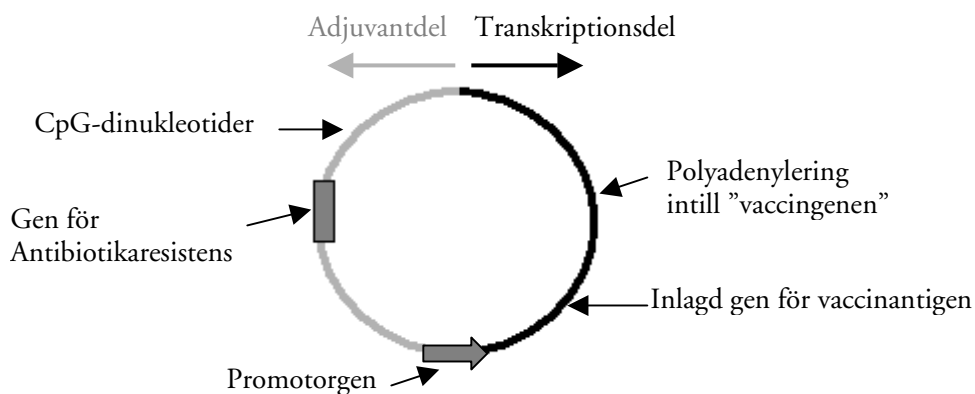
En DNA-vektor för vaccinering kan delas in i två huvudkomponenter:

- en transkriptionsdel som kodar för vaccinantigen(er)
- en adjuvantdel på annat ställe i plasmiden som innehåller ometylerade CpG-dinukleotider (CpG-ODN)

Adjuvansdelen är nödvändig för att sätta igång den inflammatoriska reaktion som krävs för att få ett optimalt immunsvaret av vaccinet. Ometylerade CpG-element finns med viss frekvens i t.ex. bakterie-DNA men förekommer mycket sparsamt hos ryggradsdjur och då mest i

metylerad form. Två andra nödvändiga element är en stark promotor (t.ex. cytomegalovirus) och en region för polyadenylering vid 3'-delen av "insert" (gen-inlägg i plasmid-DNA) för stabilitet och korrekt translation av mRNA (Figur 1). Dessutom kan man bygga in gener som kodar för flera olika antigener (multikomponentvacciner), gener som kodar för selektiva markörer (för att differentiera mellan immunsvaret inducerat av vaccinet och naturlig smitta), samt gener för cytokiner för att förstärka både det inflammatoriska och antigenspecifika svaret mot vaccinet (Hanlon et al., 2001).

Den biologiska processen som möjliggör cellulärt upptag hos APC av DNA med påföljande intracellulär transport till cellens kärna är inte helt kartlagd. Troligen sker upptag av CpG-ODN genom receptormedierad endocytos efter bindning till "scavengerreceptorer". TLR9 finns i endosomer där interaktion med CpG-DNA aktiverar intracellulära signaltransduktionsvägar inblandade i aktivering av cytokingener (Hemmi et al., 2000; Bauer & Wagner, 2002).



**Figur 1. De olika genelementen hos ett enkelt DNA-vaccin.** Genen för antibiotikaresistens gör det möjligt att selektera fram de bakterier som producerar DNA-plasmiden vid vaccintillverkningen och har enbart betydelse vid vaccintillverkningen. Den ljusgrå, vänstra delen av cirkeln representerar den del av plasmiden som behövs för upptag i kroppens celler och initiering av det inflammatoriska svaret (CpG) och en promotor för initiering och förstärkning av transkriptionen av vaccinantigen. Den högra, svarta delen av ringen representerar de gener som kodar för de vaccinantigen(er) som ska bildas och gener som säkerställer en stabil och korrekt omvandling av sådana till proteiner (Poly A). Man kan också lägga in gener som kodar för selektiva markörer så att man kan skilja immunsvaret inducerat av vaccinet från sådant som orsakats av naturlig smitta.

### *Subenhetsvaccin*

En speciell grupp bland de icke-levande vaccinererna är subenhetsvaccinerna med antigena komponenter som utgörs av väldefinierade renade proteiner eller peptider, som är delar av proteiner. Bakteriella toxiner inaktiveras till ofarliga toxoider genom kemisk behandling utan förlust av immunogenicitet, och sådana toxoider inducerar kraftiga antikroppssvar. Vacciner komponerade av bakteriella polysackarider är effektiva för högriskindivider men de inducerar endast kortlivat skydd eftersom polysackarider är ineffektiva att inducera minneslymfocyter.

Exempel på subenhetsvaccin för djur är vaccin mot herpesvirusinfektion hos hund som utgörs av renat CHV-1 glykoprotein.

Tidiga försök att utveckla vacciner bestående av syntetiska antigen baserades på syntes av linjära och grenade polymerer av ca 10 aminosyror längd härledda från kända aminosyrasekvenser hos mikrobiella antigener. Sådana peptider är svagt immunogena och måste kemiskt bindas till större proteiner (s.k. haptent-carrierkonjugat) för att inducera antikroppssvar.

Det finns dock intressanta utvecklingsmöjligheter för peptidvacciner. Genom att testa överlappande peptider och genom mutationsanalys är det möjligt att identifiera epitoper som känns igen av olika kloner av B- och T-celler eller som binder till MHC-molekyler för presentation för MHC-restriktiva T-lymfocyter. Empiriska undersökningar av peptider med enstaka eller multipla aminosyrasubstitutioner har lett till konstruktion av antigener med ökad bindning till MHC-molekyler eller ökad kapacitet att aktivera T-celler. Hittills har sådana studier mest gjorts hos inavlade möss. Eftersom T-lymfocyters igenkänning av antigen beror av MHC-molekylernas polymorfism är det sannolikt mycket svårare att skraddarsy peptider som är starkt immunogena för många individer i icke inavlade populationer av djur. Dessutom innebär den stora graden av variabilitet hos RNA-virus ett problem vid konstruktionen av peptidvacciner (Sobrin et al., 1999). Intressanta försök har gjorts med att konstruera parvovirusliknande partiklar som uttrycker främmande polypeptider i vissa positioner som möjliggör storskalig produktion av främmande peptider och en ökad cellmedierad immunitet (Casal et al., 1999). Ytterligare forskning behövs inom området men det finns en spännande potential att konstruera individanpassade effektiva peptidvacciner (jämför med individanpassade läkemedel).

### **Neonatal immunitet**

Ett angeläget forsknings- och utvecklingsområde är utveckling av effektiva och ofarliga vacciner för nyfödda och unga djur, inte minst mot bakgrunden av att kunna minska användning av antibiotika med åtföljande resistensproblematik.

Vid interaktion med antigen är immunsystemets utvecklingsstadium en viktig faktor som påverkar induktionen av immunologisk tolerans. Tidigare postulerades att fetala lymfocyter alltid genomgick klonal deletion eller inhiberades vid antigenstimulering emedan postnatale celler svarade med aktivering och proliferation. Denna teori har modifierats genom åren eftersom det visats att infektiösa agens såsom virus snarare inducerar immunitet än tolerans även tidigt i livet och att det dessutom är möjligt att inducera tolerans hos vuxna. Trots att nyfödda kan generera adaptiva immunsvår kvarstår faktum att de lättare blir immunologiskt toleranta. Den intressanta frågan, inte minst ur ett vaccinationsperspektiv, är vilka faktorer som kontrollerar balansen mellan immunitet och tolerans under ontogenin (Marshall-Clarke et al., 2000). Studier på hund har visat att en dag gamla valpar utvecklar ett fullt normalt immunförsvar efter vaccination med såväl avdödat rabiesvaccin som levande parvovirusvaccin under förutsättning att maternell immunitet mot dessa smittämnen saknas (Chappuis, 1998).

#### *Distinkta egenskaper hos lymfocyter från nyfödda*

Neonatala B- och T-celler skiljer sig fenotypiskt och funktionellt från vuxnas. Ligering av antigenbindande receptorn hos mogna B-celler från vuxna inducerar aktivering och proliferation medan det hos neonatala B-celler vanligen ger en negativ signal som inhiberar ytterligare svar (Wechsler-Reya & Monroe, 1996). B-celler i mjälte hos neonatala möss har

lägre förmåga att uppreglera MHC klass II vid ligering av dess antigenreceptor (Tasker & Marshall-Clarke, 1997) vilket medför färre MHC-peptidkomplex som kan binda till T-celler och därmed ger lägre signalstyrka. För svag signal genom T-cellens antigenreceptor ger ingen uppreglering av CD40L-uttryck och följaktligen ingen produktiv T-B-cell samverkan. Dessutom uppvisar neonatala T-celler ineffektivt uttryck av CD40L även vid aktivering och neonatala B-lymfocytens lägre uttryck av B7-molekyler medför lägre grad av costimulering till T-celler via dess CD28 på cellytan (Marshall-Clarke et al., 2000). Studier av neonatala T-celler visar att de inte saknar Th-funktion, men att de har större behov av costimulatoriska signaler och att tätheten på cellytan av uttryckta antigenbindande TCR-molekyler är lägre än hos T-celler från vuxna (Adkins, 1999).

### *Mikromiljö*

Den omgivning där B- och T-celler binder sitt antigen är av betydelse för immunsvaret och även relativt mogna B-celler är benägna till negativ signalering om de kommer från en neonatal miljö (Norvell & Monroe, 1996). Bristen på optimal mikromiljö för B- och T-cellssamverkan förklarar till en del låga neonatala immunsvaret mot T-cellsberoende antigener. Mjälten är ett viktigt organ för hematopoesen hos nyfödda. Under denna period är antalet MHC klass II-uttryckande makrofager och dendritiska celler mycket få i detta organ vilket medför att B-celler är huvudsakliga APC. Samtidigt är B-cellsfolliklar och germinalcentra i sekundära lymfoida organ dåligt utvecklade (Fu & Chaplin, 1999). Nyfödda genererar oftast Th2-typ av immunsvaret som kan bero på omogna dendritiska celler och B-celler och därmed skillnader i hantering av antigen jämfört med hos vuxna (Marshall-Clarke et al., 2000) men många studier har visat att nyfödda kan initiera både Th1- och Th2-svar beroende på antigenet och typ av adjuvant som används (Forsthuber et al., 1996; Sarzotti et al., 1996; Martinez et al., 1997).

### **Överföring av maternella antikroppar**

Hos de flesta däggdjur ger maternella antikroppar överförda till avkomman ett partiellt skydd mot patogener innan det endogena immunsystemet är fullt utvecklat. Samtidigt kan maternella antikroppar förhindra effektiv vaccinering av nyfödda genom blockering av vaccinantigenet. Förutom att ge passivt skydd finns flera studier som visar att maternella antikroppar också stimulerar utvecklingen av B-lymfocyter och bidrar till att skapa B-cellsrepertoaren och antikroppssvar hos avkomman (Delassus et al., 1997; Malanchere et al., 1997). Maternellt IgG transporteras till den nyföddes cirkulation med hjälp av speciella receptorer hos tarmepitelet, FcRn, som binder till IgGs Fc-domän. FcRn består av en heterodimer av  $\beta$ 2-mikroglobulinkedjan (finns också hos MHC klass I) och en tung kedja som liknar alfa-kedjan i MHC klass I-molekylen. FcRn binder IgG vid mjölkens pH i tarmen (pH 6.0-6.5) och frisätter immunoglobulinet i blodet vid pH 7,5. Denna Fc-receptor är viktig även senare i livet för IgG-homeostasen genom att förhindra nedbrytning av IgG (Ghetie et al., 1996; Israel et al., 1996; Simister et al., 1997). Kolostrum och mjölk innehåller även makrofager och lymfocyter (Arvola et al., 2000; Zhou et al., 2000) men betydelsen av dessa för avkomman är inte klarlagd. Upptaget av antikroppar från kolostrum kan variera inom en kull valpar eller kattungar.

Hos katt överförs endast mycket små mängder immunoglobuliner via placentan (Yamada et al., 1991; Casal et al., 1996). De nyfödda kattungarna kan däremot under de första 12 timmarna ta upp IgG via tarmen, medan inget upptag av IgG har setts efter 16 timmar (Casal et al., 1996). Mängden immunoglobuliner är endast marginellt högre i kolostrum än i mjölk

(Casal et al., 1996), varför mjölk från en annan lakterande katt kan användas som substitut om colostrum av någon anledning inte finns att tillgå. Mängden maternella antikroppar hos kattungen är högst de första dygnen efter födseln, och börjar sjunka redan från dag tre (Yamada et al., 1991). Halveringstiden för maternella antikroppar är kortare än för antikroppar som kattungen själv producerar, och ligger på drygt fyra dygn för IgG och ca två dygn för IgA (Yamada et al., 1991; Casal et al., 1996). Halten maternella antikroppar är som lägst efter 3-4 veckor, och detta är därför en period då ungarna är mycket känsliga för infektioner, fram till dess deras egen antikroppsproduktion kommer igång efter ca sex veckor (Yamada et al., 1991; Casal et al., 1996). Durationen av maternell immunitet har visats vara direkt proportionell mot nivån på honans antikroppshalt (Scott et al., 1970). Andelen kattungar till immuna honor som var känsliga för felint parvovirus var 10-30% vecka åtta till nio och steg till 100% från vecka 12 (Scott et al., 1970).

Hos hund, som liksom katt har en endotheliochorial placenta, överförs också maternella antikroppar övervägande via kolostrum (Pollock & Carmichael, 1982b; Chappuis, 1998) men överföringen via placentan kan vara tillräcklig för att skydda valpen mot valpsjuka under neonatalperioden, förutsatt att tiken haft höga IgG-titrar före valpningen (Krakowka et al., 1978). Mängden maternella antikroppar hos valpen är högst ca två dygn efter födseln och sjunker därefter (Chappuis, 1998). Hos valpar av storvuxna, snabbväxande raser anses mängden maternella antikroppar minska snabbare än hos valpar av små raser (Chappuis, 1995; Chappuis, 1998). Maternella antikroppar mot valpsjukevirus har vanligen sjunkit till obetydlig nivå vid 10-12 veckors ålder medan maternella antikroppar mot parvovirus ibland kan kvarstå upp till 15 veckor (Chappuis, 1998). Den faktiska antikropps-nivån hos valpen har således större betydelse för skydd mot sjukdom och interferens med vaccination än valpens ålder. Det finns en klar korrelation mellan tikens antikropps-nivå och tiden som valparna har kvarstående maternella antikroppar. Vid vaccination av valpar med levande vaccin mot parvovirus svarade bara hälften av valparna på vaccinet om de hade titrar (HA) på 1:20 eller mer vid vaccinationstillfället, men först vid titrar på 1:64 – 1:80 var valparna skyddade mot infektion (Chappuis, 1998). Detta immunologiska ”fönster” i valpens liv varar i två till fem veckor och är grunden till att det är så svårt att skydda valpar mot parvovirusinfektion i en endemisk situation (Chappuis, 1998).

## Vaccinationsbiverkningar

Biverkningsrisken för ett vaccin måste ställas i relation till risken att bli sjuk som ovaccinerad. Antalet faktiska biverkningar kan vanligtvis antas vara större än de som observeras, vilka i sin tur kan antas vara fler än de som faktiskt rapporteras (Siev, 1999). I biverkningsrapporteringen finns många inbyggda felkällor. Den mänskliga faktorn, nya produkter som veterinären inte använt förr, rykten bland djurägare och bland veterinärer liksom vad som anses vara väntade respektive oväntade biverkningar påverkar absolut rapporteringen. Uppföljningen av de misstänkta biverkningar som rapporteras är ofta svår och någon säker koppling till det aktuella vaccinet kan inte alltid göras. Den årliga incidensen av rapporterade biverkningar i Storbritannien 1995-1999 per 10.000 sålda vaccindoser var högre för kattvaccin (0,61/10.000) än för hundvaccin (0,21/10.000) (DEFRA-rapporten). Siffror från Australien talar om 0,2-0,4 biverkningsrapporter per 10.000 sålda doser vaccin (Brooks, 1991). Motsvarande siffror från Sverige för år 2000 var 67 rapporterade vaccinbiverkningar (Tjalve, 2002) per 568.800 försålda vaccindoser vilket motsvarar 1,18/10.000. Det är vanligt att biverkningarna ställs i relation till antalet försålda doser vaccin, även när det gäller enskilda vacciner. Enligt Siev (1999) är detta inte korrekt, eftersom alla vaccinationer inte

övervakas. För enskilda vaccinmärken blir osäkerheten ännu större eftersom intresset för att rapportera biverkningar är olika hos olika veterinärer. Om sedan dessa veterinärer använder olika vaccinfabrikat – hur påverkas då biverkningsrapporteringen?

## **Systemiska reaktioner**

### *Icke-specifika systemiska reaktioner*

Efter ett vaccinationstillfälle iaktas inte sällan symtom som feber, trötthet och aptitförlust. Symtomen noteras några timmar efter injektionen och kan kvarstå upp till 24-36 timmar (Starr, 1993; Povey & Carman, 1997). Orsakerna kan vara virusreplikering när ett levande modifierat vaccin används, endotoxiner, reaktion på adjuvans eller ett svar från immunsystemet (Martinod, 1997; Povey & Carman, 1997). Symtomen är ofta milda och snabbt övergående, i enstaka fall blir reaktionen kraftigare och understödjande behandling kan behövas. Reaktionen kan ofta betraktas som normal, då man vid en vaccination förväntar sig att immunsystemet skall ”svara” på något sätt (Povey & Carman, 1997; Roth, 1999). I en undersökning sågs reaktionen oftare då flera vacciner gavs samtidigt samt då djuren var över ett år (Starr, 1993).

### *Överkänslighetsreaktion typ 1 (anafylaxi)*

Reaktionen är snabb och IgE medierad och sker när antikropp bunden till en mastcell eller basofils yta fäster till ett antigen. Cellen degranulerar och frisätter bland annat vasoaktiva aminer såsom histamin, och initierar bildning av inflammatoriska mediatorer och cytokiner (Brooks, 1991; Roth, 1999; Tizard, 2000b). De kliniska symtomen varierar med djurslag, men generellt anges att reaktioner som uppstår mer än tre timmar efter vaccination inte beror på typ 1 överkänslighet (Tizard, 2000a). I amerikansk litteratur rapporteras hudsymtom, främst urtikaria, vara den vanligaste reaktionen hos hund. Därefter följer kräkningar och diarré samt andningssvårigheter. Hos katt rapporteras istället kräkningar, med eller utan diarré, vara den vanligaste typ 1 reaktionen. Därefter följer andningssvårigheter samt symtom från huden. Symtomen kan kvarstå 24-48 timmar varför observation och upprepad behandling med kortison, antihistamin och noradrenalin kan behövas (Meyer, 2001).

### *Överkänslighetsreaktion typ 2 (cytotoxisk)*

Antigen som fäster på celler (ofta röda blodkroppar) medför att cellerna upplevs som främmande och stimulerar immunförsvaret som aktiverar komplement och förstör de förändrade cellerna (Tizard, 2000c; Povey & Carman, 1997). Det är denna reaktion som kan orsaka hemolys vid blodtransfusion om det främmande blodets röda blodkroppar inte har en blodgrupp som stämmer överens med mottagarens (Tizard, 2000c). Reaktionen är ovanlig som vaccinationsbiverkning (Tizard, 2000a) men kan eventuellt förklara en övergående trombocytopeni vilket setts i studier där man vaccinerat med levande valpsjukevaccin (Povey & Carman, 1997).

### *Överkänslighetsreaktion typ 3 (immunkomplexmedierad)*

Immunkomplex av vaccinantigen-antikropp bildas och kaskadsystemen aktiveras (Tizard, 2000d). När komplementaktiverande immunkomplex deponeras i vävnader orsakas lokal inflammation och vävnadsdestruktion (Tizard, 2000d). Reaktionen kan bland annat leda till den uveit och corneaödem (blue eye) som sågs vid HCC eller efter vaccination med levande CAV-1 virus (Curtis & Barnett, 1983; Tizard, 2000d). Reaktionen ses inte längre som vaccinbiverkning eftersom tillverkarna använder adenovirus-2 istället för adenovirus-1 i sin tillverkning av levande vacciner.



### *Autoimmunitet*

Fall av immunmedierad hemolytisk anemi, med start i anslutning till vaccination, har rapporterats (Duval & Giger, 1996).

### *Immunosuppression*

Det är inte fastställt huruvida vaccination kan orsaka en kliniskt relevant immunosuppression (Roth, 1999). Vissa författare anger att såväl antalet lymfocyter som deras aktivitet minskar efter vaccination hos hund (Phillips et al., 1989) medan andra menar att så ej är fallet (McMillen et al., 1995; Hogenesch et al., 1999).

### *Vaccinvirulens*

Då levande modifierade vacciner används kan kvarstående virulens finnas och ge upphov till biverkningar (Brooks, 1991; Povey & Carman, 1997). Som exempel nämns friska katter som vaccinerats med modifierat levande vaccin mot herpesvirus och calicivirus och 4-9 dagar efter vaccination börjat nysa och får näsflöde (Starr 1993; Povey & Carman, 1997). Samma förklaring ges då katter som vaccinerats med modifierat levande calicivirus utvecklar polyartrit, på samma sätt som vissa katter som blivit naturligt infekterade (Bennet et al., 1989; Dawson et al., 1993a). Hos katter vaccinerade med ett levande modifierat vaccin som innehöll bland annat *Chlamydia psittaci* sågs 7-21 dagar efter vaccinationen feber, anorexi och trötthet (Starr, 1993).

Levande vaccin skall inte ge allvarliga kliniska symtom hos ett vuxet djur men kan orsaka allvarliga problem hos en nyfödd eller yngre individ då de utsätts för virus genom vaccination, eller via spridning från en annan nyligen vaccinerad individ. Kliniska symtom efter vaccination med levande vaccin kan bland annat bero på att vaccinet varit bristfälligt attenuerat eller att det vaccinerade djuret har nedsatt immunförsvar. En tillverkningsomgång av levande, attenuerat valpsjukevaccin orsakade encephalit hos ett tjugotal friska valpar som vaccinerats vid 12-14 veckors ålder i början av åttiotalet (Cornwell et al., 1988). Valpsjukevaccin har också angivits som orsak till encephalit hos en kull valpar till en tik som vaccinerades när valparna var tre dagar gamla. Smittan misstänktes ha överförts till valparna genom att vaccin läckt ut på injektionsplatsen, och överförts till valparna via slickningar, eller möjligen via mjölken (McCandlish et al., 1992). Gemensamt för de beskrivna vaccingenomslagen var att de sjuka valparna inte föreföll ha varit smittförande för andra hundar. Det har senare visat sig att den valpsjukevirusstam som användes vid båda dessa tillfällen inte hade attenuerats tillräckligt (Rockborn, personligt meddelande). Levande vaccin mot parvovirus under dräktigheten har kopplats till intrauterin infektion och missbildningar i CNS hos två kattungar (Sharp et al., 1999).

Vaccingenomslag kan också ses när ett attenuerat vaccin används för icke avsett djurslag. Typiska exempel är europeisk vildmink (*Mustela lutreola*) som fått valpsjuka efter vaccination med valpsjukevaccin för hund (Sutherland-Smith et al., 1997) eller efter vaccination med valpsjukevaccin attenuerat för farmad amerikansk mink (*Mustela vison*) (Ek-Kommonen et al., 2003). Hundvaccin har också orsakat valpsjuka hos exempelvis tamiller, vilda hunddjur och vild iller (Deem et al., 2000). Hundar med nedsatt immunförsvar har rapporterats kunna utveckla encephalit efter vaccination med levande valpsjukevaccin (Roth, 1999). Vissa forskare avråder generellt från vaccination med levande vaccin till dräktiga djur eftersom immunförsvaret är förändrat under dräktigheten (Brooks, 1991; Povey & Carman, 1997; Sharp et al., 1999).

Orsaken till sjukdom efter vaccination kan också vara att djuret redan var smittat vid tidpunkten för vaccinationen. Typning av isolat av bakterier eller virus som påvisas hos det vaccinerade, sjuka djuret kan ge svar på om det rör sig om vaccinstammen. En genetisk typning av 20 calicivirusisolat från katter med misstänkta vaccingenomslag visade att fyra isolat (20%) sannolikt var vaccinrelaterade (Radford et al., 2000).

Fel administrationssätt kan leda till problem. Katter som inandas aerosol från ett kattsnuvaccin tänkt att injiceras parenteralt, kan utveckla symtom på sjukdomen (Brooks, 1991; Povey & Carman, 1997; Roth, 1999). En hund som fick en subkutan injektion av ett levande vaccin mot parainfluenzavirus och *Bordetella bronchiseptica* avsett för intranasalt bruk blev allmänpåverkad och utvecklade senare en reversibel leverskada (Toshach et al., 1997).

#### *Biverkningar orsakade av produktkontaminering*

Vaccin kan kontamineras av virus, bakterier, svampar eller mykoplasmer (Martinod, 1997). Det kan ske till exempel i produktionen eller vid injektionstillfället. I samband med tillverkningen kontaminerades, troligen via fetalt kalvserum som användes vid cellodlingen, ett levande multikomponentvaccin för hund med bluetonguevirus vilket ledde till abort och dödsfall hos vaccinerade dräktiga tikar (Akita et al., 1994). Bluetongue orsakas av ett orbivirus som angriper idisslare och hade tidigare aldrig diagnostiserats hos hund.

### **Lokala reaktioner**

#### *Smärta*

Smärta i direkt anslutning till injektionen kan orsakas av att vaccinet injicerades nära en nerv, vaccinets osmolalitet eller pH samt vaccinets temperatur (Povey & Carman, 1997). Lokal smärta runt injektionsplatsen kan förklaras av ett lokalt inflammatoriskt svar efter vaccinationen.

#### *Svullnad*

I anslutning till injektionen kan en svullnad förklaras av själva volymen vaccin som givits (Povey & Carman, 1997). Senare kan en lokal inflammation uppkomma. Vissa författare menar att det sistnämnda egentligen inte är en biverkning utan ett ”naturligt” svar på injektionen och skall förväntas ske (Roth, 1999). Vid vaccinationsställena kan ofta svullnader palperas. Det kan vara en överkänslighetsreaktion I, III eller IV (Martinod, 1997; Povey & Carman, 1997; Roth, 1999). Andra förklaringar kan vara granulom till följd av en reaktion på adjuvans (Brooks, 1991; Povey & Carman, 1997). Dessa knölar är ofta sterila och oömma, och de försvinner på några veckor till månader.

#### *Vaccinassocierade sarkom hos katt*

Vaccinationer har visats öka risken för sarkom. Vissa studier visar att risken var störst med vaccin mot FeLV och mot rabies (Kass et al., 1993). Samband mellan uppkomst av tumörer och vaccination har också påvisats efter vaccination mot kattpest och kattsnuva (Lester et al., 1996). Frekvensen är dock generellt låg, och uppskattas vanligen till 1-2 per 10.000 katter (Kass et al., 1993; Coyne et al., 1997). Högre incidenser har föreslagits i USA, upp till en per 1000 katter vaccinerade mot rabies eller FeLV (Macy & Hendrick, 1996), men senare studier tyder på att incidensen är fortsatt låg, ca 1/10.000 katter, och att den inte ökar (Gobar & Kass 2002). I DEFRA-rapporten talade en retrospektiv genomgång, av perioden 1995-1999, för en incidens på 0,021/10.000 försålda doser vaccin i Storbritannien. Säkra uppgifter om incidens inom EU-området saknas (Anonym, 2003a). Vaccinassocierade sarkom är lokalt aggressiva

och kommer oftare än sarkom som inte är vaccinassocierade tillbaka efter att man har opererat bort dem (Hendrick et al., 1994). Prognosen för katter med vaccinassocierade sarkom är dålig (Hershey et al., 2000). Hur och varför tumörerna uppkommer är inte känt. En hypotes är att tumörerna initieras av en kvarstående inflammation i kombination med komponenter i vaccinet, och att också okända faktorer hos de drabbade katterna spelar in (Hendrick, 1998). Eventuellt kan även andra injicerade substanser som ger kvarstående inflammation initiera tumörvandling (Macy, 1999; Anonym, 2003a). Publicerade rapporter om vaccinassocierade sarkom hos hund har inte återfunnits. I en pågående (2003) studie vid SVA studeras misstänkta vaccinassocierade sarkom (kvarstående knutor vid vaccinationsstället) patologianatomiskt för att få utökad kunskap om förekomsten av vaccinassocierade sarkom i Sverige.

#### *Alopeci på platsen för vaccination*

Hårlöshet på injektionsplatsen anses bero på en vaskulit till följd av bildning av antigen-antikropps-komplex och har huvudsakligen rapporterats efter vaccination mot rabies (Wilcock & Yager, 1986; Povey & Carman, 1997).

#### *Abscesser*

Abscesser kan orsakas av kontamination av vaccinet med bakterier eller svampar vid tillverkningstillfället. Det kan också ske en infektion på grund av förorening i samband med själva injektionen (Povey & Carman, 1997).

#### *Lokala reaktioner associerade med intranasala vacciner*

Utomlands används intranasala vacciner för både hund och katt. I Sverige finns ett intranasalt vaccin mot coronavirusinfektion hos katt, där tillverkaren i monografien anger att nysning/snörvling ses i anslutning till vaccinationen hos 12% av de vaccinerade katterna, men Läkemedelsverket har ännu inte publicerat biverkningsrapporter för de år vaccinet funnits på marknaden. Biverkningar efter intranasal vaccination hos hund mot parainfluenza respektive *Bordetella bronchiseptica* kan förekomma och ses främst som hosta och/eller seröst näsflöde 2-5 dagar efter vaccinationen (Ford & Vaden, 1998). När det gäller intranasal vaccination mot kattens herpes och calicivirus anges biverkningsfrekvensen som förhållandevis hög, men mer exakta siffror saknas (Greene, 1998b). Symtom som kan ses är nysningar samt seröst ögon- och näsflöde (Wolf, 2000).

## **Utebliven effekt efter vaccination**

Inget vaccin kan under normala förhållanden förväntas skydda 100% av de vaccinerade individerna. Enstaka sjukdomsfall trots vaccination kan därför förväntas, endera till följd av att det vaccinerade djuret får kliniska symtom av ett levande vaccin eller till följd av att fullgott immunologiskt skydd inte utvecklats och djuret därför smittas av det cirkulerande smittämnet. Orsaken till utebliven effekt kan ligga på tre nivåer: egenskaper hos den vaccinerade individen, egenskaper hos vaccinet eller ”den mänskliga faktorn”. Vid flera fall av sjukdom hos vaccinerade djur bör en epidemiologisk utredning göras. Det har stor betydelse att snabbt ta reda på om problemet är kopplat till en enskild användare, en speciell klinik, en specifik vaccinbatch eller till ett vaccinmärke.

Den vanligaste orsaken till utebliven effekt av vaccination hos unga djur är interferens med maternella antikroppar vid vaccinationstillfället. Åldern spelar också roll eftersom nyfödda djur har ett omoget, men delvis fungerande, immunsystem (se ”neonatal immunitet”). I en

studie av levande parvovirusvaccin observerades en direkt korrelation mellan antikroppstiter av maternella antikroppar och andelen 6-veckors valpar som svarade på vaccinet (Burtonboy et al., 1991). Behandling med glukokortikoider kan leda till uteblivet eller nedsatt immunsvaret hos individen. Effekten är dock beroende av såväl dos som behandlingstid och varannandagsbehandling anses ge mindre påverkan på immunsvaret än daglig långtidsbehandling (Greene, 1998b). Likaså påverkas vaccineffekten ibland av djurets allmäntillstånd och kroppstemperatur. Förhöjd kroppstemperatur ( $>39.8^{\circ}\text{C}$ ) hos 8-12 veckors valpar, experimentellt skapad genom hög omgivningstemperatur, medförde att vaccination mot valpsjuka inte gav skydd mot sjukdom, medan skyddet mot HCC inte påverkades (Greene, 1998b). I vissa fall kan en eller flera batcher av vaccinet ha varit bristfälligt redan vid tillverkning (Ek-Kommonen et al., 1997).

Felaktig lagring av vacciner under transporten eller hos användaren kan också bidra till nedsatt effekt, liksom användning av vaccin efter utgångsdatum. Såväl hög temperatur som frysning kan förstöra eller nedsätta effekten hos ett vaccin, liksom för lång tid mellan vaccinadministrationen och blandningen av frystorkat vaccin med lösningsvätska. Vid tveksamhet bör kontakt alltid tas med vaccintillverkaren.

Vaccination i anslutning till anestesi och operation har inte haft negativ påverkan på vare sig immunsvaret eller allmän hälsa hos hund i en mindre studie (Miyamoto et al., 1995a). Studier av immunsvaret hos barn med cancer (Locasciulli et al., 1985) har i vissa fall visat att kemoterapi kan ha en suppressiv effekt på antikroppsproduktion. Mängden cirkulerande antikroppar mot valpsjuka, parvovirus och rabies har därför studerats hos hundar som genomgått kemoterapi mot olika tumörsjukdomar (Henry et al., 2001). Resultaten visade att hundar med cancer (före behandling) inte hade signifikant lägre titrar än friska kontrollhundar, trots att de kan anses vara immunsupprimerade av sjukdomen, inte heller observerades någon signifikant minskning av befintliga titrar efter genomförd behandling (Henry et al., 2001). Immunsuppression den första veckan efter vaccination har observerats vid studier av hundlymfocyter *in vitro* (Greene, 1998b) men förändringen anses vara mer immunmodulativ än immunsuppressiv (Miyamoto et al., 1992; Miyamoto et al., 1995b) och anses inte ha någon praktisk betydelse (Greene, 1998b). Det är dock endast ett begränsat antal kombinerade vacciner som har undersökts (Miyamoto et al., 1992; Miyamoto et al., 1995b).

## Skäl att ibland avstå från vaccination

Vid tidpunkten för vaccination bör individen vara "frisk". Det vill säga djuret ska inte ha en pågående infektionssjukdom, vara undernärmd, stå på immunsupprimerande behandling eller utsättas för stress såsom att bo i en undermålig miljö med alltför många djur på ett begränsat utrymme. Vaccination av djur som har sjukdomar som sätter ned immunförsvaret kan medföra att ett levande attenuerat vaccin orsakar allvarliga symtom, vilket bland annat beskrivits för FIV-positiva katter vaccinerade med kattpestvaccin (Buonavoglia et al., 1993). Hos ett djur som haft en överkänslighetsreaktion mot vaccin bör alltid nödvändigheten av revaccination vägas mot risken för förnyad överkänslighetsreaktion, se även avsnittet "frågor och svar".

Vaccination av dräktiga individer bör i första hand undvikas och i andra hand begränsas till sådana vacciner där tillverkaren uttryckligen anger att vaccinet är oskadligt för dräktiga djur. Ett undantag är vaccin mot hundens herpesvirus-1 som enbart ska användas till dräktiga tikar. Även om ett vaccin är godkänt och oskadligt för såväl foster som moder bör man betänka att

den behandling som är indicerad vid en akut överkänslighetsreaktion kan framkalla kastning (Tizard, 2000a). Vissa forskare anser att attenuerade levande vacciner inte bör användas till dräktiga djur på grund av att vaccinstammen kan överföras till foster och orsaka sjukdom (Greene, 1998b; Anonym, 2001). Hos katt har intrauterin infektion med parvovirus efter vaccination med levande vaccin beskrivits som orsak till hjärnskador hos kattungar (Sharp et al., 1999). Andra forskare avråder generellt från vaccination med levande vaccin till dräktiga djur eftersom immunförsvaret är förändrat under dräktigheten vilket innebär både en ökad risk för sjukdom och en påverkan på det normala svaret på en vaccination (Brooks, 1991; Povet & Carman, 1997; Sharp et al., 1999).

## Djurhållning som påverkar risken för infektion/sjukdom

### Kennel och katteri

Smittsamma sjukdomar sprids lättast där smittförande djur träffar tillräckligt många mottagliga individer. Möjligheten till smittspridning är beroende av när och hur länge en smittad individ är smittförande och hur länge smittämnet finns kvar i miljön (Lawler, 1998a; Lawler, 1998b). Parvovirus överlever exempelvis mycket länge utanför värdjuret och smittan kan på så sätt lätt överföras successivt till nya kullar (Pedersen, 1991). För en del vanligt förekommande infektioner hos hund och katt är yngre individer mer känsliga, speciellt under det ”immunologiska fönster” som uppstår efter det att eventuell maternell immunitet har försvunnit och innan fullgott skydd har utvecklats som svar på vaccination. Vissa infektiösa ämnen (leptospiros, calicivirus, coronavirus) kan utsöndras lång tid eller intermittent från kliniskt friska smittbärare. Sådana individer fungerar som reservoarvärdar i en kennel/ett katteri och kan infektera alla mottagliga djur (exempelvis nya kullar eller inkommande djur till gruppen) de kommer i kontakt med. Vissa vacciner, speciellt avdödade vacciner, ger skydd mot klinisk sjukdom men förhindrar inte nödvändigtvis infektion och uppföring av smittämnen. Inhysning av avelsdjur och kattungar/valpar i olika åldrar tillsammans med vuxna och halv vuxna djur som tillåts passera in och ut i avelsgruppen ger därför en ökad risk för att introducera smittämnen och för att hålla en smittspridning igång, även om vissa vaccinationsprogram tillämpas. En korrelation finns också till den hygieniska standarden i kenneln (Scanziani et al., 2002) eller katteriet (Lawler, 1998a) liksom till antalet individer i gruppen (Pedersen, 1991).

Den viktigaste smittvägen till en kennel eller ett katteri är alltid introduktion av smittade individer. Hälsokontroll av inköpta djur, inklusive granskning av hälsoläget i gruppen djuret kommer från, är därför mycket viktig. Stressen som följer av introduktionen kan exempelvis orsaka akutisering av latent smitta i den egna djurgruppen (t.ex. herpesvirus) även om det introducerade djuret är friskt. På samma sätt kan stress i samband med exempelvis utställning reaktivera infektioner hos djur från den egna gruppen (Lawler, 1998a). Nya djur bör därför aldrig introduceras, och djur ur den egna gruppen bör inte utsättas för stress, när det finns dräktiga djur eller ungar i den egna gruppen.

Individuellt anpassade planer som inkluderar djurhantering, besöksregler, vaccination, rengöring och desinfektion är viktiga för ett gott hälsoläge i djurgruppen (Lawler, 1998a; Lawler, 1998b).

## Kontakter mellan djur

Stabila djurgrupper innebär mindre smittrisk än t.ex. pensionat, tävlingar, kurser och veterinärens väntrum där många olika hundar och katter träffas och ibland har närkontakt. Exponering för infektionssämnen som utsöndras under kort tid och som inte överlever länge i miljön, t.ex. hundens parainfluensavirus, är ofta positivt korrelerade till att många hundar samlas på en plats vilket inte krävs för spridning av smittämnen som utsöndras länge, t.ex. *Bordetella bronchiseptica* (Englund et al., 2003) eller smittämnen som kan överleva länge i miljön, t.ex. parvovirus. För smittämnen med intermittent utsöndring, som coronavirus hos katt, underlättas smittämnets överlevnad i populationen av att många mottagliga katter finns i närmiljön (Foley et al., 1997a) och utvecklingen från coronavirusinfektion till FIP är bland annat kopplad till hur många katter i närmiljön som utskiljer coronavirus samt hur många som är kroniska smittbärare (Foley et al., 1997b).

Anläggningar som tar hand om, förvarar och blandar upphittade djur med okänd hälsostatus har ofta särskilt svårt att undvika spridning av infektioner (Pedersen, 1991). Orsakerna är bland annat att djuren redan när de kommer till anläggningen kan vara i dåligt skick och att vanvårdade eller övergivna hundar och katter knappast hållits på ett sätt som främjat deras hälsa. Vaccinationer, avmaskningar och kontroll av ektoparasiter har kanske aldrig genomförts. Djur i olika åldrar förs till och från anläggningen och hålls ofta av utrymmesskäl i grupper. Varje förändring av gruppens sammansättning innebär en extra stress. Felaktigt skött kan förvaringen försämra djurets hälsa på grund av smittspridning i gruppen via direktkontakt, förorenade utrymmen eller förekomst av smittspridande vektorer. För att försöka begränsa smittspridningen i sådana anläggningar bör inkommande djur isoleras under minst en inkubationstid för de vanligaste infektionssjukdomarna i regionen och diagnostiska tester eventuellt användas för att identifiera smittförande individer. Vaccinationer bör genomföras så snart som möjligt av kliniskt friska djur och djuren bör inte släppas in i en grupp förrän 1-2 veckor efter vaccinationen. Djurgrupper bör om möjligt hållas intakta under längre perioder och hållas åtskilda från varandra så att ett sjukdomsutbrott i en grupp inte nödvändigtvis sprids till alla katter eller hundar i anläggningen.

Kattungar och hundvalpar är särskilt känsliga för infektioner och bör därför inte träffa katter/hundar med okänd hälsostatus eller många unga djur förrän de hunnit utveckla ett gott immunsvaret på nödvändiga vaccinationer. Okända hundar eller katter bör inte tillåtas komma i kontakt med valparna/kattungarna hos uppfödaren eller i det nya hemmet förrän tidigast cirka två veckor efter avslutad grundvaccination.

## Andelen vaccinerade djur i populationen

Andelen immuna individer har avgörande betydelse för om en infektion kan orsaka sjukdomsutbrott (stora ansamlingar av fall under en tidsperiod). Det bäst studerade veterinärmedicinska exemplet är troligen rabies. Genom att man studerat sjukdomens spridning i den ovaccinerade hundpopulationen har man med hjälp av kunskap om den mottagliga populationens storlek, patogenes, smittspridningsmekanismer och överlevnadstid hos smittade djur beräknat att vaccination av minst 70% av hundarna förhindrar 96,5% av potentiella rabiesutbrott (Coleman & Dye, 1996). Liknande studier har gjorts på humansidan, t.ex. avseende mässlingvaccination (morbillivirus, liksom valpsjuka) där man sett att mässlingutbrott uppstår när färre än 90% av barnen i en population är skyddade (Fredholm,

2002) vilket innebär att fler än 93% av barnen ska vara vaccinerade om vaccinet skyddar till 95% (Gay et al., 1995). I Finland sågs ett omfattande utbrott av valpsjuka i mitten av 1990-talet efter att sjukdomen endast förekommit sporadiskt i 16 år. Orsaken var där ett bristande populationsskydd eftersom det marknadsledande vaccinet gav bristfällig immunitet (Ek Kommonen et al., 1997). Ett omfattande valpsjuka-utbrott i Danmark visades bero på att en alltför liten andel av hundarna var vaccinerade överhuvudtaget (Blixenkrone-Møller et al., 1993). En genomgång av riskfaktorer i samband med ett utbrott av valpsjuka i USA visade att 94% av alla sjuka hundar var ovaccinerade och att en ovaccinerad hund löpte 350 ggr större risk att insjukna (Patronek et al., 1995).

En hög andel korrekt vaccinerade individer innebär alltså att ett befintligt smittämne fortfarande kan orsaka sporadiska sjukdomsfall, men att förutsättningarna för sådan smittspridning som krävs för ett sjukdomsutbrott kraftigt begränsas. Ett bra grundskydd i populationen innebär också ett skydd för de enskilda individer som inte svarat på vaccinet, inte ännu vaccinerats eller av andra orsaker är oskyddade genom att risken för allvarliga utbrott minskar.

## Duration av skyddande immunitet

Debatten om vaccinationer hos hund och katt har varit livlig det senaste årtiondet i synnerhet i amerikansk press. De allra flesta av författarna är eniga om att populationerna skall vaccineras, men det svåra är att avgöra just revaccinationsintervallerna. Till exempel presenterade en grupp experter efter ett särskilt utbildningsmöte angående vaccinationsproblematiken 1998 ett antal ståndpunkter man kunde enas om i denna fråga (Hustead et al., 1999). Under rubriken "optimala revaccinationsintervall inte fastställda" skriver man bland annat: "Recommendations for one-year revaccination intervals were established as many as 30 years ago, as an educated best guess by many experts, based on scant scientific data. Considering the number of antigens involved, establishments of optimal revaccinations intervals for our patient populations is a complex issue. It is unlikely that adequate challenge exposure studies will be performed to demonstrate maximal or optimal revaccination periods. The use of serologic methods to demonstrate immunity in clinical veterinary practice is hindered by current technologies that limit the useful interpretation of antibody titers."

I USA krävs från officiellt håll experimentella data för att fastställa optimala revaccinationsintervall i princip endast för rabiesvacciner. I den europeiska farmakopén ställs krav på dokumentation av duration av immunitet genom vaccinationsförsök på djurslaget i fråga. På grund av kostnader för djur, djurhållning i isolering, tidsfaktorn och djurskyddsmässiga skäl kopplade till vaccinationsförsök med därpå följande infektionsbelastning är oftast en kort duration av immuniteten dokumenterad för vaccinerna. Detta återspeglas också i anvisningarna för hund- och kattvacciner som finns representerade i FassVet. Förutom rabiesvaccinerna rekommenderas revaccination för alla vacciner årligen eller vartannat år. Vaccinernas dokumentation av duration av immunitet demonstrerar snarare en minimal än en optimal duration, vilket också konstateras i den engelska rapporten (Veterinary Products Committee Working Group on Feline and Canine Vaccination, 2001). Till detta kommer också att flera vacciner innehåller många olika komponenter, vilket leder till att revaccinationsintervallen är baserade på komponenten med kortast dokumenterad duration.

Epizootier som uppstår ger möjlighet att retrospektivt studera immunitetsläget i hundpopulationerna. I Danmark och Finland har under 1990-talet dokumenterats två utbrott av valpsjuka hos hund. Det första skedde i Danmark år 1991 (Blixenkrone-Møller et al., 1993). Man konkluderade att majoriteten av fallen diagnostiserades hos ovaccinerade individer och individer med oklar vaccinationsdokumentation. Dock registrerades fall också hos vaccinerade individer. Det andra var ett uppmärksammat utbrott i Finland 1994 till 1995 (Ek-Kommonen et al., 1997). Där uppskattade man att totalt över 5.000 hundar insjuknade. Man kunde även visa att hos de fullt vaccinerade hundarna som insjuknade var andelen insjuknade högre än vad som kunde förväntas med avseende på just ett vaccins marknadsandelar. Under de senaste femton åren har valpsjukepidemier även rapporterats från Frankrike, Grönland, Canada och USA (Patronek et al., 1995).

För att mäta effekten av vaccinering hos människa studeras durationen av immunitet på flera sätt. Det är uppenbart att infektionsbelastning inte kan utföras på människa utan durationen beräknas genom serologiska studier. Detta underlättas av att skyddande immunitet för ett flertal sjukdomar är kända. En väl fungerande övervakning är också betydelsefull för att bevaka sjukdomsincidensen. Vaccinationsgenombrott upptäcks då snabbt och vaccinationskampanjer kan sättas in. Generellt är revaccinationsintervallerna längre än för vacciner hos djur.

Eftersom rabies utgör en smittrisk för människa har den skyddande effekten av vaccination av våra husdjur speciellt stor betydelse. Avdödade vacciner mot rabies, vilket är vad som tillåts för användning i Sverige, har en god effekt och en neutraliserande antikroppstiter av 0,5 IE/ml och därutöver är korrelerat till skydd (Aubert, 1992). Hos hund har skydd visats ha en duration av 22 till 36 månader, mätt genom infektionsbelastning (Aubert, 1992), och mätt med serologiska undersökningar har durationen beräknats till 12 till 39 månader (Sihvonen et al., 1995). Hos katt har skydd demonstrerats 44 månader efter vaccination både via infektionsbelastning och serologiska studier (Precausta et al., 1982; Garnière et al., 1989).

En del vetenskapliga studier av andra sjukdomar har genomförts och baserats på serologiska undersökningar hos ett relativt stort antal hundar ute i populationen. Sådana studier speglar förekomst av antikroppar efter vaccination som kan ha bostrats av att infektionsämnet förekommer ute i populationen. Antikroppstitrar mot valpsjuka bestämdes på över 4500 hundar i Finland åren 1994 till 1995 i samband med det förut nämnda valpsjukeutbrottet (Rikula et al., 2000). Man visade att hundar som vaccinerats med två specifika vaccinsorter hade signifikant lägre titrar än hundar som vaccinerats med andra vacciner. För de två specifika vaccinerna varierade andelen med skyddande titer mellan 39 och 78% beroende på hur vaccinet använts och hur många doser som getts. För de övriga vaccinerna varierade dessa siffror mellan 90 och 100%. En studie gjordes på över 1800 svenska hundar under åren 1995-1996 (Olson et al., 1997a) och visade liknande resultat som den finska studien (Rikula et al., 2000). Twark och Dodds mätte serologiska titrar mot parvo- och valpsjukevirus på cirka 1400 nordamerikanska hundar under åren 1996 till 1999. De rapporterade att 95,1% hade skyddande titrar mot parvovirusinfektion och 97,6% skyddande titrar mot valpsjuka (Twark & Dodds, 2000). I en annan mindre undersökning av 122 hundar från Missouri fann man att endast 73% av hundarna hade skyddande antikroppsnivåer mot parvovirusinfektion och att 79% hade skyddande titrar mot valpsjuka (McCaw et al., 1998). Det skall noteras att de hundar vars serologiska titrar undersökts i dessa studier är sådana som uppsökt veterinär för vård och/eller profylax. Risken finns att de hundar som mer sällan uppsöker veterinär är mindre skyddade samt att antalet vaccinerade djur i hela populationen inte är känd.



I Sverige förekommer inte valpsjuka och smittsam leverinflammation endemiskt till följd av att en stor del av hundpopulationen vaccineras mot dessa sjukdomar. Humoral antikroppstitern vid serologiska undersökningar i sådana populationer kan då korreleras till skyddande immunitet initierat av vaccinerna (Gillespie et al., 1958; Krakowka et al., 1977; Pollock & Carmichael, 1982a). En randomiserad studie av 700 hushåll med hund i Sverige visade att hundarna oftast vaccinerades regelbundet och att ca 87% var vaccinerade mot parvovirus och 96% mot valpsjuka/smittsam leverinflammation (Olson et al., 1996). I samma studie mättes antikroppstitern hos 176 hundar med känd vaccinationsstatus. Hos 71% påvisades skyddande immunitet mot parvovirus, 86% mot valpsjuka och 92% mot smittsam leverinflammation. Det kunde också visas att hundar med skyddande immunitet och vaccinerade med avdödat CAV-1 vaccin var signifikant fler än de som vaccinerats med levande CAV-2 vaccin (Olson et al., 1996). En intressant studie gjordes 1996 på 30 hundar som tidigare importerats till Island (Olson et al., 1997b). Hundar som bor på Island får inte vaccineras mot valpsjuka och sjukdomen förekommer inte endemiskt i landet. Mediantiden sedan vaccinering på de undersökta hundarna var 5,5 år. Av de tio hundar som enbart vaccinerats en gång hade 70% skyddande immunitet mot valpsjuka, vilket antyder att valpsjukevaccinering ger längre duration av skyddande immunitet än man tidigare ansåg. En kortfattad sammanfattning av information med anknytning till duration av antikroppar efter infektion och vaccination för respektive smittämne återfinns i avsnittet om relevanta sjukdomar hos katt respektive hund.

## Gruppens slutsatser och synpunkter

**Gruppen föreslår att en permanent referensgrupp för vaccinfrågor rörande hund och katt inrättas med representanter för forskning, diagnostik och klinisk verksamhet.** Gruppen bör ha som uppgift att följa förändringar i smittläget, bedöma behovet av nya vacciner hos svenska hundar och katter och följa forskningen inom området. Gruppen bör också kunna initiera och driva relevanta forskningsprojekt samt delta i planering av utbildningar. Gruppen ska kunna fungera som referensgrupp och diskussionspartner åt Läkemedelsverket, Jordbruksverket, Djurskyddsmyndigheten, Veterinära ansvarsnämnden, SVS, SVF och Läkemedelsindustriföreningen (LIF). Önskemål om en sådan mer permanent grupp har framförts från LIF.

**Vaccin är kostnadseffektiva läkemedel med förebyggande effekt som ska användas till rätt djur vid rätt tillfällen.** Korrekt använda vacciner skyddar mot viktiga och allvarliga sjukdomar som annars skulle ha en mycket negativ inverkan på djurs välbefinnande. Djurskyddslagen kräver att djur ska skyddas mot sjukdom och skyddas från onödigt lidande. Här är korrekt använda vaccinationsprogram mycket viktiga medel att uppfylla lagens krav. Onödiga vaccinationer är sådana som riktas mot lindriga sjukdomar som det vaccinerade djuret löper mycket liten risk att drabbas av eller där risken för allvarlig biverkning av vaccinet är större än risken för allvarlig sjukdom hos det ovaccinerade djuret.

**Det finns ett behov av kontinuerlig fortbildning hos såväl veterinärer som djurägare.** De helt nya vaccintyper som utvecklas för såväl djur som människor tillämpar andra immunologiska principer än de traditionella vaccinerna vilket innebär att de har helt andra för- och nackdelar än traditionella vacciner som bygger på avdödade eller levande attenuerade hela infektionsämnen. Nya tillverkningsmetoder för vaccin samt information som i huvudsak förmedlas av tillverkaren gör det ibland svårt att få en överblick över marknaden och vaccinernas effekt på individ och population. Utbildningar kan med fördel anordnas i samarbete mellan SVS, SVA, SLU, Läkemedelsverket och läkemedelsföretagen. Det är rimligt att anta att de senare även kan bidra finansiellt till sådan kursverksamhet.

**Riktade satsningar bör göras för att kartlägga sjukdomsprevalenser och interaktion mellan infektionsämnen inom svensk hund- och katthållning.** Utvidgningen av vaccinmarknaden och den ökade informationstörsten hos djurägare medför att vacciner kan erbjudas av tillverkare eller önskas av djurägare på den svenska marknaden baserat på identifierade behov i andra länder. För utformning av optimala förebyggande åtgärder och för att medge en riskvärdering av eventuella oönskade effekter av vaccination krävs kunskap om förekomsten av smittämnet, risken för klinisk sjukdom kopplad till smittämnet, eventuella kopplingar till andra smittämnen samt risken för biverkningar av vaccinet. Information om prevalens och risk för sjukdom hos hund och katt i Sverige saknas för de flesta smittämnen där vacciner kan vara en del av bekämpningen. Ett vaccin ska bara användas om risken för att smittas och bli allvarligt sjuk är större än risken för allvarliga biverkningar av vaccinationen.

**Forskning kring vacciner och vaccinens effekt både på individuell nivå och på populationsnivå är viktigt för att bibehålla en optimal användning av vacciner.** Riktade studier av misstänkta biverkningar, t.ex. vaccingenomslag av levande vacciner samt vaccinassocierade sarkom är mest angelägna för närvarande. Vetenskapliga, väl underbyggda argument är nödvändiga för att tillhandahålla trovärdig information i en tid då vaccinationer och läkemedel kritiserar och alternativa behandlingsprinciper riskerar att försämra hälsoläget

för djur och människor. Kontinuerlig förbättring av vacciners egenskaper och korrekta riskbedömningar förhindrar också att vaccin används i onödan.

**Biverkningsrapporteringen bör intensifieras och bearbetningen av rapporterade data bör förbättras.** Det är gruppens uppfattning att rapporteringen för närvarande är bristfällig. Det finns en utbredd uppfattning bland kliniker att endast observationer som relativt säkert kan sägas vara vaccinationsbiverkningar ska rapporteras. Gruppen har exempelvis funnit att ett antal svar från histopatologiska undersökningar visat att den insända tumörbiopsin är att betrakta som ett troligen vaccinassocierat sarkom. Ett läkemedelsföretag har till gruppen uppgivit att de har uppgifter om två misstänkt vaccinassocierade sarkom hos katt under år 2000. Dessa fall kommenteras inte i Läkemedelsverkets sammanställning (Tjalve, 2002). Uppmaningen att rapportera oväntade biverkningar tenderar också att ge oproportionellt stor uppmärksamhet åt nya produkter, medan biverkningar och vacciner som man är bekant med sedan tidigare kanske inte rapporteras. Gruppen befärar att ju längre tid som förflutit sedan vaccinationen, desto mindre är sannolikheten att påvisade förändringar rapporteras som misstänkt biverkning. I många fall behandlas troligen biverkning vid en annan klinik än den som utförde vaccinationen vilket också kan minska benägenheten att rapportera. Någon närmare bearbetning eller uppföljning av rapporterade misstänkta biverkningar, exempelvis redovisning av biverkningsrapporter i relation till försålda doser, har hittills inte gjorts vid Läkemedelsverket. Blanketten för rapportering av biverkningar kan exempelvis skrivas ut från Läkemedelsverkets hemsida ([www.mpa.se](http://www.mpa.se)).

**Tillverkare av vacciner bör i samråd med Läkemedelsverket finansiera nödvändiga utökade utredningar av misstänkta biverkningar,** enligt överenskommen definition, som genomförs av oberoende laboratorier. Fall av sjukdom efter vaccination bör alltid rapporteras som en misstänkt biverkning och i mycket högre grad än idag utredas genom att isolerade smittämners identitet jämförs med vaccinstammarna så att det går att skilja på vaccinbiverkning och smitta som kommer från annat håll, något som kan ske vid vaccination under inkubationstiden.

**Texten i FassVet är att betrakta som en information från vaccintillverkaren.** Texten grundas på den produktresumé (SPC) som är godkänd av Läkemedelsverket och får bara åberopa effekter eller innehålla vaccinationsrekommendationer som finns med i den godkända resumén. De vaccinationsintervall som rekommenderas i FassVet är de som företaget dokumenterat effekten av vid registreringen av vaccinet men är inte att betrakta som en bindande bruksanvisning för praktiserande veterinärer. Publicerade vetenskapliga studier kan till exempel visa på att en del vacciner ger en skyddande effekt som varar längre än vad som anges i FassVet. Orsakerna till att företagen valt de kortare intervallerna kan bland annat vara en önskan att undvika förseningar vid registrering av nya vacciner eller att undvika den extra kostnad som mer långvariga experimentella studier innebär. Det har ibland framförts farhågor att tillämpning av vaccinationsintervall som är längre än de som rekommenderas i FassVet skulle kunna leda till fällande i Veterinära Ansvarsnämnden (VA). Gruppen har av denna anledning haft direktkontakt med nämndens ordförande Lars Lunning. Han bekräftade FassVets status som information från företagen och förklarade att VA i sin bedömning beaktar såväl vetenskap som beprövad erfarenhet varför vaccinationsintervall som bygger på sådan grund enligt Lunnings bedömning inte löper risk att ifrågasättas på grund av avvikelser från rekommenderade intervall i FassVet. Ärenden som rör vaccin och lett till påpekanden från VA har hittills rört felaktig delegering, infektioner på injektionsplatsen p.g.a. bristfällig vaccinationshygien, felaktigt intygande och ett fall av bristfällig kontroll av vilka smittämnen som ingick i vaccinet (Nobivac Puppy DP) (Lars Lunning, personligt meddelanden). Gruppen

har också varit i kontakt med representanter för LIF (Johan Hellander och Olof Skarman) och Läkemedelsverket (Henrik Holst) i dessa frågor. Samtliga var positiva till en konstruktiv diskussion om vaccinationsintervall. Läkemedelsverket påpekade att produktresumén, indirekt FassVet-texten, redogör för vilka effekter och eventuella risker som är styrkta för ett vaccin inom ramen för försäljningsgodkännandet. Därefter är det upp till förskrivande veterinär att avgöra, baserat på smittryck och vetenskapliga rön, vilken rekommendation man vill ge. LIF påpekade dock att företagen inte kan informera om eller marknadsföra förhållanden som skiljer sig från vad som anges i de godkända produktresuméerna, till exempel skydd på individnivå utöver de godkända vaccinationsintervallerna.

**Valet mellan avdödat och levande attenuerat vaccin bör grundas på vetenskap och beprövad erfarenhet.** Såväl avdödade som levande vacciner stimulerar CD4+ T-celler och ger cirkulerande antikroppssvar. Det är väl dokumenterat att ett levande attenuerat vaccin oftast uttrycker de flesta antigen hos smittämnet och därmed ger större korsreaktivitet vid variation mellan infekterande stammar. Levande attenuerade vacciner aktiverar dessutom CD8+ T-celler och ger upphov till ett längre immunologiskt minne. Verknings sättet hos ett levande vaccin ger dock en lindrig infektion vilket innebär en risk för att djuret uppvisar lindriga kliniska symtom vid den första vaccinationen. Vid intranasal vaccination kan djuret dessutom utsöndra vaccinstammen under en begränsad tid. Å andra sidan innebär adjuvansen i ett avdödat vaccin en något större risk för andra biverkningar, t.ex. sarkom.

**Rekommendationer för vaccination av hund och katt i Sverige måste ta hänsyn till risken för djuret att smittas.** Samma vaccinationsprinciper kan inte gälla för en ensam innekatt som för katterna i ett flerkattshushåll där avel och utställningar ingår i vardagen. På samma sätt skiljer sig riskerna för en gårdshund på landet från dem som en utlandsresande, tävlande avelshund utsätts för. För att kunna utforma sådana anpassade vaccinationsprogram är det mycket önskvärt att även monovalenta vacciner finns kvar på marknaden. Djurägare kan ibland ha en bestämd, men felaktig, uppfattning om vaccinationsbehovet för deras djur. Korrekt vaccination är fortfarande det viktigaste sättet att skydda djuren från vissa allvarliga sjukdomar. Svenska veterinärer bör därför ta ett större ansvar för att bistå med korrekt information och inte slentrianmässigt vaccinera enligt samma schema för alla hundar respektive alla katter.

**Djurägarens delaktighet i veterinärens bedömning av ett djurs vaccinbehov bör ökas.** Detta kan uppnås om veterinären, för att skaffa sig en uppfattning om kattens/hundens risker, förslagsvis erbjuder djurägaren att fylla i ett frågeformulär i väntrummet. Viktiga frågor är exempelvis vilken utemiljö djuret vistas i, om det lever tillsammans med andra djur, om ungar finns i gruppen och om djuret deltar i utställningar, vistas på djurpensionat eller används i avel. Frågorna bör också inkludera om djuret periodvis vistas utanför Sverige. Kortfattad och vetenskapligt baserad generell information om vaccination och vacciners effekt kan också sammanställas och meddelas djurägare i samband med att deras djur ska vaccineras.

**Växling mellan levande och avdödade vacciner i ett vaccinationsprogram innebär inte risk för djuret.** Däremot ger avdödade vacciner, och subenhetsvacciner, ett antikroppssvar mot ett begränsat antal antigen hos det aktuella smittämnet medan ett levande vaccin vanligtvis stimulerar till antikropsproduktion mot de flesta antigen hos smittämnet. Om grundvaccinationen gjorts med avdödat vaccin ger en uppföljande vaccination med levande vaccin normalt en utökning till ett mer komplett immunförsvar mot smittämnet. Vid en grundvaccination med avdödat vaccin ges normalt två vaccinationer med 3-6 veckors mellanrum. I sådana fall bör samma vaccinmärke användas eftersom antigena skillnader

mellan avdödade vacciner i värsta fall kan leda till en försämrad boostereffekt. Om det avdödade vaccinet som djuret fick vid den första vaccinationen inte finns tillgängligt innebär ett byte till levande attenuerat vaccin inte någon risk för utebliven boostereffekt.

Om djuret grundvaccinerats med levande vaccin sker vanligtvis en boostering av endast vissa delar av antikroppssvaret om uppföljande vaccination görs med ett avdödat vaccin. Byte mellan levande vacciner i ett vaccinationsprogram ger vanligtvis inte någon negativ effekt på immunförsvaret.

**Gruppen har valt att definiera vad som kan anses vara basvaccin (core vaccine) som alla hundar respektive katter i Sverige bör få, respektive tilläggs vacciner (non-core vaccine) som endast bör användas till hundar och katter som utsätts för speciella risker.** Basvaccinerna har en stor betydelse för att förhindra utbrott av allvarliga infektionssjukdomar, ofta med dödlig utgång för en stor andel av de smittade djuren, som förekommer i landet. Ett rimligt generellt skydd i populationen innebär att risken för sjukdomsutbrott minskar påtagligt, jämfört med om endast vissa individer är mycket väl vaccinerade. Användning av tilläggs vacciner bör bygga på särskilda, individuella överväganden.

#### *Basvaccin för katt*

- Vaccin mot **kattens calicivirus**
- Vaccin mot **kattens herpesvirus/kattens rhinotracheitvirus**
- Vaccin mot **kattens parvovirus**

#### *Tilläggs vacciner för katt*

- Vaccin mot kattens coronavirus
- Vaccin mot kattens leukemivirus
- Vaccin mot Klamydofila
- Vaccin mot *Bordetella bronchiseptica*
- Vaccin mot dermatofytos

#### *Basvaccin för hund*

- Vaccin mot **hundens adenovirus typ 1 och -2**
- Vaccin mot **hundens parvovirus typ 2**
- Vaccin mot **hundens valpsjukevirus**

#### *Tilläggs vacciner för hund*

- Vaccin mot hundens parainfluenzavirus typ 2
- Vaccin mot hundens herpesvirus typ 1
- Vaccin mot leptospiros
- Vaccin mot *Bordetella bronchiseptica*
- Vaccin mot dermatofytos

**Hundvalpar som lever i en miljö med högt smittryck bör vaccineras mot parvovirus, CAV-1 och valpsjukevirus redan från ca sju veckors ålder. Valpar som föds upp och lever sin första tid med begränsade kontakter bör vaccineras mot parvovirus innan de lämnar uppfödaren men övriga basvaccinationer kan göras när interferens med maternell immunitet inte längre befaras.** Med högt smittryck avses tidig kontakt med okända hundar eller vistelse i samma hushåll/kennel som äldre hundar med många externa kontakter. Med tidig vaccination är åtminstone en del av valparna skyddade från ca nio

veckors ålder även om djurägaren måste upplysas om att en andel av valparna inte får fullgott skydd så tidigt på grund av interferens med maternell immunitet. Djurägare och uppfödare bör emellertid upplysas om det olämpliga i att en valp utsätts för högt smittryck, och att en valp i huset bör innebära en begränsning i de externa hundaktiviteterna under den första tiden. De främsta smittriskerna rörande komponenterna i basvacciner för hund är i dagsläget troligen parvovirus och adenovirus typ 1.

**Kattungar som lever i en miljö med högt smittryck bör vaccineras mot parvovirus, herpesvirus och calicivirus redan från ca 6 veckors ålder.** Med högt smittryck avses här kattuppfödningar där kattsnuva förekommer endemiskt eller hittekatthem. Med tidig vaccination är åtminstone en del av kattungarna skyddade från ca nio veckors ålder även om djurägaren måste upplysas om att en andel av ungarna inte får fullgott skydd så tidigt på grund av interferens med maternal immunitet. För att minska smittriskerna för ungarna bör honan med ungar hållas skilda från övriga katter till dess ungarna är grundvaccinerade. De främsta smittriskerna i dagsläget är troligen parvovirus, herpesvirus och calicivirus.

**Vid förstagångsvaccination (t.ex. grundvaccination av valpar och kattungar) bör djurägaren upplysas om att djuret normalt har ett gott skydd mot sjukdom först cirka två veckor efter avslutad grundvaccination.** Det är viktigt att djurägare i detta sammanhang förstår att det inte är vaccinationen som gör hunden/katten känslig för infektion, vilket är en förekommande missuppfattning, utan att djuret är lika oskyddat som före vaccinationen intill dess immunsvaret bildat antikroppar mot vaccinet. För vissa vacciner inträder detta skydd tidigare, vilket i så fall framgår av produktinformationen.

**Begreppet ”ettårsbooster” är inte immunologiskt kopplat till en exakt ålder.** Den immunologiska effekten av boostervaccinationen kan antas vara lika god oavsett om det unga djuret får sin vaccination några månader före eller några månader efter tolv månaders ålder. Vissa regelverk för utställningar/prov kan dock ställa mer specifika krav vilket den tävlingsintresserade djurägaren bör beakta vid val av tidpunkt.

**Vid konstaterade fall eller utbrott av en allvarlig smittsam sjukdom i ett område rekommenderas en översyn av vaccinationsstatusen för djur som utsätts för smittrisk.** Vid utbrott av exempelvis valpsjuka, parvovirusinfektion eller HCC bör unga grundvaccinerade djur som är äldre än sex månader och som inte fått sin ”ettårsbooster” vaccineras. Likaså bör vuxna hundar som vaccinerats för mer än två år sedan booster. Liknande förfarande kan tillämpas (även för innekatter) vid utbrott av kattpest. Ett annat exempel är utbrott av valpsjuka hos säl då samma revaccinationsprincip bör tillämpas för hundar som kan komma i direktkontakt med sjuka eller döda sälar.

**Vaccination av djur som skrivs in för stationärvård bör göras med beaktande av vetenskap och beprövad erfarenhet.** Djurets vaccinationsstatus och hälsotillstånd bör kontrolleras och värdet av en vaccination, för individen och för andra patienter, bör vägas mot eventuella risker. Ett ungt djur som inte är vaccinerat tidigare och som visar tecken på infektionssjukdom löper större risk än ett friskt djur att drabbas av vaccingenomslag vid vaccination med levande vaccin. Detsamma gäller för djur som har infektioner som sätter ner immunförsvaret, exempelvis FIV, FeLV, valpsjuka eller parvovirusinfektion. Till sådana djur är avdödade vacciner att föredra om vaccination ska utföras. Ett tidigare vaccinerat djur kan behöva revaccineras vid inskrivning om det gått lång tid sedan senaste vaccination. De mest påtagliga smittriskerna i dagsläget är kennelhosta och parvovirusinfektion varför selektiv revaccination mot dessa infektionsämnen bör övervägas. Bedömningen görs då på samma sätt

som en översyn av vaccinationsstatusen på grund av andra förhöjda smittrisker (se ovan). Om ett allvarligt sjukt djur vaccineras bör ägaren emellertid alltid upplysas om risken för genomslag om levande vaccin används och att den skyddande effekten av vaccinationen kan påverkas negativt av djurets hälsotillstånd. Att rutinmässigt revaccinera alla djur som skrivs in för stationärvård, utan hänsyn till vaccinationsstatus eller hälsotillstånd, kan inte anses bygga på vetenskaplig grund.

**Av gruppen rekommenderade vaccinationsrutiner redovisas under respektive infektionsämne i ett separat avsnitt av utredningen.**

## Redovisning per infektionsämne - katt

### Kattens calicivirus

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Kattens calicivirus förekommer i olika varianter, som kan karakteriseras med hjälp av serologiska metoder eller med hjälp av sekvensanalys av en hypervariabel region av viruskapsidgenen (Radford et al., 2000). Viruset associeras vanligen med en akut infektion i de övre luftvägarna (Poulet et al., 2000) men samband har också setts med kronisk stomatit/gingivit (Knowles et al., 1989). Därutöver har kattens calicivirus påvisats som orsak till en övergående håtta (Pedersen et al., 1983), abort (van Vuuren et al., 1999) och hemorragisk feber (Pedersen et al., 2000). Viruset kan dessutom påvisas i munhålan hos kliniskt friska katter (Dawson et al., 1993b).

Kattens calicivirus kan överleva upp till 8-10 dagar i miljön men är känsligt för lågt pH, hypoklorit eller kvartära ammoniumföreningar.

#### *Smittvägar*

Infektionen sprids från smittade katter. Virus utsöndras i oronasala sekret och smittar framförallt via direktkontakt (Gaskell & Dawson, 1998). De flesta katter eliminerar virus inom några månader och för en majoritet av katter är bärarstadiet inte livslångt (Wardley & Povey, 1976; Knowles et al., 1991; Gaskell & Dawson, 1998). Katter som tidigare har vaccinerats eller smittats naturligt är inte skyddade mot att bli kroniska bärare om de smittas med en heterolog stam, och de kan också utsöndra virus (Pedersen & Floyd Hawkins, 1995). Vaccinerade katter, liksom kattungar med maternella antikroppar, kan bli infekterade, och kan i sin tur smitta andra katter, men får endast lindriga eller inga kliniska symtom (Gaskell et al., 1982; Johnson, 1984; Pedersen & Floyd Hawkins, 1995). En smittbärande katt behöver inte ha "symtom" i anamnesen.

#### *Vaccinationsprinciper*

Vaccinernas effektivitet mot FCV har på senare tid ifrågasatts (Baulch-Brown et al., 1997). Till exempel var i en studie hälften av katterna med akut eller kronisk övre luftvägsinfektion från vilka FCV kunde påvisas fullt vaccinerade (Harbour et al., 1991). Stammar som påvisas från munhålan efter oral inokulation av FCV kan skilja sig från ursprungsstammen, och de har ofta blivit mer vaccinresistenta (Pedersen & Floyd Hawkins, 1995). Vaccination med avdödat vaccin reducerar de kliniska symtomen men förhindrar oftast inte en mild, lokal infektion eller virusutsöndring (Scott & Geissinger, 1999).

### *Duration av immunitet*

De olika stammar som förekommer av FCV korsreagerar i varierande grad med varandra. Den ursprungliga F9-stammen, som de flesta vacciner är baserad på, visar sig i olika studier skydda mot majoriteten av, men inte alla, fältstammar (Knowles et al., 1990; Pedersen & Floyd Hawkins, 1995). Neutraliserande antikroppar mot FCV påvisades hos samtliga katter vaccinerade med ett avdödat kombinationsvaccin fyra år efter vaccinationen (Scott & Geissinger, 1997). Samma vaccin har visats ge skyddande immunitet mot FCV hos 85% av katterna tre veckor efter vaccination och 63% av katterna uppvisade partiellt skydd vid infektionsbelastning 7,5 år efter grundvaccinationen (Scott & Geissinger, 1999).

### *Läge i Sverige jämfört med EU*

Preliminära studier tyder på att andelen friska smittbärare i svenska kattuppfödningar är lägre än i andra europeiska länder (Ström Holst et al., opublicerade resultat). FCV kan dock inte sällan påvisas från katter med kliniska symtom, och det finns inget som tyder på att läget i Sverige på något avgörande sätt skiljer sig från det i övriga EU. I Storbritannien anges FCV och kattens herpesvirus vara de två dominerande orsakerna till kattsnuva (Gaskell & Dawson, 1998), och FCV verkar relativt sett vara vanligare än herpesvirus (Harbour et al., 1991).

### *Gruppens rekommendation – kattens calicivirus*

Vaccin mot kattens calicivirus är ett basvaccin som bör ges till alla kattungar. Grundvaccination inleds vanligtvis vid nio veckors ålder och görs med två vaccinationer med tre veckors intervall enligt tillverkarnas rekommendation. Två grundvaccinationer rekommenderas, trots att detta är ett levande vaccin, på grund av svårigheten att få ett gott skydd mot herpesviruskomponenten i de kombinerade vaccinerna. Vid högt smittryck i besättningen rekommenderas en extra vaccination från sex veckors ålder (Dawson et al., 2001). Revaccination görs vid ca ett års ålder. Ytterligare revaccination av vuxna katter som lever inomhus utan kontakt med andra katter är inte nödvändig. För katter som fortsätter att exponeras för smittrisker rekommenderar tillverkaren årlig revaccination. Det finns idag inte publicerade data som styrker längre vaccinationsintervall med de i Sverige tillgängliga levande kombinationsvaccinerna. I USA har man valt att rekommendera revaccination vart tredje år baserat på studier av avdödat kombinationsvaccin (Scott & Geissinger 1997; Scott & Geissinger, 1999) för att minska antalet vaccinationer under kattens livstid (Anonym, 1998; Anonym, 2000).

## **Kattens coronavirus, felin infektiös peritonit (FIP)**

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Felin infektiös peritonit orsakas av att ett coronavirus, som är vanligt förekommande bland katter utan kliniska symtom, muterar i den smittade katten (Vennema et al., 1998). Det muterade viruset smittar vanligen inte, utan mutationen måste ske på nytt i varje enskild katt (Horzinek & Lutz, 2001). De flesta katter som smittats med FCoV gör sig av med viruset inom 9 månader. När katterna hålls i grupp riskerar de dock hela tiden att reinfekteras av andra katter. En del katter blir bärare av FCoV för längre tid, kanske livslångt, och det finns också katter som är resistent mot infektion (Addie & Jarrett, 2001). De flesta seropositiva katter utvecklar inte FIP. Andelen seropositiva djur som utvecklar FIP är ca 5-12% (Addie & Jarrett 1992). Katter som är seropositiva under en längre tid tycks löpa en minskad risk, snarare än ökad, att utveckla FIP (Addie et al., 1995). Reinfektion tycks inte heller vara förknippat med någon påtagligt förhöjd risk (Addie et al., 1995). Till riskfaktorerna för att utveckla FIP hör kattens ålder (unga katter löper högre risk), frekvensen utsöndring av FCoV



och andelen katter i gruppen som är kroniska bärare av FCoV (Foley et al., 1997b). Uppkomsten av muterade, FIP-orsakande, FCoV ökar med replikations-hastigheten, och denna är högst hos mycket unga katter och högre vid primärinfektion än vid sekundärinfektion (Pedersen et al., 2002). Det finns också en ärftlig benägenhet att utveckla FIP (Foley & Pedersen, 1996).

Coronavirus är känsligt för vanliga rengöringsmedel men kan överleva i upp till 7 veckor i dåligt rengjord miljö (Addie & Jarrett, 1998).

#### *Smittvägar*

Den främsta smittvägen för coronavirus är fekal-oral, alltså via avföringen (Addie & Jarrett, 1998). Katterna smittas ofta som ungar, om de lever i en besättning där coronavirus är endemiskt. Viruset kommer in genom mun- och näshåla, förökar sig i de ytliga cellerna i slemhinnan i tunntarmen, utsöndras med avföringen och kan på så sätt smitta till andra individer. I de inledande stadierna kan virus också föröka sig i slemhinnan i mun och svalg och i vissa fall utsöndras i saliven (Addie & Jarrett, 1998). De flesta katter som smittas får inga symtom eller endast lindrig diarré och de flesta gör sig av med viruset efter den akuta infektionen. Vissa katter utsöndrar dock coronavirus under lång tid och utgör kroniska smittbärare. På det viset lever smittan vidare i kattpopulationen.

#### *Vaccinationsprinciper*

På den svenska marknaden finns ett vaccin (Primucell FIP vet) som innehåller en levande attenuerad (temperaturkänslig) virusstam och som ges intranasalt till osmittade katter som är äldre än 16 veckor. Det är mycket svårt att ge ett fungerande skydd till kattungar som föds i en smittad uppfödning eftersom de vanligtvis redan är smittade i den åldern.

#### *Duration av immunitet*

Försök att skydda katter mot infektion med coronavirusinfektion och utveckling av felin infektiös peritonit (FIP) med vaccination har haft en begränsad framgång. Experiment med konventionellt avdödade vacciner har haft motsatt effekt, d.v.s. snabbare insjuknande än kontroller (Pedersen, 1987). Studier av det intranasala levande attenuerade vaccinets skyddande effekt har givit mycket varierande resultat. Vid vaccination av vuxna katter sågs ett fullgott skydd hos 50-75% av katterna under förutsättning att de inte redan var smittade med FCoV vid vaccinationstillfället (Addie & Jarrett, 1998). Vid vaccination av seronegativa katter över 16 veckors ålder inför introduktion i en smittad kattgrupp visade vaccinföretaget att signifikant färre av de vaccinerade katterna dog i FIP jämfört med ovaccinerade kontroller och man bedömde att 75% av de förväntade dödsfallen i FIP kunde förebyggas (Postorino Reeves, 1995). Av åtta vaccinerade katter, i en annan studie, som infekterades sex månader efter vaccination insjuknade två (20%) i FIP medan tre av fem experimentellt infekterade ovaccinerade katter (60%) insjuknade (Gerber et al., 1990). I tre koordinerade mindre studier vaccinerades kattungar första gången vid 16 veckor och andra gången 3-4 veckor senare (McArdle et al., 1995; Hoskins et al., 1995; Scott et al., 1995). Experimentell infektion utfördes 3-4 veckor efter den andra vaccinationen och katterna observerades i två månader. Den skyddande effekten varierade från 75-50% (Hoskins et al., 1995; Scott et al., 1995), till obefintlig i ett försök där katterna infekterades med en annan FCoV-stam än den som vaccinet utvecklats från (McArdle et al., 1995).

#### *Läget i Sverige jämfört med EU*

Coronavirus är vanligare i flerkattshushåll än bland ensamlevande katter (Pedersen, 1995), och läget verkar vara ungefär detsamma inom EU (Olson et al., 1991b; Addie & Jarrett, 1992; Moestl et al., 2002).

### *Gruppens rekommendation – kattens coronavirus*

Vaccin mot FCoV är ett tilläggs vaccin som endast är indicerat i speciella situationer. Sådana situationer uppstår då katter, äldre än 16 veckor, som inte är smittade med FCoV ska introduceras i en kattgrupp där smittan finns endemiskt. Vaccination kan då ge ett visst skydd mot smitta förutsatt att grundvaccinationen avslutas minst två veckor innan katten kommer i kontakt med den smittade kattgruppen eller med katter med okänd smittstatus. Att vaccinera huskatter är inte motiverat mot bakgrund av den låga smittrisen. Det är också svårt att få effekt av vaccination mot FCoV i en smittad kattgrupp eftersom alla kattungarna i gruppen oftast är smittade innan de kan vaccineras vid 16 veckors ålder.

### **Kattens herpesvirus/ Kattens rhinotracheitvirus**

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Kattens herpesvirus (FHV / FRV) finns spritt bland kattdjur över hela världen.

Virus drabbar katter i alla åldrar och kan orsaka keratokonjunktivit, rhinit/ tracheit, glossit och ibland abort (Pedersen, 1991). Infektionen är normalt inte fatal men gamla och riktigt unga katter får de mest allvarliga symtomen och där kan infektionen ibland leda till dödsfall (Pedersen, 1991). Morbiditeten är högst när katter hålls i grupp (Pedersen, 1991). Det höljeförsedda viruset förstörs av vanliga desinfektionsmedel och torka. Det överlever upp till 18 timmar i fuktig miljö (Gaskell & Dawson, 1998).

#### *Smittvägar*

Inkubationstiden är 2-17 dagar och katten är smittförande omkring 2 veckor (Pedersen, 1991). Virus överförs via direktkontakt, genom saliv, tårar och nässekret. Det förekommer även indirekt smittspridning. Vaccinerade katter liksom de katter som har maternella antikroppar, och som exponeras för virus, kan infekteras med FHV och bli kroniska smittbärare (Orr et al., 1978). Troligen blir 80-100% av de katter som träffar på smittämnet symptomfria smittbärare. Det förekommer långa perioder av latens men virus kan till exempel aktiveras av stress. Virus börjar spridas 7-10 dagar efter stress och sprids under cirka en vecka (Gaskell & Povey, 1973; Gaskell & Povey, 1977). Vaccination av smittbärare eliminerar inte virus.

#### *Vaccinationsprinciper*

Vaccination ger inte skydd mot infektion och även vaccinerade katter kan få symtom (Harbour et al., 1991) och utsöndra virus (Scott & Geissinger, 1999). Sjukdomssymtomen är dock generellt lindrigare än de symtom som ses hos ovaccinerade katter (Gaskell & Dawson, 1998).

#### *Duration av immunitet*

Naturlig infektion orsakar kortvarig immunitet, som ofta inte är fullständig hos alla individer (Walton & Gillespie, 1970). De flesta infekterade djur blir latent bärare av herpesvirus. Endast låga antikroppstitrar utvecklas efter infektion och dessa korrelerar dåligt till skydd. Liksom hos andra herpesvirus är den cellförmidlade immuniteten av större betydelse än den asntikroppsmedierade för skydd mot infektion och sjukdom (Gaskell & Dawson, 1994). Durationen efter vaccination med avdödade eller levande vacciner var tidigare likaledes kortvarig, från tre månader till ett år (Orr et al., 1978; Bittle & Rubic, 1974). Neutraliserande antikroppar mot FHV påvisades hos samtliga katter vaccinerade med ett avdödat kombinationsvaccin tre år efter vaccinationen (Scott & Geissinger, 1997). Samma vaccin hade skyddande effekt mot FHV hos ca 50% av de vaccinerade individerna när infektionsbelastning utfördes 7,5 år efter grundvaccinationen (Scott & Geissinger, 1999).

### *Läge i Sverige jämfört med EU*

Sedan vaccin introducerades är sjukdomsfallen färre och symtomen mindre grava. FHV kan mycket sällan påvisas från friska katter i svenska uppfödningar (Ström Holst et al., opublicerade resultat), något som till viss del troligen kan förklaras av att virus ligger latent. FHV påvisas ibland från katter med kliniska symtom, och det finns inget som tyder på att läget i Sverige på något avgörande sätt skiljer sig från det i övriga EU. I Storbritannien anges FCV och kattens herpesvirus vara de två dominerande orsakerna till kattsnuva (Gaskell & Dawson, 1998).

### *Gruppens rekommendation – kattens herpesvirus*

Vaccin mot kattens herpesvirus är ett basvaccin som bör ges till alla kattungar. Grundvaccination inleds vanligtvis vid nio veckors ålder och görs med två vaccinationer med tre veckors intervall enligt tillverkarnas rekommendation. Två grundvaccinationer rekommenderas, trots att detta är ett levande vaccin, på grund av svårigheten att få ett gott skydd mot herpesviruskomponenten i de kombinerade vaccinerna. Vid högt smittryck i besättningen rekommenderas en extra vaccination från sex veckors ålder (Dawson et al., 2001). Revaccination görs vid ca ett års ålder. Ytterligare revaccination av vuxna katter som lever inomhus utan kontakt med andra katter är inte nödvändig. För katter som fortsätter att exponeras för smittrisker rekommenderar tillverkaren årlig revaccination. Det finns idag inte publicerade data som styrker längre vaccinationsintervall med de i Sverige tillgängliga levande kombinationsvaccinerna. I USA har man valt att rekommendera revaccination vart tredje år baserat på studier av avdödat kombinationsvaccin (Scott & Geissinger, 1997; Scott & Geissinger, 1999) för att minska antalet vaccinationer under kattens livstid (Anonym, 1998; Anonym, 2000).

## **Kattens leukemivirus**

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Kattens leukemivirus (FeLV) är ett retrovirus som förekommer i tre subtyper; A, B och C. FeLV-A är den vanligaste och är den variant som smittar mellan katter. Katternas motståndskraft mot infektion med FeLV ökar påtagligt med åldern. Av smittade kattungar blir de flesta persistent viremiska, och utvecklar förr eller senare FeLV-relaterad sjukdom (framför allt tumörer eller symtom relaterade till benmärgssuppression). Dessa katter är också en smittrisk för andra katter. De flesta vuxna katter som smittas utvecklar antikroppar och gör sig av med viruset (Cotter, 1998).

Kattens leukemivirus är känsligt för de flesta vanliga rengöringsmetoder (t.ex. tvål, desinfektionsmedel, värmebehandling och uttorkning) och överlever vanligen högst 48 timmar utanför katten (Cotter, 1998).

### *Smittvägar*

Kattens leukemivirus utsöndras framför allt med saliven hos katter som är smittbärare. Virus finns också i blod, avföring och ibland i urin men i relativt små mängder. Eftersom virus är känsligt smittar sjukdomen framför allt genom slickande och via bett. Ungar till en smittförande hona kan smittas i livmodern men vanligare är att de smittas genom att kattmamman slickar dem eller att de blir smittade via mjölken. Katter som är till synes helt friska kan vara smittbärare (Cotter, 1998).

### *Vaccinationsprinciper*

Eftersom katternas motståndskraft mot FeLV ökar med stigande ålder (åldersresistens), är vaccination mot viruset framför allt motiverat hos vissa unga katter. Vaccination istället för

testning i uppfödningar är direkt olämpligt, dels för att vaccination mot FeLV i en studie var associerat med vaccinassocierade sarkom i högre grad än andra vacciner (Kass et al., 1993) och dels för att de vaccin som finns inte ger ett hundra procentigt skydd mot sjukdomen hos kattungar (Jarrett & Ganière, 1996; Gueguen et al., 2000). Kattungar i en uppfödning skyddas betydligt säkrare från FeLV-smitta genom att alla katter i gruppen testas så att smittade katter kan identifieras och isoleras.

#### *Duration av immunitet*

Vacciner mot kattens leukemivirus varierar i förmågan att bygga upp skydd mot persistent viremi. Påvisande av skydd hos vaccinerade katter genom infektionsbelastning är svårt att genomföra, men ett fåtal studier visar en duration av immunitet på två till tre år (Scarlett & Pollock, 1991; Hofmann-Lehman et al., 1995).

#### *Läget i Sverige jämfört med EU*

Utekatter och katter från flerkattshushåll löper högre risk än andra katter att komma i kontakt med FeLV (Braley, 1994). Prevalensen FeLV-positiva katter bland sjuka katter i Europa varierar mellan 10 och 20% (Braley, 1994). Hur stor del av svenska sjuka katter som är positiva avseende FeLV är inte känt. Felint leukemivirus var i början av nittiotalet inte vanligt förekommande i Sverige (Olson et al., 1991b), men prevalensen kan vara högre regionalt. En stor geografisk variation finns beskriven i Danmark (Anonym, 2003b).

#### *Gruppens rekommendation – kattens leukemivirus*

Vaccin mot FeLV är ett tilläggs vaccin som bara bör användas till vissa katter. Strikta innekatter som inte träffar andra katter ska inte vaccineras, då de inte riskerar att bli smittade. Uppfödningar ska hållas fria från infektionen genom testning för påvisande av symtomfria smittbärare, och vaccinationer inom uppfödningar är därför inte aktuellt. I områden där infektionen är mer frekvent kan vaccination av utekatter dock vara lämpligt, framför allt för unga katter. Katterna vaccineras då två gånger med tre veckors mellanrum vid nio veckors ålder eller enligt tillverkarens rekommendationer. Revaccination av vuxna katter ska noga övervägas mot bakgrund av åldersresistensen och den förhöjda risken för biverkningar.

## **Kattens parvovirus - kattpest**

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Kattpest ses oftast hos kattungar men katter i alla åldrar kan smittas. Infektionen kan ha allt från ett perakut till ett subkliniskt förlopp. De vanligaste symtomen är feber, buksmärtor, kräkningar och senare diarré. Obehandlade katter kan vid den perakuta formen dö av chock, och vid den akuta formen av dehydrering, komplikationer associerade med en sekundär bakteriell infektion och dissiminerad intravaskulär koagulation (Greene, 1998d). Efter tillfrisknandet utsöndrar katterna virus i urin och faeces i högst sex veckor (Csiza et al., 1971). Parvovirus är ett mycket motståndskraftigt virus och det kan finnas kvar i miljön (avföring) i månader till år. För att avdöda parvovirus krävs 6% hypoklorit, 4% formaldehyd eller 1% glutaraldehyd under 10 minuter i rumstemperatur (Greene, 1998d).

#### *Smittvägar*

Infektionen är mycket smittsam och påträffas bland kattdjur över hela världen. Den förekommer bland både vild- och tamkatter. Inkubationstiden är 4-6 dagar. Katten smittas via direktkontakt med infekterade djur eller från virus i miljön inklusive kläder och skor. Virus sprids via avföring och till viss del via urin (Greene, 1998b). Ansamlingar av ovaccinerade, särskilt unga, katter ökar risken för ett utbrott, speciellt i kombination med bristande

omgivningshygien. Äldre katter får oftast endast lindriga symtom. Katter kan även smittas med vissa varianter av hundens parvovirus från en sjuk hund (CPV-2a, CPV-2b) (Truyen et al., 1996; Ikeda et al., 2002).

#### *Vaccinationsprinciper*

Kattungar är oftast skyddade av maternella antikroppar upp till ca åtta veckors ålder (Scott et al., 1970). Vaccin anses ge skydd mot såväl klinisk sjukdom som infektion (Anonym, 2000). Eftersom parvovirus är mycket motståndskraftigt och kan föras med på skor, kläder och utensilier bör även innelevande katter skyddas mot infektionen genom vaccination.

#### *Duration av immunitet*

Naturlig infektion ger flerårig immunitet. Vaccination med levande vaccin har visats inducera höga, skyddande, antikropstitrar som kvarstår minst fyra år (O'Reilly & Hitchcock, 1976). Vaccination med ett avdödat kombinationsvaccin gav kvarstående höga titrar hos samtliga vaccinerade katter i minst sex år (Scott & Geissinger, 1997; Scott & Geissinger, 1999) och fullständigt skydd mot experimentell infektion med FPV 7,5 år efter grundvaccinationen (Scott & Geissinger, 1999).

#### *Läge i Sverige jämfört med EU*

Utbrott av kattpest ses regelbundet i regioner där det finns ansamlingar av ovaccinerade katter. Enligt BSAVA är infektionen sällsynt i England på grund av effektiva vacciner.

#### *Gruppens rekommendation – kattens parvovirus*

Vaccin mot kattpest är ett basvaccin som bör ges även till strikta innekatter utan direktkontakt med andra katter. Kattungarna grundvaccineras från nio veckors ålder. Vid högt smittryck rekommenderas en extra vaccination från sex veckors ålder (Dawson et al., 2001). Revaccination utförs vid ca ett års ålder. Mot bakgrund av publicerade studier förefaller årlig revaccination inte vara nödvändig. Vaccinationsintervallen bör därför kunna utsträckas till minst två-tre år utan risk för katten. I USA rekommenderas revaccination vart tredje år efter grundvaccination och ettårsbooster (Anonym, 2000). Vid grundvaccination av en vuxen katt, som inte har något kvar av den maternella immuniteten, behövs endast en vaccination vid användning av levande vaccin.

## **Klamydofila**

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

*Chlamydofila felis* (hette tidigare *Chlamydia psittaci* var *felis*) är en bakterie som lever och förökar sig inne i celler, men också har en extracellulär fas. Utanför kroppens celler förekommer klamydofila som så kallade elementarkroppar, och dessa kan infektera andra katter (Greene, 1998a). Klamydofila kan ge allvarliga kliniska symtom i form av neonatal konjunktivit (0-2 veckor gamla kattungar) eller konjunktivit efter avvänjning (vid 6-12 veckors ålder) (Pedersen, 1991). Vuxna katter får ofta lindrigare symtom. Vuxna katter kan vara subkliniska bärare, och reaktivera infektionen och utsöndra smittämnet i samband med stress, t.ex. dräktighet och laktation (Wills, 1986). Förekomsten av höga antikropstitrar hos katter som inte har eller har haft konjunktivit, tyder på att katter kan infekteras med klamydofila utan att utveckla klinisk sjukdom (Ström Holst et al., opublicerat). Elementarkropparna kan överleva några dagar i miljön (Wills & Gaskell, 1994). De är känsliga för vanliga rengöringsmedel (Wills & Gaskell, 1994).

### *Smittvägar*

Klamydofila utsöndras framför allt i ögonsekret. Den kan ibland också påvisas i vagina och ändtarm, men den kliniska betydelsen av dessa lokaliseringar är oklar, liksom deras betydelse för smittspridningen (Wills & Gaskell, 1994). Klamydofila smittar framför allt via direktkontakt. I undantagsfall kan den smitta korta avstånd luftburet, eller via föremål (Wills & Gaskell, 1994). *Chlamydofila felis* torde inte utgöra någon zoonosrisk för personer med normalt immunförsvar.

### *Vaccinationsprinciper*

Vaccination mot klamydofila har visats lindra de kliniska symtomen, men vaccinerade katter kan bära på organismen och därmed vara en möjlig smittkälla för andra katter (Wills et al., 1987). Maternell immunitet hos kattungarna kvarstår i 9-12 veckor (Wills 1986).

### *Duration av immunitet*

Immunitet till följd av naturlig infektion liksom efter vaccination är kortvarig. Visst skydd har visats finnas upp till 12-18 månader (Wasmoen et al., 1992; Wills & Gaskell 1994).

### *Läge i Sverige jämfört med EU*

*Chlamydofila felis* är en infektion som är vanligare bland raskatter och katter från flerkattshushåll (Lazarowicz et al., 1982; Ström Holst et al., opublicerat). Läget är likartat i Sverige och i övriga Europa där infektionens prevalens har studerats (Lazarowicz et al., 1982; Gunn-Moore et al., 1995).

### *Gruppens rekommendation - klamydofila*

Vaccin mot klamydofila är tilläggs vaccin. Ett vaccin mot klamydofila, som också ger skydd mot kattpest, kattsnuva och kattens leukemivirus, finns på den svenska marknaden. Vaccination mot klamydofila kan vara indicerat i miljöer, framför allt uppfödningar, där klinisk sjukdom orsakad av *Chlamydofila felis* annars är ett problem. Poängteras bör att vaccinet i dessa miljöer skyddar mot kliniska symtom men att spridning av smitta mellan katter fortfarande kan äga rum. I miljöer med återkommande kliniska problem av klamydofila rekommenderas grundvaccination två gånger från nio veckors ålder. Revaccination görs årligen.

## **Redovisning per infektionsämne - hund**

### **Hundens adenovirus typ 1 (CAV-1)**

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

CAV-1 orsakar infektiös hepatit (ICH eller HCC) och ses vanligtvis hos unga hundar. Virus angriper huvudsakligen kärlendotel och parenkymala celler i lever och njure (Appel, 1987a; Appel, 1987c). HCC ger hög dödlighet speciellt bland små valpar och unga, ovaccinerade hundar. Sjukdomen har ofta ett perakut förlopp som kan påminna om en förgiftning. Hundar som överlever den akuta viremifasen får buksmärtor, kräkningar, faryngit och ökad blödningsbenägenhet. Ikterus ses vanligen inte förrän i senare skeden (Greene, 1998c). Virusantikroppskomplex kan ge upphov till corneaödem och uveit ("blue eye") som vanligen uppträder 1-3 veckor efter det att övriga symtom avklingat (Appel, 1987a). Hos räv orsakar viruset hjärninflammation. Virus finns spritt bland hunddjur i hela världen och anses ofta ge subklinisk infektion (Greene, 1998c). Sjukdomen är vanligast i ovaccinerade populationer. HCC (CAV-1) är en anmälningspliktig diagnos.

CAV-1 kan överleva flera veckor i 4°C och i 20°C men förstörs snabbt av värme (60°C i 3-5 min), ultraviolett ljus och pH 9 (Appel, 1987a). CAV-1 kan avdödas med ånga, jod, fenoler och natriumhydroxid men tål alkohol och eter (Greene, 1998c).

#### *Smittvägar*

Virus kan utsöndras med alla kroppsvätskor under de första 14 dagarna, och återfinns senare endast i njurarna och utsöndras då med urin. Efter infektion kan hundar utsöndra virus med urinen i minst 6-9 månader (Greene, 1998c). Virus kan smitta genom indirekt kontakt via exempelvis matskålar och händer men är inte luftburet (Appel, 1987a).

#### *Vaccinationsprinciper*

Vaccin som innehåller CAV-1 skyddar enbart mot infektion med CAV-1, medan vaccin innehållande CAV-2 ger skydd mot såväl CAV-1 och CAV-2. Levande, attenuerat vaccin ger ett gott skydd redan efter en vaccination, förutsatt att hunden inte har maternella antikroppar (Appel, 1987a; Appel 1987c). Eftersom levande attenuerat vaccin innehållande CAV-1, som visserligen antas ge livslång immunitet (Greene, 1998c), i vissa fall orsakar såväl "blue eye" som utsöndring av CAV-1 med urinen innehåller levande vacciner numera CAV-2 (Appel, 1987a). CAV-2 kan ibland utsöndras från övre luftvägar efter vaccination (Greene, 1998c). Maternella antikroppar mot CAV-2 kan kvarstå upp till 12-16 veckor (Appel, 1987c). Vid vaccination med levande attenuerat CAV-2 påvisas antikroppar mot CAV-2 från dag 5-6 efter vaccination medan antikroppar mot CAV-1 kommer något senare (Appel, 1987b). Avdödat CAV-1 vaccin kräver två grundvaccinationer och sannolikt årlig revaccination för att ge gott skydd mot sjukdom, medan den skyddande effekten av avdödat CAV-2 vaccin är osäker (Greene, 1998c).

#### *Duration av immunitet*

Genomgången sjukdom (HCC=CAV-1) anses ge livslång immunitet (Appel, 1987a). Vissa författare anser att immuniteten efter vaccination med levande attenuerat CAV-1 kan vara livslång (Greene, 1998c). På grund av komplikationer med vacciner innehållande levande CAV-1 har smittämnet dock i de flesta vacciner ersatts av levande CAV-2 som ytterst sällan orsakar kliniska symtom hos parenteralt vaccinerade hundar (Greene, 1998c). CAV-2 ger korsimmunitet mot CAV-1, men inte omvänt. Skyddande immunitet anses föreligga vid antikroppstiter på 1:16 eller mer i serumneutralisationstest. I fältstudier kunde skyddande humoral immunitet efter vaccination påvisas hos 65% av de vaccinerade hundarna efter mer än 36 månader, men resultaten kan inte korreleras till vaccintyp eftersom hundar vaccinerade med levande CAV-1, levande CAV-2 och/eller avdödat CAV-1 ingår i materialet (Olson et al., 1988). Duration av immunitet mot HCC hos hundar vaccinerade med levande CAV-2 är oklar, men kan vara kortare än hos hundar vaccinerade med avdödat CAV-1 (Olson et al., 1996).

#### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

I Sverige är HCC en ovanlig diagnos men sjukdomen påvisas sporadiskt hos ovaccinerade vuxna hundar och unga, ännu inte vaccinerade, valpar. HCC är en anmälningspliktig sjukdom och sedan 1997 har 0-6 fall rapporterats årligen (totalt 17 fall). Vaccination rekommenderas i andra länder som i Sverige.

#### *Gruppens rekommendation – CAV-1 (HCC)*

Vaccin mot CAV-1 är ett basvaccin. HCC är en reell risk i Sverige även om kliniska fall är ovanliga. Om valpar föds upp i en miljö där många okända hundar tillåts träffa valparna, vilket i sig är mindre lämpligt, föreligger en risk för smitta och sjukdom. Sådana valpar bör

vaccineras mot HCC redan vid 7-8 veckors ålder. Valparna behöver dock vaccineras igen vid ca 12-16 veckors ålder för att få ett fullgott skydd eftersom maternell immunitet kan minska effekten av den tidiga vaccinationen.

För valpar som lever under ett lägre smittryck, vilket innebär att de kan hållas på ett sätt som minimerar kontakten med okända hundar fram till ca 14-18 veckors ålder räcker det med en vaccination med levande attenuerat vaccin vid 12-16 veckors ålder. Revaccination görs när hunden är ca ett år. Mot bakgrund av publicerade studier behöver ytterligare revaccinationer inte göras oftare än med 2-3 års intervall. Hundar som exponeras för misstänkt förhöjd smittrisk, exempelvis vid utbrott eller resor i andra europeiska länder, bör dock inte revaccineras med längre intervall än vad tillverkaren rekommenderar.

## **Hundens adenovirus typ 2 (CAV-2)**

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

CAV-2 avses vara en av orsakerna till infektiös tracheobronchit (kennelhosta) hos hund. CAV-2 angriper endast epitelceller i luftvägar och eventuellt i tarm (Appel, 1987c). Det råder delade meningar om huruvida CAV-2 ensamt orsakar kliniska symtom, trots att patologiska lungförändringar ofta föreligger, eller om symtom endast ses när andra infektionsämnen är inblandade (Appel, 1987c; Ford & Vaden, 1998).

CAV-2 kan överleva flera veckor i 4°C och i 20°C, tål eter, alkohol och kloroform men förstörs snabbt av värme (56°C i 20 min), och pH <5 respektive pH >9 (Appel, 1987c).

### *Smittvägar*

CAV-2 överförs via oro-nasal smitta. Virus kan finnas kvar i celler i lungor och tonsiller hos en infekterad hund i flera veckor men utsöndras endast under 8-9 dagar eftersom de senare neutraliseras av bildade antikroppar (Appel, 1987c). Unga hundar, särskilt nyfödda, är mest mottagliga. Smittspridning sker mycket snabbt bland ovaccinerade djur.

### *Vaccinationsprinciper*

Levande, attenuerat CAV-2-vaccin ger skydd mot både CAV-1 och CAV-2. CAV-2 ingår sannolikt i kennelhostekomplexet även i Sverige varför vaccination även har viss skyddande effekt mot kennelhosta.

### *Duration av immunitet*

Se text under CAV-1.

### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

Inga studier finns publicerade.

### *Gruppens rekommendation – CAV-2*

Se CAV-1

## **Hundens herpesvirus typ 1 (CHV-1)**

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

CHV-1 orsakar hos vuxna hundar en som regel mild, eller asymtomatisk luftvägsinfektion (Hashimoto et al., 1982) men anses inte längre vara av någon väsentlig betydelse inom kennelhostekomplexet (Ford & Vaden, 1998). Hos nyfödda valpar, under 2-3 veckors ålder, ger infektion med CHV-1 däremot en allvarlig, ofta dödlig, infektion (del i ”fading puppy syndrome”) (Carmichael et al., 1965). Infektion under dräktigheten kan orsaka resorption av



embryon, abort eller dödfödsel (Hashimoto, 1982). CHV-1 kan också ge genital infektion hos vuxna hundar. CHV-1 har mycket begränsad överlevnad i miljön och är känsligt för vanliga desinfektionsmedel och fettlösande medel (Carmichael & Greene, 1998).

#### *Smittvägar*

CHV-1 smittar framför allt via övre luftvägar vid direktkontakt, t.ex. mellan tik och valpar, men smittöverföring via könsvägarna kan förekomma (Carmichael & Greene, 1998). CHV-1 ger som andra alfaherpesvirus upphov till en persistent infektion, latens och möjlig reaktivering av virus med ny smittspridning som följd (Murphy et al., 1999).

#### *Vaccinationsprinciper*

Det finns ett EU-godkänt vaccin som enligt uppgift kommer att introduceras i Sverige hösten 2003 och som är avsett att användas till tikar i samband med dräktighet för att via maternella antikroppar skydda valparna under de riskfyllda första tre veckorna (Poulet et al., 2001). Vaccinet är främst avsett för problemkennlar. Vaccinet skyddar inte tiken mot infektion och förhindrar inte att valparna blir smittade senare i livet. Vaccinet har funnits en tid i exempelvis Frankrike och Tyskland men tycks inte användas i någon större omfattning.

#### *Duration av immunitet*

Med tanke på vaccinet indikation är durationen av skyddet av underordnad betydelse.

#### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

Infektion med herpesvirus är vanligt bland hundar i Europa (Lacheretz & Cognard, 1998; Reading & Field, 1998; Rijsewijk et al., 1999; Ronsse et al., 2002) och förefaller vara lika vanligt förekommande i Sverige (Englund & Klingeborn, opublicerade resultat). Valpdödighet orsakad av CHV-1 förekommer sporadiskt i kennelmiljöer både i Sverige och i övriga Europa.

#### *Gruppens rekommendation – hundens herpesvirus*

Vaccin mot CHV-1 är ett tilläggs vaccin. Vaccin mot CHV-1 bör endast användas till vissa avelstikar. Om tiken ska valpa i en miljö där CHV-1 tidigare orsakat problem med valpdödighet kan vaccination vara lämpligt, speciellt om tiken inte har antikroppar mot CHV-1 och introduceras i den endemiska miljön i anslutning till dräktighet eller valpning vilket innebär en ökad risk för dödlig infektion av valparna. Vaccin mot CHV-1 fyller ingen funktion hos icke dräktiga vuxna hundar eller hos valpar.

## **Hundens parainfluensavirus typ 2 (CPiV-2)**

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

CPiV-2 är en av orsakerna till infektiös tracheobronchit (kennelhosta) hos hund. I experimentella studier orsakar CPiV-2 ensamt relativt lindriga symtom från övre luftvägarna (Wagener et al., 1984). I en ovaccinerad population kan CPiV-2 orsaka omfattande utbrott av kennelhosta med måttliga symtom (Ueland, 1990). Virus är relativt instabilt, känsligt för vanliga fettlösande medel som eter och kloroform (Appel & Binn, 1987a).

#### *Smittvägar*

Parainfluensavirus har isolerats från hundar med symtom på kennelhosta och utsöndras under första veckan efter infektion (Rosenberg et al., 1971). Smitta sker via direktkontakt och aerosol och miljöer där många hundar samlas innebär en ökad risk för infektion (Englund et al., 2003).

### *Vaccinationsprinciper*

Levande, attenuerade vaccin mot CPiV-2 finns både för injektion och för intranasalt bruk. Endast injektionsvaccin finns registrerat i Sverige. Lokal immunitet har stor betydelse för skydd mot övre luftvägsinfektioner varför nivån cirkulerande antikroppar inte speglar vaccinets skyddande effekt (Greene, 1998b). Vaccin mot CPiV-2 skyddar inte mot infektion men reducerar sjukdomssymtomen vid smitta. Intranasala vacciner, som används i andra länder, ger såväl lokalt som systemiskt skydd, kan ges redan från 3 veckors ålder och ger bra svar trots närvaro av maternella antikroppar (Greene, 1998b). Nackdelen är att de intranasala vaccinerna inte sällan orsakar kliniska symtom på kennelhosta under några dagar (Ford & Vaden, 1998). Intranasala vacciner mot CPiV-2 förekommer oftast i kombination med *Bordetella bronchiseptica*-vaccin och ges främst inför ökad smittrisk, t.ex. före vistelse på hunddagis.

### *Duration av immunitet*

Efter naturlig infektion kan virusneutraliserade antikroppar mot CPiV-2 påvisas minst två år efter utbrottet (Appel & Binn, 1987a). Kennelhosta orsakas av ett flertal agens såsom parainfluenzavirus typ 2, CAV-2, och *Bordetella bronchiseptica*. Injicerade vacciner mot dessa smittämnen orsakar oftast en kortvarig duration av immunitet, högst omkring ett år, eftersom den lokala immuniteten i övre luftvägarna är viktig för skydd mot sjukdom (Bemis et al., 1977; Appel & Binn, 1987a; Appel & Binn, 1987b). Intranasala vacciner ger ett snabbt insättande skydd men inte heller dessa vacciner ger idag något långvarigt skydd (Greene, 1998b).

### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

Kennelhosta är en vanlig sjukdom som för den enskilda hunden oftast inte orsakar allvarigare problem. Antikroppar mot CPiV-2 förekommer hos knappt en tredjedel av vuxna hundar som inte vaccinerats mot CPiV-2 (Englund et al., 2003). För mycket unga eller annars försvagade djur kan sjukdomen dock vara farlig, med eller utan sekundär infektion.

### *Gruppens rekommendation – hundens parainfluenza*

Vaccin mot hundens parainfluenza är idag ett tilläggs vaccin som bör användas till hundar som lever i hundrika miljöer, tävlar eller vistas på hundpensionat eller liknande. Grundvaccination av valpar görs i så fall enligt samma princip som för valpsjukevirus och CAV-1. Om valpar föds upp i en miljö där många okända hundar tillåts träffa valparna föreligger en påtaglig risk för smitta och sjukdom. Sådana valpar bör vaccineras mot CPiV-2 redan vid 7-8 veckors ålder. Valparna behöver dock vaccineras igen vid ca 12-16 veckors ålder för att få ett fullgott skydd eftersom maternell immunitet kan minska effekten av den tidiga vaccinationen.

För valpar som lever under ett lägre smittryck, vilket innebär att de kan hållas på ett sätt som minimerar kontakten med okända hundar fram till ca 14-18 veckors ålder räcker det med en vaccination med levande attenuerat vaccin vid 12-16 veckors ålder. Revaccination görs senast när hunden är ca ett år. Durationen av den skyddande immuniteten är troligen relativt kort. För att bibehålla ett skydd mot CPiV-2 bör revaccination troligen ske minst en gång per år och extra revaccination inför förhöjd smittrisk bör också övervägas. Vid dessa upprepade vaccinationer bör hunden vaccineras riktat mot endast kennelhosta.

## Hundens parvovirus typ 2 (CPV-2)

### *Smittämne och överlevnad i miljön*

Hundens parvovirus (CPV-2) som påvisades första gången 1978 orsakar perakut hemorragisk gastroenterit. Tidigare sågs också myokardit hos mycket unga valpar som infekterats *in utero* eller under neonatalperioden, men den formen av sjukdomen är numera ovanlig eftersom få valptikar saknar skydd mot parvovirusinfektion (Hoskins, 1998). Hundens parvovirus förekommer numera även i två närbesläktade stammar, CPV-2a och CPV-2b. CPV-2a, som liksom CPV-2 ger relativt milda symtom, är vanligast i Europa medan CPV-2b är den vanligaste parvovirusstammen i USA och anses ge mer allvarliga symtom (Yule et al, 1997). Parvovirusorsakad diarré har i Sverige numera sällan så dramatiskt förlopp. De flesta valpande tikar idag har viss immunitet mot sjukdomen till följd av vaccinationer och de yngsta valparna skyddas därför av maternell immunitet.

Parvovirus är synnerligen motståndskraftigt och kan överleva utanför värdjuret i flera år. Parvovirus tål temperaturer upp till 100°C, avdödas först av pH 12 eller mer, och tål de flesta förekommande desinfektionsmedlen i vanlig brukslösning, så noggrann granskning av tillverkarnas anvisningar är nödvändig vid desinfektion mot parvovirus.

### *Smittvägar*

Parvovirus smittar från avföring (fekal-oral smitta). Virusutsöndringen börjar 3-4 dagar efter infektion (oftast innan tydliga kliniska symtom uppstått) och stora mängder virus utsöndras under 7-10 dagar (Hoskins, 1998). Eftersom parvovirus överlever mycket länge i miljön är indirekt smitta vanlig och mycket svår att undvika. Subklinisk infektion förekommer också, främst hos vuxna hundar (Hoskins, 1998).

### *Vaccinationsprinciper*

På marknaden finns idag både inaktiverat vaccin och levande attenuerat vaccin i olika kombinationer med andra vanliga vacciner. Numera antas de flesta vuxna hundar ha ett visst skydd mot sjukdomen, delvis till följd av naturlig smitta men främst tack vare frekvent vaccinering. Predisponerande faktor för sjukdom hos unga valpar anses bl.a. vara låga halter av maternella antikroppar, varför det är viktigt att vaccinera avelstikar. Interferens från maternella antikroppar blockerar immunisering med vaccin vid antikropps nivåer som inte längre skyddar från sjukdom (Pollock & Carmichael, 1982b).

### *Duration av immunitet*

Duration av immunitet efter naturlig infektion med parvovirus har visats bestå minst 20 månader (Pollock & Carmichael, 1983). En experimentell vaccinationsstudie av valpar visar att IgM kan påvisas redan efter sex dagar och höga titrar ses 9-16 dagar efter vaccination, medan IgG titrarna ses från nio dagar efter vaccination och kvarstår minst 30 dagar (Waner et al., 2003). Efter vaccination med därpå följande infektionsbelastning har ett levande vaccin visats ha en skyddande immunitet upp till två år och ett avdödat upp till 15 månader (Carmichael et al., 1983; Povey et al., 1983). De flesta levande vacciner, som finns på marknaden nu, inducerar höga antikropps titrar som kan kvarstå upp till sex år (Carmichael, 1999).

### *Läget i Sverige jämfört med övriga EU*

Parvovirus kan anses förekomma överallt där det finns hundar. Enstaka sjukdomsfall och enstaka besättningar med problem synes vara bilden i Sverige, där vaccination sker i tämligen

hög utsträckning. Vaccinationsrekommendationerna tycks likartade i de flesta EU-länder, men rekommenderade revaccinationsintervall varierar mellan ett och två år.

#### *Gruppens rekommendation – hundens parvovirus*

Vaccin mot hundens parvovirus är ett basvaccin. Valpar bör vaccineras mot CPV-2 innan de lämnar uppfödningssmiljön. Vaccinet kan ges från sex veckors ålder men tidig vaccination innebär en ökad risk för interferens med maternell immunitet. Den andra grundvaccinationen ges vid 12 veckors ålder då den maternella immuniteten inte anses interferera med vaccinet. Vissa valpar har ett fullgott skydd först ca 10 dagar efter den andra vaccinationen. En tidigare ovaccinerad valp som är minst 12 veckor gammal ges bara en grundvaccination med levande vaccin och kan anses vara skyddad ca 10 dagar efter vaccinationen. Revaccination görs i båda fallen vid ca ett års ålder. Mot bakgrund av publicerade studier anses fortsatta revaccinationer inte behöva göras oftare än med 2-3 års intervall. Vid förhöjd smittrisk, exempelvis utbrott av parvovirusinfektion eller kennelvistelse, bör revaccination inte göras mer sällan än vad tillverkaren rekommenderar.

Vid förstagångsvaccination av en vuxen hund, som inte har någon maternell immunitet som kan interferera med vaccinet, ges endast en vaccination vid användning av levande vaccin.

### **Hundens valpsjukevirus (CDV)**

#### *Smittämne och överlevnad i miljön*

CDV (canine distemper virus) är ett morbillivirus (nära släkt med mässlingvirus) som orsakar valpsjuka och är den, efter rabies, allvarligaste virussjukdomen hos hund. Sjukdomen är mycket smittsam och förekommer i hela världen. Förloppet är ofta bifasiskt med en övergående febertopp inom en vecka från infektionen och akut generaliserad valpsjuka efter ytterligare någon vecka (Deem et al., 2000). Valpsjuka drabbar ovaccinerade hundar och är därför vanligast hos unga djur. Infektion medför stor risk för sekundära, allvarliga infektioner p.g.a. immunosuppression. Effektiv behandling saknas. Genomgången sjukdom ger troligen livslång immunitet (Appel, 1987b). Hundens valpsjukevirus kan infektera, och orsaka allvarlig sjukdom hos vilda och tama mårddjur, hunddjur, hyena, tvättbjörn, björnar, stora kattdjur (Deem et al., 2000) och säl (Visser et al., 1993) varför ovaccinerade hundar utgör en potentiell smittrisk för zooparker, vilt, marina däggdjur och pälsdjursfarmer. Ett närbesläktat valpsjukevirus har också orsakat utbrott av valpsjuka hos sälar i nordsjön (Osterhaus et al., 1990). Sälens valpsjukevirus (PDV-1) kan orsaka sjukdom hos hund (Osterhaus et al., 1990) och mink (Blixenkrone-Möller et al., 1989). Valpsjuka är en anmälningspliktig diagnos.

Virus kan överleva i kroppsvävnad i 48 timmar vid 25° och i 14 dagar vid 5°, alltså hårdigare vid låga temperaturer. CDV förstörs snabbt utanför värdjuret och är speciellt känsligt för fettlösande preparat som snabbt förstör virusets hölje (Appel, 1987b).

#### *Smittvägar*

Hunden är huvudsaklig smittreservoar, smittan överförs främst med aerosol eller droppsmitta men smittade hundar kan utsöndra virus med samtliga kroppsvätskor i upp till 90 dagar även om utsöndringen vanligen upphör när antikroppstitrarna stiger ca 14 d efter infektion (Greene & Appel, 1998). Vanligast är infektion via luftvägarna genom direkt kontakt eller via aerosoliserade viruspartiklar från luftvägar eller urin (Deem et al., 2000). Indirekt smittöverföring är också möjlig men virus överlever inte länge utanför hunden. CDV kan också överföras transplacentalt (Krakowka et al., 1977). Diagnos av valpsjuka är anmälningspliktig.

### *Vaccinationsprinciper*

Skydd mot valpsjuka har hittills endast uppnåtts vid användning av levande attenuerade vacciner (Chappuis, 1995; Greene & Appel, 1998). Gunnar Rockborn i Sverige var den förste att odla valpsjukevirus i cellkultur (Rockborn, 1958) och stammen blev senare en av de viktigare vaccinstammarna. Skydd mot infektionsbelastning uppkommer redan fem dagar efter en enkel vaccination och kvarstår minst ett år (Chappuis, 1995). Levande attenuerat valpsjukevaccin förhindrar såväl infektion som spridning av virus (Chalmers & Baxendale, 1994). Maternella antikroppar överförs både transplacentalt och via colostrum (Krakowka et al., 1978; Greene & Appel, 1998). Hos valpar av storvuxna, snabbväxande raser anses mängden maternella antikroppar minska snabbare än hos valpar av små raser (Chappuis, 1995). För att bryta igenom maternell immunitet och kunna vaccinera unga valpar i en endemisk situation rekommenderas ibland användning av humant mässlingvaccin (Greene & Appel, 1998). Det har emellertid visats att den skyddande effekten av humant mässlingvaccin ( $10^{4.7}$  TCID<sub>50</sub> per hund) är begränsad jämfört med CDV-vaccin med relativt högt antigeninnehåll ( $>10^{5.0}$  TCID<sub>50</sub>/ml) vid experimentell infektion med valpsjukevirus (Chalmers & Baxendale, 1994). Gott immunsvär hos valpar med maternella antikroppar har nyligen visats med ett experimentellt rekombinantvaccin där generna för valpsjukans hemagglutinin- och fusionsantigen uttrycks i en CAV-2 vektor utvecklad ur en attenuerad vaccinstam (Fischer et al., 2002).

### *Duration av immunitet*

Immunitet mot valpsjuka efter genomgången naturlig infektion kvarstår lång tid, sannolikt 7 år eller längre (Appel & Gillespie, 1972). Höga titrar av IgG och IgM ses från nio dagar efter vaccination och IgM-titrarna avtar omkring tre veckor efter vaccinationen medan IgG-titrarna fortsatt är höga (Waner et al., 2003). Efter vaccination och infektionsbelastning har studier visat en skyddande immunitet som varar minst 12 till 30 månader (Auby et al., 1974; Cooper et al., 1991). En antikroppstiter på 1:16 eller mer i serumneutralisationstest anses vara skyddande. Äldre serologiska studier har visat att skyddande immunitet kvarstår minst ett år (Ackermann et al., 1983), men troligen skyddas hundarna mycket längre (Olson et al., 1997a; Olson et al., 1997b; Carmichael, 1999). I en studie av svenska hundar påvisades en skyddande immunitet hos 65% av hundarna som antikroppstestades mer än 36 månader efter senaste vaccination (Olson et al., 1988). Rockbornstammen och den amerikanska Snyder Hillstammen anses ibland ge upphov till bättre immunitet än Ondesteport-stammen men också en större risk att orsaka sjukdom hos vaccinerade valpar med bristfälligt immunförsvar (Greene, 1998b).

### *Läget i Sverige jämfört med övriga EU*

Valpsjuka är ovanligt i Sverige tack vare att en stor andel av hundpopulationen vaccineras, åtminstone som valpar (Olson et al., 1996). Sjukdomsfall uppträder om och när andelen vaccinerade hundar blir för liten eller kvaliteten på använda vacciner är för dålig. Valpsjuka är en anmälningspliktig sjukdom och sedan 1997 har totalt sju fall (åren 1998 och 2000) rapporterats.

### *Gruppens rekommendation – hundens valpsjukevirus*

Vaccin mot valpsjuka är ett basvaccin. Även om smittrisen för valpsjuka i dagsläget förefaller vara något mindre än risken att valpen smittas med CAV-1 rekommenderas grundvaccination av valpar, revaccination vid ca ett års ålder och ytterligare revaccinationer enligt samma principer som för vaccination mot CAV-1 (HCC) eftersom vaccinerna bara finns i kombination.

## Leptospiros

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Spiroketerna *Leptospira* serovar icterohaemorrhagiae och *Leptospira* serovar canicola, har ansetts vara de viktigaste orsakerna till leptospiros hos hund, även om infektion med andra serovarer också förekommit (Greene et al., 1998). I Nordamerika där vaccination mot ovanstående två serovarer är vanlig ses numera oftare sjukdom orsakad av serovarena grippotyphosa, pomona och bratislava (Birnbaum et al., 1998; Greene et al., 1998; Faine et al., 1999b; Prescott et al., 2002). Leptospiros orsakad av serovarena icterohemorrhagiae och canicola är numera ovanligt och ses framför allt hos valpar och ovaccinerade hundar (Prescott et al., 2002). Inkubationstiden varierar och infektion med olika serovarer av *Leptospira* kan ha allt från ett perakut till ett kroniskt förlopp (Greene et al., 1998). *Leptospira* serovar canicola orsakar oftast en subakut infektion hos hund som ger symtom på nefrit medan den akuta formen ger akuta kräkningar, cirkulationskollaps och uremi. Hundar som drabbas av den akuta formen dör oftast inom fyra dygn (Faine et al., 1999b). Serovar icterohemorrhagiae ger liknande symtom men ger oftare ett perakut förlopp med tydligare blödningstendens (Faine et al., 1999b). De vanligaste symtomen vid leptospiros orsakad av andra serovarer var i en kanadensisk studie slöhet, matvägran, kräkningar, smärtor i buk eller ländrygg, uttorkning och polydipsi/polyuri (Prescott et al., 2002). Hundar som överlever leptospiros har ofta kronisk njurinsufficiens och blir ofta kroniska smittbärare (Faine et al., 1999b). Leptospiros är en zoonos och diagnosen är anmälningspliktig.

Spiroketen är mycket känslig för torra, hämmas av  $\text{pH} < 6$  eller  $\text{pH} > 8$  och förstörs av temperaturer under  $10^\circ\text{C}$  respektive över  $34^\circ\text{C}$  (McDonough, 2001). Under gynnsamma, fuktiga och tempererade förhållanden, exempelvis i fuktig jord, kan spiroketen överleva i upp till sex månader, överlevnadstiden i ytvatten är flera månader och spiroketen trivs bättre i stillastående vatten än i strömmande (McDonough, 2001). Bakterierna dör snabbt i utspädd sur urin, men överlever i basisk urin (Faine et al., 1999a). Risken för leptospiros hos hund i Nordamerika ökar signifikant under sensommar och höst och är positivt korrelerad till regnmängden ca tre månader tidigare (Ward, 2002).

### *Smittvägar*

Olika serovarer brukar för enkelhets skull tillskrivas olika så kallade primära reservoarvärdar, även om grunden till värdpreferensen kan vara biologisk, immunologisk eller ekologisk (Faine et al., 1999a). Hund anses vara primär värd endast för serovar canicola, medan serovar icterohaemorrhagiae har sin huvudsakliga reservoar hos råttor (Greene et al., 1998). Leptospiros kan smitta från hund till människa via direktkontakt via t.ex. saliv eller urin (Chomel & Arzt, 2000). Överföring av smitta kan ske genom direktkontakt med smittad urin, vid parning, intrauterint, genom bitsår eller genom förtäring av smittad vävnad (Greene et al., 1998; Faine et al., 1999b). I endemiska områden i USA anses hundar oftast smittas via jord eller vatten, som kontaminerats med urin från smittade vilda djur, och endast i undantagsfall från andra hundar (<http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo>). Epidemiologin påverkas framför allt genom intermittent utsöndring av organismer via urinen från kroniskt smittade individer (Faine et al., 1999a). Hundar som överlevt infektionen kan utsöndra spiroketer i urinen intermittent i månader (Greene et al., 1998).

### *Vaccinationsprinciper*

Avdödat, bivalent vaccin finns riktat mot *L.* serovar icterohemorrhagie och *L.* serovar canicola men är inte registrerat i Sverige utan finns tillgängligt mot licens. Vaccinet utgörs av kemiskt inaktiverade bakterin och innehåller därför fler antigen som kan ge upphov till allergiska

reaktioner jämfört med vävnadsodlade virusvacciner (Greene et al., 1998) och rekommenderas därför inte till valpar under 9 veckors ålder (Greene, 1998c). Nyligen har också ett vaccin mot serovarenna grippotyphosa och pomona lanserats i Kanada (Prescott et al., 2002). Vaccin skyddar mot klinisk sjukdom men inte mot infektion eller smittspridning och förhindrar inte uppkomst av kroniska smittbärare (Greene, 1998c; McDonough, 2001). Vaccination skyddar inte heller mot infektion eller sjukdom orsakad av andra serovarer än de som ingår i vaccinet (Faine et al., 1999b). I endemiska områden rekommenderas ofta vaccination innan sommarsäsongen eller 2-3 gånger per år.

#### *Duration av immunitet*

Trots att vaccination mot leptospiros förekommit länge saknas publicerade studier som visar duration av skyddanden effekt genom infektionsbelastning (McDonough, 2001). En studie av Hartman och medarbetare (1984), av hundar som vaccinerats mot serovar canicola och serovar icterohemorrhagiae med ett inaktiverat bakterinvaccin, visar att efter den första vaccinationen, liksom efter varje revaccination, ses en IgM-produktion som når maximal titer ca en vecka efter varje vaccination och IgM-titern är inte längre detekterbar efter sju veckor. Detekterbara IgG-titrar ses först efter den andra vaccinationen och ligger som högst omkring en vecka efter vaccinationen men titrarna minskar till låga värden (1:20 i en ELISA-test) hos de flesta hundar redan inom ett halvår. Hos vissa hundar sjönk titrarna redan inom tre-sju veckor. Efter revaccination ett år efter de första två vaccinationerna sågs en mer markerad IgG-titerstegring som kvarstod med förhöjda nivåer ett år.

#### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

Sverige har låg förekomst av leptospiros hos alla djurslag inklusive hund. Leptospiros är anmälningspliktig och sedan 1997 har årligen 8-13 fall hos hund rapporterats till följd av påvisade antikroppar. Det framgår inte av rapporteringen om några av hundarna uppvisat kliniska symtom, om de endast vistats i Sverige eller om de testats just för att de vistats utomlands. De högsta påvisade titrarna (1:400-1:800) sågs hos två hundar år 2000 och två hundar år 2001. I en italiensk studie (Scanziani et al., 2002) var 30% av nyligen infångade hittehundar seropositiva, 14-49% av hundarna seropositiva i tre hundgårdar för hittehundar (varav två med bristande hygieniska förhållanden) medan seroprevalensen var låg (3,4%) bland de undersökta privatägda hundarna. De vanligaste serovarenna hos hundar som vaccinerats (mot ictero och canicola) var bratislava och grippotyphosa (Scanziani et al., 2002) och dessa serovarer har också orsakat sjukdom hos vaccinerade och ovaccinerade italienska hundar (Scanziani et al., 1994). I Glasgow var åren 1986-88 totalt 23% av ovaccinerade hundar seropositiva, främst mot serovar canicola, medan motsvarande siffra för Edinburgh var 12% vilket visar att smittrycket varierar även lokalt (van den Broek et al., 1991). I samma studie påvisades växt av serovar canicola eller serovar bratislava i urinen hos 8% av de provtagna hanhundarna (van den Broek et al., 1994). I en studie från Grekland var 9,3% av hundarna seropositiva oavsett om de bodde på landet eller i Aten (Boutsini et al., 2002). Leptospiros förekommer alltså med varierande prevalens i olika delar av Europa, och mer detaljerade uppgifter saknas ofta. Vaccination mot serovar icterohemorrhagiae och serovar canicola tillämpas i de flesta länder i södra och mellersta Europa.

#### *Gruppens rekommendation - leptospiros*

Vaccin mot leptospiros (serovarenna canicola och icterohemorrhagiae) är ett tilläggs vaccin och ger ett begränsat skydd. Det finns idag ingen grund för att hålla hundar som endast vistas i Sverige vaccinerade mot leptospiros, men särskilda regler gäller för närvarande för hundar som förs in från EU. När en planerad förändring av de svenska införselreglerna inom kort träder ikraft kommer inte längre leptospiros vaccination att krävas för återresa till Sverige.

Eftersom infektionen är allvarlig för hund och dessutom en zoonos rekommenderas emellertid vaccination minst enligt nuvarande införelregler (vaccination högst ett år innan utresan) om hunden ska medföras på Europasemestern. Årlig revaccination rekommenderas för regelbundet resande hundar. Revaccinationen bör helst göras straxt före resan, speciellt vid planerad vistelse i skog, lantbruksmiljö eller kennelmiljö där hunden löper extra stor risk att komma i kontakt med urin från gnagare eller infekterade husdjur. Om det har gått mer än ett halvår mellan grundvaccinationen (de första två vaccinationerna mot leptospiros) och resan, och om hunden ska vistas i riskmiljöer, bör en extra revaccination övervägas eftersom antikroppstitrarna förefaller gå ner snabbare efter de två första vaccinationerna än efter de efterföljande boostervaccinationerna.

## Redovisning per infektionsämne – både katt och hund

### *Bordetella bronchiseptica*

#### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

*Bordetella bronchiseptica* är en Gram-negativ, fakultativt anaerob kockoid bakterie som är en av de viktigaste orsakerna till kennelhosta (Ford & Vaden, 1998). *Bordetella bronchiseptica* förefaller vara en primärpatogen hos hund som ensam orsakar typisk kennelhosta vid experimentell infektion framför allt hos valpar (Thompson et al., 1976; Ellis et al., 2001). Bakterien finns spridd över hela världen och kan ofta påvisas i övre luftvägar även hos friska hundar (Ford & Vaden 1998). Sjukdomsfall kan vara svårbehandlade.

*Bordetella bronchiseptica* har på senare år även uppmärksammats i samband med övre luftvägsinfektion även hos katt och påvisas ibland i övre luftvägarna hos katt utan samtidig påvisbar virusinfektion (Elliott, 1991; Binns et al., 1999). Experimentell infektion av kattungar har orsakat klinisk sjukdom (Jacobs et al., 1993; Coutts et al., 1996). Även vid naturlig infektion ses de allvarligaste symtomen hos kattungar (Welsh, 1996; Willoughby et al., 1991; Turnquist & Ostlund, 1997) men bakterien kan också isoleras från luftvägarna på kliniskt friska katter (McArdle et al., 1994). *Bordetella bronchiseptica* är en sekundärinfektion vid övre luftvägsproblem men betydelsen av bakterien som primärpatogen hos katt är oklar.

Bakterierna kan överleva länge under varierande förhållanden men är känsliga för UV-strålning, höga respektive låga pH-värden samt de flesta desinfektionsmedel.

#### *Smittvägar*

*Bordetella bronchiseptica* smittar huvudsakligen genom direktkontakt. Smittade hundar utsöndrar som mest bakterier en vecka efter infektionen, och utsöndrar relativt stora mängder bakterier så länge de har symtom, men bakterier kan påvisas i trachealsvabbar i upp till 14 veckor (Bemis et al., 1977). Bakterier kan odlas från nässekret lika länge som de finns i trachea (Bemis et al., 1977). Vid intranasal vaccination överförs vaccinstammen till kontaktdjur och hos katt kan, enligt produktresumén, vaccinstammen ibland isoleras fortfarande ett år efter intranasal vaccination.

*Bordetella bronchiseptica* kan i undantagsfall smitta människor (Chomel & Arzt, 2000). Publicerade fall rör sig huvudsakligen om personer med immunbristsjukdom och kontakt med hund eller katt redovisas som en möjlig smittväg i ett fåtal av fallen (Dworkin et al., 1999). Varianter av bakterien har dock också påvisats hos två hostande barn med normalt immunförsvar och utan djurkontakt (Stefanelli et al., 1999).



### *Vaccinationsprinciper*

Levande, attenuerade vacciner för såväl injektion som intranasalt bruk finns för hund, men är inte tillgängliga i Sverige. Vaccinerna skyddar inte mot infektion men ger såväl kortare sjukdomstid som lindrigare symtom hos vaccinerade valpar (Ellis et al., 2001). Experimentella studier med amerikanska vacciner har visat att den bästa skyddande effekten uppnåddes hos valpar som fick såväl intranasalt som intramuskulärt vaccin vid 14, 16 och 18 veckors ålder (IM+IM+intranasalt eller intranasalt +IM+IM) men även dessa valpar hostade något veckan efter experimentell infektion vid 20 veckors ålder (Ellis et al., 2001). Intranasalt vaccin har fördelen att kunna användas så tidigt som vid 2-3 veckors ålder (eftersom det inte påverkas av maternella antikroppar), ger snabbare skydd och stimulerar såväl lokal som systemisk immunitet (Ford & Vaden, 1998). Intranasala vacciner kan dock ge upphov till hosta och näsflöde några dagar efter vaccinationen (Ford & Vaden, 1998). Vid vaccination av redan seropositiva hundar har subkutant vaccin, liksom samtidig administrering av intranasalt och subkutant vaccin, visats ge en bättre boostereffekt på cirkulerande antikroppar än enbart intranasalt vaccin (Ellis et al., 2002). I vissa europeiska länder rekommenderas dock intranasal vaccinering inför t.ex. pensionatsvistelse (Nederländerna) eller i vissa fall årligen i samband med annan vaccinering (Frankrike).

För katt finns ett vaccin för intranasalt bruk, som innehåller levande attenuerad *Bordetella bronchiseptica*. Vaccinet är centralt Europaregistrerat men marknadsförs inte ännu i Sverige.

### *Duration av immunitet*

Kennelhosta kan orsakas av ett flertal smittämnen såsom parainfluensavirus typ 2, CAV-2, och *Bordetella bronchiseptica*. Injicerade vacciner mot dessa smittämnen orsakar oftast en kortvarig duration av immunitet, omkring ett år, eftersom den lokala immuniteten i övre luftvägarna är viktig för skydd mot sjukdom (Bemis et al., 1977; Appel & Binn, 1987a; Appel & Binn, 1987b; Greene, 1998b). Efter genomgången infektion med *Bordetella bronchiseptica* kvarstår skydd mot reinfektion i upp till 14 månader om hundarna hålls isolerad. Om hundarna däremot, efter genomgången sjukdom, utsätts för smitta regelbundet förefaller de bibehålla sitt skydd mot infektionen (Bemis et al., 1977).

När det gäller vaccin mot *Bordetella bronchiseptica* saknas publicerade uppgifter om durationen av skyddet efter subkutan, intramuskulär respektive intranasal administration. I produktresumén för det intranasala kattvaccinet anges en skyddande immunitet på upp till ett år.

### *Läge i Sverige jämfört med övriga EU*

Vid en serologisk studie av svenska vuxna hundar visades 22% ha antikroppar mot *Bordetella bronchiseptica* och infektionen föreföll spridas bland hundarna separat från CPiV-2 (Englund et al., 2003). Prevalensstudier från andra länder i Europa saknas, men infektionen anses vara vanlig.

*Bordetella bronchiseptica* som orsak till luftvägsproblem hos katt har huvudsakligen beskrivits från Storbritannien. En serologisk pilotstudie i Sverige visade att antikroppar mot *B. bronchiseptica* kunde påvisas hos omkring hälften av katterna, någon skillnad mellan kliniskt friska och sjuka katter sågs inte (Bodil Ström Holst, opublicerad undersökning). Bakterien har i enstaka fall isolerats från sjuka katter, men korrelationen till samtida virus- eller klamydofilainfektioner har inte kartlagts.

### *Gruppens rekommendation – Bordetella bronchiseptica*

Vaccin mot bordetellos är ett tilläggs vaccin för såväl katt som hund. I Sverige finns idag inget registrerat vaccin mot *Bordetella bronchiseptica* hos hund. Eftersom *Bordetella*

*bronchiseptica*, tillsammans med hundens parainfluensavirus och eventuellt CAV-2, sannolikt är en av de främsta orsakerna till kennelhosta i Sverige vore det värdefullt med ett säkert vaccin som skyddar mot såväl symtom som infektion/smittspridning för att ge hundarna ett bättre skydd mot kennelhosta.

Avseende *Bordetella bronchiseptica* hos katt är tveksamheten större. Vaccination med det intranasala vaccin som framställts för andra marknader ger en uppformering av vaccinstammen i övre luftvägar hos katt samt kliniska symtom och överföring till andra katter. *Bordetella bronchiseptica* har hittills inte ansetts vara en primärpatogen för katter i Sverige. Det finns idag inga indikationer för användning av vaccinet och det bör därför inte användas innan smittläget klarlagts och jämförts med andra, vanligare orsaker till övre luftvägsproblem hos katt.

## **Dermatofytos (ringorm)**

### *Smittämne, klinik och överlevnad i miljön*

Dermatofyter är ett samlingsnamn för en typ av svampar som ibland kan infektera djur eller människor. Hos katt är *Microsporum canis* vanligast medan hundar i Sverige oftare drabbas av *Trichophyton mentagrophytes*. Även andra typer av dermatofyter kan angripa hund och katt. Vid dermatofytos ses ofta hårlösa fläckar med grå krustor och fjällande hud, med eller utan klåda, till följd av att svamparna brutit ner keratinet och fläckarna ökar i storlek allteftersom svampinfektionen breder ut sig. Hos katt förekommer även symtomlösa smittbärare medan infekterade hundar normalt utvecklar kliniska symtom (Cervantes Olivares, 2003).

Dermatofyternas sporer kan överleva länge i miljön men förökar sig endast när de har tillgång till levande hud, hårstrån eller annat keratin. Vid rengöring måste alla synliga hårstrån tas bort därefter avdödas kvarvarande svampsporer med desinfektionsmedel. Dermatofyter är känsliga för flera vanliga desinfektionsmedel som baseras på bensalkonklorid, hypoklorit eller glutaraldehyd, men avdödas inte av fenoler och alkohol (Rycroft & McLay, 1991).

### *Smittvägar*

Dermatofyter smittar genom direktkontakt eller genom kontakt med svampsporer via filter, borstar eller andra typer av indirekt smittöverföring.

### *Vaccinationsprinciper*

Ett avdödat vaccin som ges djupt intramuskulärt och doseras efter kroppsvikt finns registrerat på den svenska marknaden för katt, hund och häst. Vaccinet är registrerat för skydd mot *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *T. sarkisovii*, *T. equinum*, *Microsporum canis* och *M. gypseum*. Vaccinet kan ges profylaktiskt eller som en del av en behandling och miljösanering. Vaccinet ger enligt monografin relativt ofta smärtande svullnader på injektionsplatsen och kan tillfälligt förvärra de kliniska symtomen när det ges till djur med klinisk dermatofytos. Vaccination förhindrar inte uppkomsten av tysta smittbärare. Tidigare studier har visat på ett mycket begränsat värde av vaccination som förebyggande åtgärd (DeBoer & Moriello, 1995; DeBoer et al., 2002, Anonym, 2000).

### *Duration av immunitet*

Enligt monografin ger vaccinet skydd från fem veckor efter vaccination och därefter i minst nio månader.

### *Läget i Sverige jämfört med övriga EU*

Dermatofyter förekommer sannolikt överallt där det finns djur. Ringorm är dock en ovanlig diagnos hos hund i Sverige, men en viktig differentialdiagnos hos katt.

### *Gruppens rekommendation - dermatofytos*

Vaccinet är definitivt ett tilläggs vaccin för vilket det i nuläget saknas indikationer i svenska hund- och kattbesättningar. Vaccination skulle möjligen kunna underlätta saneringen i en besättning med stor smittspridning men då enbart som komplettering till andra åtgärder.

## Vanliga frågor

Nedanstående frågor och svar är exempel på frågor som deltagarna i utredningsgruppen regelbundet ställs inför vid kontakter med djurägare och kollegor. Fler frågor kan förhoppningsvis besvaras med hjälp av innehållet i föreliggande utredning.

### **FRÅGA: Varför ska jag låta vaccinera min hund mot sjukdomar som jag inte känner till att någon hund i mitt område fått?**

SVAR: Det är numera sällsynt att hundar insjuknar i sjukdomar som valpsjuka, smittsam leverinflammation och parvovirus just för att så många hundar har ett gott skydd genom vaccination. Innan vaccinerna fanns dog många hundar, speciellt valpar, av dessa infektionssjukdomar. Vi vet att smittämnen även idag finns i hundens omgivning eftersom ovaccinerade hundar fortfarande insjuknar och dör i Sverige, om än sällan. Vaccinationerna är alltså vår försäkring mot framtida utbrott av allvarliga hundsjukdomar.

### **FRÅGA: Kan jag låta vaccinera min tik/katthona när hon är dräktig?**

SVAR: En del vacciner är testade och tillverkaren uppger att de kan användas även till dräktiga djur. Veterinären har tillgång till den informationen och den finns också på webben ([www.fass.se](http://www.fass.se)). Man ska dock komma ihåg att alla individer kan drabbas av överkänslighetsreaktioner vid vaccination. Den behandling som veterinären då sätter in kan vara skadlig för fostren. Vaccination av dräktiga djur bör därför undvikas. Vid planerad avel kan man planera in vaccinationerna så att de kan göras i god tid före eller efter dräktigheten.

### **FRÅGA: Hur ska vi vaccinera om katten/hunden, som nu är fem år, bara vaccinerades som unge/valp eller har okänd vaccinationsstatus?**

SVAR: Om katten eller hunden är helt ovaccinerad, har okänd vaccinationsstatus eller har grundvaccinerats för länge sedan påverkar inte vaccinationen av det äldre djuret. För de allra flesta levande vacciner uppnås fullgott skydd efter en enstaka förstagångsvaccination till ett vuxet djur. Undantag gäller för vissa kattvacciner, så tillverkarens rekommendation för vaccination av äldre kattungar/valpar bör följas. För de flesta avdödade vacciner rekommenderas två grundvaccinationer.

### **FRÅGA: Varför ska en chihuahua ha lika stor vaccindos som en grand danois?**

SVAR: Vaccintillverkarna provar ut vilken mängd antigen (dött eller försvagat smittämne) som ger ett bra immunsvaret hos de flesta hundar. Mängden antigen i ett vaccin är mycket liten i förhållande till hur mycket smittämne som utsöndras av en sjuk hund. Det finns inga publicerade rapporter om att hundar av små raser skulle få problem av vaccindosen. Om man trots detta anser att volmen vaccin (1 ml) är för stor och därför överväger att inte vaccinera hunden (vilket är mer riskfyllt för hunden) kan veterinären eventuellt lösa upp vaccinet i mindre mängd av den medföljande lösningsvätskan, vilket inte påverkar vaccindosen.

Förutsättningen är förstås att lösningsvätskan inte också är ett vaccin, vilket är vanligt i multikomponentvacciner som består av både levande och avdödade komponenter. Troligen påverkas inte heller vaccinets skyddande effekt av en halvering av den rekommenderade dosen, men den normala dosen är den som visats ha effekt och som läkemedelsmyndigheten har godkänt. Om man överväger att justera volymen på vaccindosen bör man dels i förväg konsultera tillverkaren och dels vara mycket noggrann vid upplösningen av det frystorkade vaccinet.

**FRÅGA: Kan man överdosera vaccin?**

SVAR: Ja, teoretiskt, om man ger riktigt många sprutor till samma djur kan man överdosera vaccin. I säkerhetstestningen av vaccinerna innan de godkänns för användning, ingår dock tester för att visa att förhöjd dos inte är farlig för det vaccinerade djuret. För inaktiverade vacciner testas därför vanligen dubbla dosen och för levande vaccin testas vanligen 10 gånger förhöjd dos.

**FRÅGA: Kan man ge den första grundvaccinationen vid 7-8 veckors ålder med avdödat vaccin och vid 12-16 v ge den andra sprutan med levande vaccin - eller tvärtom?**

SVAR: Vid en första grundvaccination med avdödat vaccin stimuleras vanligen bara delar av immunförsvaret (som alltid vid vaccination med avdödat vaccin). Om den andra vaccinationen görs med levande vaccin uppnås en förstärkning av skyddet från första vaccinationen (boostereffekt) men också en utökning till det mer fullständiga immunsvaret som uppstår efter vaccination med levande vaccin. Eftersom den maternella immuniteten kan orsaka problem vid tidig första vaccination svarar valpen/kattungen kanske inte på den första vaccinationen (oavsett vaccintyp). En andra grundvaccination med levande vaccin vid 12-16 veckors ålder avhjälper det problemet. En andra grundvaccination med avdödat vaccin vid 12-16 veckor kan däremot innebära att valpen/kattungen har ett bristfälligt skydd det första året om inte ytterligare en vaccination med avdödat vaccin ges så att full boostereffekt uppnås.

Vid en första grundvaccination med levande vaccin erhålls ett fullgott skydd hos de valpar som inte har för hög maternell immunitet. Dessa valpar påverkas inte negativt av en revaccination. Efter den andra grundvaccinationen med levande vaccin vid lägst 12 veckors ålder får normalt alla valpar i kullen ett fullgott skydd. En andra grundvaccination med avdödat vaccin vid 12-16 veckors ålder innebär emellertid att de valpar som fått ett bristfälligt svar på den första vaccinationen endast immuniseras en gång med avdödat vaccin, vilket inte är tillräckligt. Om avdödat vaccin används vid 12 veckors ålder bör ytterligare en vaccination utföras ca 4 veckor senare för att uppnå ett gott grundskydd.

Om den första vaccinationen görs med levande vaccin vid 12-16 veckor finns det vanligen ingen anledning att ge en andra grundvaccination, under förutsättning att den maternella immuniteten inte misstänks orsaka problem (se nedan). Undantaget är en del levande kattvaccin som innehåller herpesvirus där två grundvaccinationer rekommenderas.

**FRÅGA: Kan man växla mellan vaccinfabrikat vid grundvaccinationen?**

SVAR: Det är säkrast att ge de första vaccinationerna med samma fabrikat av vaccin, om man tillämpar vaccination med avdödat vaccin vid 7-8 veckor och sedan vid 12 och 16 veckor, för att gardera sig emot att de två vaccinerna mot förmodan innehåller olika antigena determinanter av smittämnet. Speciellt viktigt är det när specialiserade subenhetsvacciner används. Vid användning av levande vaccin föreligger inte samma (lilla) risk.

**FRÅGA: Ska "ettårsboostern" göras när hunden/katten är ett år eller ett år efter grundvaccinationen?**

SVAR: Den första revaccinationen bör göras ungefär när djuret är ett år. Rent immunologiskt spelar det ingen roll om vaccinationen ges några månader tidigare eller senare, men det kan ha betydelse för tävlingsintresserade djurägare som ska uppfylla arrangörernas regler. En granskning av bestämmelserna rekommenderas.

**FRÅGA: Måste man vaccinera en sjuk hund eller katt för att den ska skrivas in för stationärvård?**

SVAR: Om djuret är korrekt vaccinerat och det inte gått längre tid efter vaccinationen än vad tillverkaren anger som lämpligt revaccinationsintervall är revaccination vanligen inte nödvändig för de sjukdomarna. Om djuret saknar skydd, eller bedöms vara bristfälligt vaccinerat mot allvarliga smittsamma sjukdomar, t.ex. parvovirusinfektion hos hund och katt, kennelhosta eller kattsnuva, kan vaccination vara önskvärd för att minska risken för smittspridning och sjukdom bland ineliggande patienter. Man bör dock alltid beakta djurets hälsotillstånd eftersom vissa sjukdomstillstånd orsakar ett nedsatt immunförsvar och därmed eventuellt försämrade effekt av vaccinationen eller ökar risken för biverkningar av levande vaccin.

**FRÅGA: Måste jag vaccinera min innekatt?**

SVAR: Eftersom kattens parvovirus lätt följer med in på kläder och skor bör innekatten vaccineras regelbundet mot kattens parvovirus. Om katten inte lever ensam, om nya katter ska introduceras hemma eller om katten deltar i utställningar bör den också vaccineras mot kattsnuva.

**FRÅGA: Vad gör man med ett djur som fått en överkänslighetsreaktion mot ett vaccin?**

SVAR: Man bör naturligtvis alltid först väga risken för förnyad biverkning mot nyttan av en vaccination. En serologisk test av antikropps nivåerna mot de aktuella smittämnen kan vara ett bra underlag för att bedöma behovet av ytterligare vaccination i samråd med analyserande laboratorium och vaccintillverkare. När det gäller revaccination av en vuxen hund eller katt som grundvaccinerats som ung och revaccinerats vid ca ett års ålder och reagerat vid en senare vaccination bör man överväga att undvika fortsatt vaccination. När det gäller reaktion på vaccin mot rabies eller leptospiros (hund) innebär det ingen ökad risk att ha en ovaccinerad hund eller katt, eller ett djur där vaccinationsserien avbrutits, i Sverige men det omöjliggör besök i utlandet. Utebliven revaccination mot vissa vanliga smittämnen innebär emellertid att hunden eller katten efter viss tid inte kan delta i tävlingar eftersom arrangörerna ställer krav på regelbunden vaccination.

Det går inte att förutsäga om hunden eller katten reagerar vid nästa vaccination med samma vaccin eller annat vaccin. I praktiken väljer man ofta att vaccinera med ett vaccin av annat fabrikat, men det är inte visat att det minskar risken för förnyad överkänslighetsreaktion. Om man väljer att vaccinera igen bör tidpunkten väljas så att djuret kan hållas under uppsikt det första dygnet, eller åtminstone de första 6-8 timmarna, och så att djurägaren vet hur veterinären ska kontaktas vid eventuella problem. Eventuellt kan behandling med antihistamin innan revaccinationen övervägas.

**FRÅGA: Om djuret fått kortison som behandling mot en överkänslighetsreaktion, gav då vaccinet tillräckligt skydd?**

SVAR: Långvarig behandling med glukokortikoider kan under vissa förhållanden leda till uteblivet eller nedsatt immunsvår hos individen men det är oklart om en hög engångsdos kan ha sådan effekt. Glukokortikoider ger en nedsatt cytokinproduktion och därmed minskad nybildning av vita blodkroppar. Det är därför troligt att den cellförmedlade immuniteten, som främst erhålls efter vaccination med levande vaccin, kan försämrats. Denna immunitet är dock

svår att mäta. För att åtminstone kontrollera effekten på den humorala immuniteten, efter en vaccination som orsakat en överkänslighetsreaktion, rekommenderas därför serologisk undersökning av antikropps nivåerna mot de aktuella smittämnen tidigast två veckor efter vaccinationstillfället.

**FRÅGA: Finns det några rasbundna kontraindikationer till vaccination med levande vacciner?**

SVAR: Det finns inga säkra vetenskapliga studier som visar att vissa raser skulle vara mer känsliga eller svara sämre på vaccination. Om sådana skillnader finns kan de vara exempelvis rasbundna som knutna till speciella linjer inom en ras eller till speciella vacciner. I den biverkningsrapportering som finns tillgänglig redovisas inga sådana samband. Detta antyder att några uppenbara, stora skillnader mellan raser inte finns. Vissa hund- och kattraser är emellertid ovanliga, och ibland baserade på ett litet antal avelsdjur, så för att utreda om skillnader verkligen finns krävs att man gör statistiska bearbetningar av vaccinations- och biverkningsdata från ett mycket stort antal hundar eller katter. Utredningsgruppen kan därför inte bekräfta några rasbundna kontraindikationer, men till följd av bristen på vetenskaplig dokumentation kan de heller inte säkert avfärdas.

## Sammanfattning

Föreliggande rapport, "Vaccination av hund och katt i Sverige", har sammanställts av en expergrupp som utsetts av Sveriges veterinärmedicinska sällskap (SVS) och Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA). Rapporten innehåller en utförlig litteraturgenomgång som bland annat beskriver vaccinernas historia, immunologiska mekanismer vid vaccination, biverkningar inklusive en utvärdering av biverkningsrapporteringen, djurhållning som påverkar risken för infektioner och en genomgång av duration av skyddande immunitet. Rapporten går också igenom vilka infektiösa ämnen som är relevanta för vaccination av hund och katt samt de egenskaper hos smittämnen som är relevanta för kontroll och förebyggande åtgärder i Sverige. En sammanfattning av gruppens slutsatser listas nedan.

1. Gruppen föreslår att en permanent referensgrupp för vaccinfrågor rörande hund och katt inrättas med representanter för forskning, diagnostik och klinisk verksamhet.
2. Vaccin är kostnadseffektiva läkemedel med förebyggande effekt som ska användas till rätt djur vid rätt tillfällen.
3. Det finns ett behov av kontinuerlig fortbildning hos såväl veterinärer som djurägare.
4. Riktade satsningar bör göras för att kartlägga sjukdomsprevalenser och interaktion mellan infektiösa ämnen inom svensk hund- och katthållning.
5. Forskning kring vacciner och vaccinernas effekt både på individuell nivå och på populationsnivå är viktigt för att bibehålla en optimal användning av vacciner.
6. Biverkningsrapporteringen bör intensifieras och bearbetningen av rapporterade data bör förbättras.
7. Tillverkare av vacciner bör i samråd med LäkeMedelsverket finansiera nödvändiga utökade utredningar av misstänkta biverkningar.
8. FASS VET-texten är att betrakta som en information från vaccintillverkaren.
9. Valet mellan avdödat och levande attenuerat vaccin bör grundas på vetenskap och beprövad erfarenhet.
10. Rekommendationer för vaccination av hund och katt i Sverige måste ta hänsyn till risken för djuret att smittas.
11. Djurägarens delaktighet i veterinärens bedömning av ett djurs vaccinbehov bör ökas.
12. Växling mellan levande och avdödade vacciner i ett vaccinationsprogram innebär inte risk för djuret.
13. Gruppen har valt att definiera vad som kan anses vara basvaccin som alla hundar respektive katter i Sverige bör få respektive tilläggs vacciner som endast bör användas till hundar och katter som utsätts för speciella risker.
14. Hundvalpar som lever i en miljö med högt smittryck bör vaccineras mot parvovirus, CAV-1 och valpsjukevirus redan från ca sju veckors ålder. Valpar som föds upp och lever sin första tid med begränsade kontakter bör vaccineras mot parvovirus innan de lämnar uppfödaren men övriga basvaccinationer kan göras när interferens med maternell immunitet inte längre befaras.
15. Kattungar som lever i en miljö med högt smittryck bör vaccineras mot parvovirus, herpesvirus och calicivirus redan från ca 6 veckors ålder.
16. Vid konstaterade fall eller utbrott av en allvarlig smittsam sjukdom i ett område rekommenderas en översyn av vaccinationsstatusen för djur som utsätts för smittrisk.
17. Begreppet "ettårsbooster" är inte immunologiskt kopplat till en exakt ålder.
18. Vid konstaterade fall eller utbrott av en allvarlig smittsam sjukdom i ett område bör en översyn av vaccinationsstatusen rekommenderas för djur som utsätts för smittrisk.
19. Vaccination av djur som skrivs in för stationärvård bör göras med beaktande av vetenskap och beprövad erfarenhet.
20. Av gruppen rekommenderade vaccinationsrutiner redovisas under respektive infektiösa ämne i ett separat avsnitt av utredningen.

## Summary in English

This report, "Vaccination of dogs and cats in Sweden", was prepared by a group of experts appointed by the Swedish Society for Veterinary Medicine (SVS) and the National Veterinary Institute (SVA). The report includes a thorough scientific review describing the history of vaccines, the immunological mechanisms involved, the possible adverse reactions, an evaluation of the registration of such reactions, a description of animal housing systems influencing the risk of infections, and a discussion on the duration of post-vaccination immunity. The report also lists the relevant feline and canine infections and reviews features relevant for control and prevention for each infection. A summary of the general conclusions is listed below.

1. A permanent advisory group for feline and canine vaccines should be appointed. The members of the group should represent research, diagnostics and and clinical work.
2. Vaccines are cost-effective pharmaceuticals with preventive effects and should be administered to the appropriate animals at the appropriate time.
3. There is a need for continuing education for veterinarians as well as for pet owners.
4. Studies of disease prevalences and the possible interactions between infectious agents in the domestic dog and cat populations should be intensified.
5. Research into vaccinology and vaccine effects, on an individual level as well as on a population level, are important to maintain the optimal use of vaccines.
6. The reporting and registration system for suspected adverse reactions should be intensified and the evaluation of reported data improved.
7. Vaccine manufacturers should cooperate economically with the Medical products agency to investigate necessary extended investigations into reported adverse effects.
8. FassVet, is a veterinary formulary comprised of information from the pharmaceutical companies.
9. The choice between inactivated and live attenuated vaccines should be made based on science and professional experience.
10. Recommendations for the vaccination of dogs and cats in Sweden must take into account the risk of infection for the animal.
11. The participation of the pet owner should be encouraged in the veterinarian's evaluation of the need for vaccination of the pet.
12. Alternate use between inactivated and live attenuated vaccines in a vaccination scheme does not harm the animal.
13. The group has chosen to determine core and non-core vaccines for cats and dogs.
14. Puppies in a "high-risk environment" should be vaccinated against canine parvovirus, canine adenovirus and canine distemper virus from seven weeks of age. Puppies with limited external contacts should be vaccinated against canine parvovirus before leaving the breeder, but the remaining core vaccinations may be left until maternal antibody levels have declined.
15. Kittens in a "high-risk environment" should be vaccinated against feline parvovirus, feline herpesvirus and feline calicivirus from six weeks of age.
16. At the time of the initial vaccination of a pet the owner should be informed that protection is not achieved until approximately two weeks after the completion of the initial vaccination (which could include 1-2 injections, depending on the age of the pet and vaccine).
17. The term "one-year-booster" is not immunologically linked to an exact age.
18. When an increased incidence, or an outbreak, of a serious infectious disease is diagnosed a revision of the vaccination status of pets at risk should be encouraged.
19. Vaccination routines for pets admitted for in-ward hospital care at a veterinary clinic should be based on science and professional experience.
20. Specific recommendations for each relevant infection are listed in a separate section of the report.



## Referenser

- Ackermann O, Stegmann H, Jaeger O (1983) Gleichzeitige Immunisierung von Hunde gegen Parvovirose, Staupe, Tollwut, HCC und Leptospirose. Die Blauen Hefte für den Tierarzt 67, 302-308.
- Addie DD & Jarrett JO (1992) Feline coronavirus antibodies in cats. *Vet Rec*, 131: 202-203.
- Addie DD & Jarrett O (1998) Feline coronavirus infection. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 58-69.
- Addie DD. & Jarrett O (2001) Use of a reverse-transcriptase polymerase chain reaction for monitoring the shedding of feline coronavirus by healthy cats. *Vet Rec*, 148:649-653.
- Addie DD, Toth S, Murray GD, Jarrett O (1995) Risk of feline infectious peritonitis in cats naturally infected with feline coronavirus. *Am J Vet Res*, 56:429-434.
- Adkins B (1999) T-cell function in newborn mice and humans. *Immunol Today*, 20:330-335.
- Akita GY, Ianconescu M, MacLachlan NJ, Osburn BI (1994) Bluetongue disease in dogs associated with contaminated vaccine. *Vet Rec*, 234:283-284.
- Anonym (1998) Feline Vaccine Guidelines. From the advisory panel on feline vaccines. *Fel Pract*, 26:14-16.
- Anonym (2000) 2000 Report of the American association of feline practitioners and Academy of feline medicine advisory panel on feline vaccines. American Association of Feline Practitioners, Nashville, pp 27.
- Anonym (2001) AAFP Vaccine Guidelines, *J Fel Med Surg*, 3:47-72.
- Anonym (2002) Time to look beyond MMR in autism research (editorial). *Lancet*, 359:637.
- Anonym (2003a) CVMP advice on injection-site fibrosarcomas in cats. *Vet Rec*, 152:381-382.
- Anonym (2003b) Fokus på katten. *Dansk VetTidskr*, 86:19-20.
- Appel M (1987a) Canine adenovirus type 1 (infectious canine hepatitis virus). In: Appel MJ (ed) *Virus Infections of carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 29-43.
- Appel M (1987b) Canine distemper virus. In: Appel MJ (ed) *Virus infections of carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 133-159.
- Appel M (1987c) Canine adenovirus type 2 (infectious laryngotracheitis virus). In: Appel MJ (ed) *Virus infections of carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 45-51.
- Appel M, & Binn LN (1987a) Canine parainfluenzavirus. In: Appel MJ (ed) *Virus infections of Carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 125-132.
- Appel M, & Binn NL (1987b) Canine infectious tracheobronchitis. Short review: Kennel cough. In: Appel MJ (ed) *Virus Infections of Carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 201-211.
- Appel MJG, & Gillespie JH (1972) Canine distemper virus. In: Gard S, Hallauer C, Meyer KF (eds) *Virology monographs 11. Continuing Handbook of Virus Research*, Springer-Verlag, Wien pp 3-96.
- Arvola M, Gustafsson E, Svensson L, Jansson L, Holmdahl R, Heyman B, Okabe M, Mattsson R (2000) Immunoglobulin-secreting cells of maternell origin can be detected in B cell-deficient mice. *Biol Reprod*, 63:1817-1824.
- Aubert MFA (1992) Practical significance of rabies antibodies in cats and dogs. *Rev Sci Tech* 11:735-760.
- Auby JC, Chappius G, Demetree P, Bernadac M, d'Hubert P, Terre J, Michel C (1974) Associated vaccinations of the dog: Duration of immunity Carre-Rubarth. *Rec Méd Vét*, 150:33-36.
- Babiuk LA (2002) Vaccination: A management tool in veterinary medicine. *Vet J*, 164:188-201.
- Bauer S & Wagner H (2002) Bacterial CpG-DNA licences TLR9. *Curr Top Microbiol Immunol*, 270:145-154.
- Baulch-Brown C, Love DN & Meanger J (1997) Feline calicivirus: a need for vaccine modification? *Aust Vet J*, 75: 209-213.
- Bemis DA, Greisen HA, Appel MJG (1977) Pathogenesis of canine bordetellosis. *J Inf Dis*, 135:753-762.
- Bennett D, Gaskell RM, Mills A, Knowles J, Carter S, McArdle F (1989) Detection of feline calicivirus antigens in the joints of infected cats. *Vet Rec*, 124:329-332.
- Binns SH, Dawson S, Speakman AJ, Cuevas LE, Gaskell CJ, Hart CA, Morgan KL, Gaskell RM (1999) Prevalence and risk factors for feline *Bordetella bronchiseptica* infection. *Vet Rec*, 44:575-580.
- Birnbaum N, Barr SC, Center SA, Schermerhorn T, Randolph JF, Simpson KW (1998) Naturally acquired leptospirosis in 36 dogs: serological and clinicopathological features. *J Small Anim Pract*, 39:231-236.
- Bittle JL, & Rubic WJ (1974) Studies on feline viral rhinotracheitis vaccine. *Vet Med Small Anim Clin*, 69:1503-1505.
- Blancou J, Kieny MP, Lathe R, Lecocq JP, Pastoret P, Soulebot JP, Desmetree P (1986) Oral vaccination of the fox against rabies using live recombinant vaccinia Virus. *Nature*, 332:373-375.
- Blixenkrone-Møller M, Svansson V, Have P, Örvell, C, Appel M, Rode Pedersen I, Dietz HH, Henriksen P (1993) Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. *Vet Microbiol*, 37:163-173.
- Blixenkrone-Møller M, Svansson V, Have P, Botner A, Nielsen J (1989) Infection studies in mink with seal-derived morbillivirus. *Arch Virol*, 106:165-170.

- Boutsini S, Patakakis M, Burriel AR, Kontos B (2002) Serologic evidence of mixed infection involving the zoonoses leishmaniasis and leptospirosis in Greek dogs. *Microbiologica*, 25:455-462.
- Braley J (1994) FeLV and FIV: survey shows prevalence in the United States and Europe. *Feline Practice*, 22:25-28.
- Broek AHM van den, Thrusfield MV, Dobbie GR, Ellis WA (1991) A serological and bacteriological survey of leptospiral infection in dogs in Edinburgh and Glasgow. *J Small Anim Pract*, 32:118-124.
- Brooks R (1991) Adverse reactions to canine and feline vaccines. *Austr Vet J*, 68:342-344.
- Buonavoglia C, Marsilio F, Tempesta M, Buonavoglia D, Tiscar PG, Cavalli A, Compagnucci M (1993) Use of a feline panleukopenia modified live virus vaccine in cats in the primary-stage of feline immunodeficiency virus infection. *Zentralbl Vet Med B*, 40:343-346.
- Burtonboy S, Charlier P, Hertoghs J, Lobmann M, Wieseman A, Woods S (1991) Performance of high titre attenuated canine parvovirus vaccine in pups with maternally derived antibody. *Vet Rec*, 128:377-381.
- Carmichael LE (1999) Canine viral vaccines at a turning point – a personal perspective. *Adv Vet Med*, 41:289-307.
- Carmichael LE & Greene CE (1998) Canine herpesvirus infection. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Company, Philadelphia, pp 28-32.
- Carmichael LE, Squire RA, Krook L (1965) Clinical and pathological features of a fatal viral disease of newborn pups. *Am J Vet Res*, 26:803-814.
- Carmichael LE, Joubert JC, Pollock RVH (1983) A modified live canine parvovirus vaccine. II Immune response. *Cornell Vet*, 73:13-29.
- Casal ML, Jczyk PF, Giger U (1996) Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens. *Am J Vet Res*, 57:1653-1658.
- Casal GI, Rueda P, Hurtado A (1999) Parvo-like particles as vaccine vectors. *Methods*, 19:174-186.
- Cervantes Olivares RA (2003) Ringworm Infection in Dogs and Cats. In: Carmichael L (ed), *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*. International Veterinary Information Service (www.ivis.org), Ithaca, document no. A0113.0603.
- Chalmers WSK & Baxendale W (1994) A comparison of canine distemper vaccine and measles vaccine for the prevention of canine distemper in young puppies. *Vet Rec*, 135:349-353.
- Chappuis G (1995) Control of canine distemper. *Vet Microbiol*, 44:351-358.
- Chappuis G (1998) Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. *Vaccine*, 16:1468-1472.
- Chomel BB & Arzt JJ (2000) Dogs and bacterial zoonoses. In: Macpherson CNL, Meslin FX, Wandeler AI (eds) *Dogs, zoonoses and public health*. CABI Publishing, Oxon, pp 91-122.
- Coleman PG & Dye C (1996) Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine*, 14:185-186.
- Cooper PE, Chappuis G, Saint-Gerard AL, Duret C (1991) Comparasion de l'efficacité de réponses sérologiques et après epreuves virulentes 12, 22, et 26 mois après vaccination. *Bull Mensual Soc Vet France*, 75:131.
- Cornwell HJC, Thompson H, McCandlish IAP, Macartney L, Nash AS (1988) Encephalitis in dogs associated with a batch of canine distemper (Rockborn) vaccine. *Vet Rec*, 112:54-59.
- Cotter SM (1998) Feline viral neoplasia. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*, WB Saunders Company, Philadelphia, pp 71-84.
- Coutts AJ, Dawson S, Binns S, Hart CA, Gaskell CJ, Gaskell RM (1996) Studies on natural transmission of *Bordetella bronchiseptica* in cats. *Vet Microbiol*, 48:19-27.
- Coyne M, Postorino Reeves N, Rosen D (1997) Estimated prevalence of injection-site sarcomas in cats during 1992. *J Am Vet Med Assoc*, 210: 249-251.
- Coyne MJ (2000) Seroconversion of puppies to canine parvovirus and canine distemper virus: A comparison of two combination vaccines. *J Am Anim Hosp Assoc*, 36:137-142.
- Csiza CK, Scott FW, de Lahunta A, Gillespie JH (1971) Immune carrier state of feline panleukopenia virus-infected cats. *Am J Vet Res*, 32:419-426.
- Curtis R, Barnett KC (1983) The "blue eye" phenomenon. *Vet Rec*, 112:347-353.
- Dawson S, McArdle F, Bennett D, Carter SD, Bennett M, Ryvar R, Gaskell RM (1993a) Investigation of vaccine reactions and breakdowns after calicivirus vaccinations. *Vet Rec*, 132:346-350.
- Dawson S, McArdle F, Bennett M, Carter M, Milton IP, Turner P, Meanger J, Gaskell RM (1993b) Typing of feline calicivirus isolates from different clinical groups by virus neutralisation tests. *Vet Rec* 133: 13-17.
- Dawson S, Willoughby K, Gaskell RM, Wood G, Chalmers WSK (2001) A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleukopenia virus in 6-week-old kittens. *J Fel Med Surg*, 3:17-22.

- DeBoer DJ & Moriello KA (1995) Investigations of a killed dermatophyte cell-wall vaccine against infection with *Microsporum canis* in cats. *Res Vet Sci*, 59:110-113.
- DeBoer DJ, Moriello KA, Blum JL, Volk LM, Bredahl LK (2002) Safety and immunologic effects after inoculation of inactivated and combined live-inactivated dermatophytosis vaccine in cats. *Am J Vet Res*, 63:1532-1537.
- Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ (2000) Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *J Zoo Wildl Med*, 31:441-451.
- Delassus S, Darche S, Kourilsky P, Cumano A (1997) Maternal immunoglobulins have no effect on the rate of maturation of the B cell compartment of the offspring. *Eur J Immunol*, 27:1737-1742.
- Dubensky TW, Campbell TA, Villarreal LP (1984) Direct transfection of viral and plasmid DNA into the liver or spleen of mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81:7529.
- Duval D & Giger U (1996) Vaccine-associated immune-mediated haemolytic anemia in the dog. *J Vet Intern Med*, 10:290-295.
- Dworkin MS, Sullivan PS, Buskin SE, Harrington RD, Olliffe J, MacArthur RD, Lopez CE (1999) *Bordetella bronchiseptica* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis*, 28:1095-1099.
- Ek-Kommonen C, Sihvonen L, Pekkanen K, Rikula U, Nuotio L (1997) Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet Rec*, 141:380-383.
- Ek-Kommonen C, Rudbäck E, Anttila M, Aho M, Huovilainen A (2003) Canine distemper of vaccine origin in European mink, *Mustela lutreola* – a case report. *Vet Microbiol*, 92:289-293.
- Elliott H (1991) *Bordetella bronchiseptica* in a closed cat colony. *Vet Rec*, 129:474.
- Ellis JA, Haines DM, West KH, Burr JH, Dayton A, Townsend HGG, Kanara EW, Konoby C, Crichlow A, Martin K, Headrick G (2001) Effect of vaccination on experimental infection with *Bordetella bronchiseptica* in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 218:367-375.
- Ellis JA, Krakowka GS, Dayton AD, Konoby C (2002) Comparative efficacy of an injectable vaccine and an intranasal vaccine in stimulation *Bordetella bronchiseptica*-reactive antibody response in seropositive dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 220:43-48.
- Englund L, Jacobs AAC, Klingeborn B, Chriél M (2003). Seroepidemiological survey of *Bordetella bronchiseptica* and canine parainfluenza-2 virus in Swedish dogs. *Vet Rec*, 152:251-254.
- Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P (1999a) A Brief overview of the disease, leptospirosis. In: Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P (eds) *Leptospira and Leptospirosis*. MedSci, Melbourne, pp 67-71.
- Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P (1999b) Clinical leptospirosis in animals. In: Faine S, Adler B, Bolin C, Perolat P (eds) *Leptospira and Leptospirosis*. MedSci, Melbourne, pp 113-120.
- FASS vet. (2003)
- Fischer L, Tronel JP, Pardo-David C, Tanner P, Colombet G, Minke J, Audonnet J-C (2002) Vaccination of puppies born to immune dams with a canine adenovirus-based vaccine protects against a canine distemper virus challenge. *Vaccine*, 20:3485-3497.
- Foley JE & Pedersen NC (1996) The inheritance of susceptibility to feline infectious peritonitis in purebred catteries. *Fel Pract*, 24:14-22.
- Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC (1997a) Patterns of feline coronavirus infection and fecal shedding from cats in multiple-cat environments. *J Am Vet Med Assoc*, 210:1307-1312.
- Foley JE, Poland A, Carlson J, Pedersen NC (1997b) Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *J Am Vet Med Assoc*, 210:1313-1318.
- Ford RB & Vaden SL (1998) Canine infectious tracheobronchitis. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 33-38.
- Forsthuber T, Yip HC, Lehmann PV (1996) Induction of TH1 and TH2 immunity in neonatal mice. *Science*, 271:1728-1730.
- Fredholm L (2002) Allt färre barn vaccineras mot mässling. *Forskning och Framsteg*, 38: 28-31.
- Fu YX & Chaplin DD (1999) Development and maturation of secondary lymphoid tissues. *Annu Rev Immunol*, 17:399-433.
- Garnière J-P, André-Fontaine G, Artois M, Blancou J, Aubert A (1989) Anti-rabic vaccination of cats: The influence of simultaneous vaccine against feline leucosis produced by genetic engineering. *Rec Méd Vét*, 165:839-846.
- Garza KM, Agersborg SS, Baker E, Tung KS (2000) Persistence of physiological self antigen is required for the regulation of self tolerance. *J Immunol*, 164:3982-3989.
- Gaskell RM, & Dawson S (1994) Viral induced upper respiratory tract disease. In: Chandler EA, Gaskell CJ, & Gaskell RM (eds) *Feline Medicine and Therapeutics*. Blackwell Science, Oxford, pp 453-472.
- Gaskell R & Dawson S (1998) Feline respiratory disease. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 97-106.

- Gaskell CJ, Gaskell RM, Dennis PE, Woolridge JA (1982) Efficacy of an inactivated feline calicivirus (CV) vaccine against challenge with United Kingdom field isolates and its interaction with the FCV carrier state. *Res Vet Sci*, 32:23-26.
- Gaskell RM, Gettinby G, Graham SJ, Skilton D (2002) Veterinary products committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Rec*, 150:126-134.
- Gaskell RM & Povey RC (1973) Re-excretion of feline viral rhinotracheitis virus following corticosteroid treatment. *Vet Rec*, 93:204-205.
- Gaskell RM & Povey RC (1977) Experimental induction of feline viral rhinotracheitis virus re-excretion in FVR recovered cats. *Vet Rec*, 100:128-133.
- Gay NJ, Hesketh LM, Morgan-Capner P, Miller E (1995) Interpretation of serological surveillance data for measles using mathematical models: implications for vaccine strategy. *Epidemiol Infect*, 115:139-156.
- Gerber JD, Ingersoll JD, Gast AM, Christianson KK, Selzer NL, Landon RM, Pfeiffer NE, Sharpee RL, Beckenhauer WH (1990) Protection against feline peritonitis by intranasal inoculation of a temperature-sensitive FIPV vaccine. *Vaccine*, 8:536-542.
- Ghetie V, Hubbard JG, Kim JK, Tsen MF, Lee Y, Ward ES (1996) Abnormally short serum half-lives of IgG in beta 2-microglobulin-deficient mice. *Eur J Immunol*, 26:690-696.
- Gillespie JH, Baker JA, Burgher J, Robson D, Gilman B (1958) The immune response of dogs to distemper virus. *Cornell Vet*, 48:103-126.
- Gobar GM & Kass PH (2002) World Wide Web-based survey of vaccination practices, postvaccinal reactions, and vaccine-associated sarcomas in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 220:1477-1482.
- Greene CE (1998a). Chlamydial infections. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 172-174.
- Greene CE (1998b) Immunoprophylaxis and immunotherapy. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 717-750.
- Greene CE (1998c) Infectious canine hepatitis and canine acidophil cell hepatitis. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 22-28.
- Greene CE (1998d) Feline panleucopenia. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 52-57.
- Greene CE & Appel MJ (1998) Canine distemper. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 9-22.
- Greene CE, Miller MA, Brown CA (1998) Leptospirosis. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 273-281.
- Gudding R (2000) Immunprofylakse i veterinærmedisinen. Scandinavian Veterinary Press, Oslo, Norge, pp 9-21.
- Gueguen S, Martin V, Bonnet L, Saunier D, Mähl P, Aubert A (2000) Safety and efficacy of a recombinant FeLV vaccine combined with a live feline rhinotracheitis, calicivirus and panleukopenia vaccine. *Vet Rec*, 146: 380-381.
- Gunn-Moore DA, Werrett G, Harbour DA, Feilden H & Gruffydd-Jones TJ (1995) Prevalence of *Chlamydia psittaci* antibodies in healthy pet cats in Britain. *Vet Rec*, 136:366-367.
- Gurunathan S, Klinman DM, Seder RA (2000) DANN-vaccines: Immunology, application, and optimisation. *Ann Rev Immunol*, 18:927-974.
- Hanlon L, Argyle D, Bain D, Nicholson L, Dunham S, Golder MC, McDonald M, McGillivray C, Jarrett O, Neil JC, Onions DE (2001) Feline leukaemia virus DNA vaccine efficacy is enhanced by coadministration with interleukin-12 (IL-12) and IL-18 expression vectors. *J Virol*, 75:8424-8433.
- Harbour DA, Howard PE & Gaskell RM (1991) Isolation of feline calicivirus and feline herpesvirus from domestic cats 1980 to 1989. *Vet Rec*, 128: 77-80.
- Hartman EG, van Houten M, Frik JF, van der Donk JA (1984) Humoral immune response of dogs after vaccination against leptospirosis measured by an IgM- and IgG-specific ELISA. *Vet Immunol Immunopathol*, 7:245-254.
- Hashimoto A, Hirai K, Yamaguchi T, Fujimoto Y (1982) Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *Am J Vet Res*, 43:844-850.
- Hedhammar Å (1991) Krav, anvisningar och rekommendationer avseende vaccination av hund – en översyn. Allmänt veterinärmöte, Västerås, 6-8 november, pp 260-263.
- Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, Matsumoto M, Hoshino K, Wagner H, Takeda K, Akira S (2000) A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature*, 408:740-45.
- Hendrick MJ (1998) Feline vaccine-associated sarcomas: current studies on pathogenesis. *J Am Vet Med Assoc*, 213:1425-1426.

- Hendrick MJ, Shofer FS, Goldschmidt MH, Haviland JC, Schelling SH, Engler SJ & Gliatto JM (1994) Comparison of fibrosarcomas that developed at vaccination sites and at nonvaccination sites in cats: 239 cases (1991-1992). *J Am Vet Med Assoc*, 205:1425-1429.
- Henry CJ, McCaw DL, Brock KV, Stoker AM, Tyler JW, Tate DJ, Higginbotham MJ (2001) Association between cancer chemotherapy and canine distemper virus, canine parvovirus, and rabies virus antibody titers in tumor-bearing dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 219:1238-1241.
- Hershey AE, Sorenmo KU, Hendrick MJ, Shofer FS, Vail DM (2000) Prognosis for presumed feline vaccine-associated sarcoma after excision: 61 cases (1986-1996). *J Am Vet Med Assoc*, 216:58-61.
- Hofmann-Lehman R, Holznagel E, Aubert A, Ossent P, Reinacher M, Lutz H (1995) Recombinant FeLV vaccine: long-term protection and effect on course and outcome of FIV infection. *Vet Immunol Pathol*, 46:127-137.
- Hogenesch H, Azcona-Olivera J, Scott-Moncrieff C, Snyder PW, Glickman LT (1999) Vaccine-induced autoimmunity in the dog. *Adv Vet Med*, 41:733-747.
- Horzinek MC & Lutz H (2001) An update on feline infectious peritonitis. *Veterinary Sciences Tomorrow*, Issue 1 (<http://www.vetscite.org/reviews/index.htm>).
- Hoskins JD (1998) Canine viral enteritis. In: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 40-49.
- Hoskins JD, Taylor HW, Lomax TL (1995) Independent evaluation of a modified live feline infectious peritonitis virus vaccine under experimental conditions (Louisiana experience). *Fel Pract*, 23(3):72-73.
- Hustead DR, Carpenter T, Sawyer DC, Bain FT, Henry SC, Huxsol DL, Klingborg DJ, McKissick GE, McNutt RL, Niles DE, Short CR (1999) Vaccination issues of concern to practitioners. *J Am Med Assoc*, 214:1000-1002.
- Ikeda Y, Nakamura K, Miyazawa T, Tohya Y, Takahashi E, Mochizuki M (2002) Feline host range of canine parvovirus: Recent emergence of new antigenic types in cats. *Emerg Inf Dis*, 8:341-346.
- Israel EJ, Wilsker DF, Hayes KC, Schoenfeld D, Simister N E (1996) Increased clearance of IgG in mice that lack beta 2-microglobulin: possible protective role of FcRn. *Immunology*, 89:573-578.
- Jacobs AAC, Chalmers WSK, Pasman J, van Wugt J, Cuenen LH (1993) Feline bordetellosis: challenge and vaccine studies. *Vet Rec*, 133:260-263.
- Jarrett O & Ganière J-P (1996) Comparative studies of the efficacy of a recombinant feline leukaemia virus vaccine. *Vet Rec*, 138: 7-11.
- Johnson RP (1984) Feline calicivirus infection in kittens borne by cats persistently infected with the virus. *Res Vet Sci*, 37:114-119.
- Kass PH, Barnes WG, Spangler WL, Chomel BB, Culbertson MR (1993) Epidemiologic evidence for a causal relation between vaccination and fibrosarcoma tumorigenesis in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 203:396-405.
- Knowles JO, Dawson S, Gaskell RM, Gaskell CJ, Harvey CE (1990) Neutralisation patterns among recent British and North American feline calicivirus isolates from different clinical origins. *Vet Rec*, 127:125-127.
- Knowles JO, Gaskell RM, Gaskell CJ, Harvey CE, Lutz H (1989) Prevalence of feline calicivirus, feline leukaemia virus and antibodies to FIV in cats with chronic stomatitis. *Vet Rec*, 124:336-338.
- Knowles JO, McArdle F, Dawson S, Carter SD, Gaskell CJ, Gaskell RM (1991) Studies on the role of feline calicivirus in chronic stomatitis in cats. *Vet Microbiol*, 27:205-219.
- Krakowka S, Hoover EA, Koestner A, Ketring K (1977) Experimental and naturally occurring transplacental transmission of canine distemper virus. *Am J Vet Res*, 38:919-22.
- Krakowka S, Long D, Koestner A (1978) Influence of transplacentally acquired antibody on neonatal susceptibility to canine distemper virus in gnotobiotic dogs. *J Inf Dis*, 137:605-608.
- Lacheretz A & Cognard S (1998) Épidémiologie et diagnostic sérologique de l'herpès-virose canine. *Revue Méd Vét*, 149:853-856.
- Lau L L, Jamieson B D, Somasundaram T, Ahmed R (1994) Cytotoxic T-cell memory without antigen. *Nature*, 369:648-52.
- Lawler DF (1998a) Prevention and management of infection in catteries. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 701-706.
- Lawler DF (1998b) Prevention and management of infection in kennels. In: Greene CE (ed) *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 706-717.
- Lazarowicz M, Steck F, Kihm U, Moehl H (1982) Respiratory infections of the cat. A serological survey in different populations. *Zentralbl Vet Med-B*, 29(10):769-775.
- Lester S, Clemett T, Burt A (1996) Vaccine site-associated sarcomas in cats: Clinical experience and a laboratory review (1982-1993). *J Am Anim Hosp Assoc*, 32:91-95.

- Locasciuli A, Santamaria M, Masera G, Schiavon E, Alberti A, Realdi G (1985) Hepatitis B virus markers in children with acute leukemia: the effect of chemotherapy. *J Med Virol*, 15:29-33.
- Macy DW (1999) Current understanding of vaccination site-associated sarcomas in the cat. *J Fel Med Surg*, 1:15-21.
- Macy D & Hendrick M (1996) The potential role of inflammation in the development of postvaccinal sarcomas in cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 26:103-109.
- Malanchere E, Huetz F, Coutinho A (1997) Maternell IgG stimulates B lineage cell development in the progeny. *Eur J Immunol*, 27:788-793.
- Manz RA, Lohning M, Cassese G, Thiel A, Radbruch A (1998) Survival of long-lived plasma cells is independent of antigen. *Int Immunol*, 10:1703-1711.
- Marshall-Clarke S, Reen D, Tasker L, Hassan J (2000) Neonatal immunity: how well has it grown up? *Immunol Today*, 21:35-41.
- Martinez X, Brandt C, Saddallah F, Tougne C, Barrios C, Wild F, Dougan G Lambert P H, Siegrist C A (1997) DNA immunization circumvents deficient induction of T helper type 1 and cytotoxic T lymphocyte responses in neonates and during early life. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94:8726-8731.
- Martinod S (1997) Adverse effects of vaccination. In: Pastoret P-P (ed) *Veterinary Vaccinology*. Elsevier, New York, pp 574-580.
- McArdle F, Tennant B, Bennett M, Kelly DF, Gaskell CJ, Gaskell RM (1995) Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions (University of Liverpool experience). *Fel Pract*, 23(3):67-71.
- McArdle HC, Dawson S, Coutts AJ, Bennett M, Hart CA, Ryvar R, Gaskell RM (1994) Seroprevalence and isolation rate of *Bordetella bronchiseptica* in cats in the UK. *Vet Rec*, 135:506-507.
- McCandlish IAP, Cornwell HJC, Thompson H, Nash AS, Lowe CM (1992) Distemper encephalitis in pups after vaccination of the dam. *Vet Rec*, 130:27-30.
- McCaw DL, Tate D, Dubovi EJ, Johnson JC (1997) Early protection of puppies against canine parvovirus: A comparison of two vaccines. *J Am Anim Hosp Assoc*, 33:244-50.
- McCaw DL, Thompson M, Tate D, Bonderer A, Chen Y-J (1998) Serum distemper virus and parvovirus antibody titers among dogs brought to a veterinary hospital for revaccination. *J Am Med Ass*, 213:72-75.
- McDonough PL (2001) Leptospirosis in Dogs - Current Status. In: Carmichael L (ed.) *Recent Advances in Canine Infectious Diseases*. International Veterinary Information Service (www.ivia.org), Ithaca, document no. A0112.0701.
- McMillen GL, Briggs DJ, McVey DS, Phillips RM, Jordan FR (1995) Vaccination of racing greyhounds: Effects on humoral and cellular immunity. *Vet Immunol Immunopathol*, 49:101-113.
- Meyer EK (2001) Vaccine associated events. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 31:493-514.
- Miyamoto T, Taura Y, Une S, Yoshitake M, Nakama S, Watanabe S (1992) Changes in blastogenic responses of lymphocytes and delayed type hypersensitivity responses after vaccination in dogs. *J Vet Med Sci*, 54:945-50.
- Miyamoto T, Taura Y, Une S, Yoshitake M, Nakama S, Watanabe S (1995a) Immunological responses after vaccination pre- and post-surgery in dogs. *J Vet Med Sci*, 57:29-32.
- Miyamoto T, Taura Y, Une S, Yoshitake M, Nakama S, Watanabe S (1995b) Immunological responses to polyvalent canine vaccines in dogs. *J Vet Med Sci*, 57:347-49.
- Moestl K, Knotek Z, Toman M, Faldyna M (2002) Seroprevalence of feline coronavirus in two Central European countries: Czech republic and Austria. 2<sup>nd</sup> International FCoV/FIP Symposium, Glasgow August 2002, p 19 (abstract).
- Murphy FA, Gibbs EPJ, Horzinek MC, Studdert MJ (eds) (1999) *Veterinary Virology: Herpesviridae*. Academic Press, San Diego, pp 301-325.
- Norvell A & Monroe JG (1996) Acquisition of surface IgD fails to protect from tolerance-induction. Both surface IgM- and surface IgD-mediated signals induce apoptosis of immature murine B lymphocytes. *J Immunol*, 156:1328-32.
- Olson P, Hedhammar Å, Klingeborn B (1996) Canine parvovirus infection, canine distemper and infectious canine hepatitis: Inclination to vaccinate and antibody response in the Swedish dog population. *Acta vet scand*, 37:433-444.
- Olson P, Klingeborn B, Bonnett B, Hedhammar Å (1997a) Distemper study in Sweden 1995-1996. *J Vet Int Med*, 11:148
- Olson P, Finnsdottir H, Klingeborn B, Hedhammar Å (1997b) Duration of antibodies elicited by canine distemper virus vaccinations in dogs. *Vet Rec*, 141:654-655.
- Olson P, Klingeborn B, Hedhammar Å (1987c) Nya rekommendationer för vaccination av hund. *Svensk VetTidn*, 39:829-831.

- Olson P, Hedhammar Å, Klingeborn B, Nyberg G (1991a) Rapport från vaccingruppens arbete. Svensk VetTidn, 44:380-381.
- Olson P, Klingeborn B, Hedhammar Å (1988) Serum antibody response to canine parvovirus, canine adenovirus-1, and canine distemper virus in dogs with known status of immunization: Study of dogs in Sweden. *Am J Vet Res*, 49:1460-1466.
- Olson P, Söderberg M, Klingeborn B (1991b) Serologiska undersökningar avseende antikroppar mot FPV, FRV, FCV, FIPV, FeLV, och FIV hos vaccinerade och ovaccinerade katter. Agrias forskningsfond: ett urval av projekt 1988-1990, Agria, Stockholm, pp 73-78.
- O'Reilly KJ, & Hitchcock LM (1976) Persistence of antibody to feline panleukopenia induced by a modified live virus vaccine. *J Small Anim Pract*, 17:549-550.
- Orr CM, Gaskell CJ, Gaskell RM (1978) Interaction of a combined feline rhinotracheitis-feline calicivirus vaccine and the carrier state. *Vet Rec*, 103:200-202.
- Osterhaus AD, Groen J, Spijkers HE, Broeders HW, UytdeHaag FG, de Vries P, Teppema JS, Visser IK, van de Bildt MW, Vedder EJ (1990) Mass mortality in seals caused by a newly discovered morbillivirus. *Vet Microbiol*, 23:343-350. Erratum in *Vet Microbiol*, 25:303.
- Patronek GJ, Glickman LT, Johnson R, Emerick TJ (1995) Canine distemper infection in pet dogs: II A case-control study of risk factors during a suspected outbreak in Indiana. *J Am Anim Hosp Assoc*, 31:230-235.
- Pedersen NC (1995) An overview of feline enteric coronavirus and infectious peritonitis virus infections. *Fel Pract*, 23:7-20.
- Pedersen NC (1987) Feline infectious peritonitis. In: Appel MJ (ed) *Virus Infections of Carnivores*. Elsevier, Amsterdam, pp 267-286.
- Pedersen, NC (1991) Common infectious diseases of multiple-cat environments. In: Pedersen, NC (ed) *Feline husbandry, diseases and management in the multiple-cat environment*. American Veterinary Publications, Inc, Goleta, CA, pp 163-288.
- Pedersen NC & Floyd Hawkins K (1995) Mechanisms for persistence of acute and chronic feline calicivirus infections in the face of vaccination. *Vet Microbiol*, 47:1441-156.
- Pedersen NC, Elliott JB, Glasgow A, Poland A, Keel K (2000) An isolated epizootic of hemorrhagic-like fever in cats caused by a novel and highly virulent strain of feline calicivirus. *Vet Microbiol*, 73:281-300.
- Pedersen NC, Laliberte L, Ekman S (1983) A transient febrile "limping" syndrome of kittens caused by two different strains of feline calicivirus. *Fel Pract*, 13:26-35.
- Pedersen N, Sato R, Poland AM (2002) Feline enteric coronavirus infection in shelter cats. 2<sup>nd</sup> International FCoV/FIP Symposium, Glasgow, 4-7 august, abstract 3.4, p 21.
- Phillips TR, Jensen JL, Rubino MJ, Yang WC, Schultz RD (1989) Effects of vaccination on the canine immune system. *Can J Vet Res*, 53:154-160.
- Pollock RVH, & Carmichael LE (1982a) Dog response to inactivated canine parvovirus and feline panleukopenia virus vaccines. *Cornell Vet*, 76:16-36.
- Pollock RVH & Carmichael LE (1982b) Maternally derived immunity to canine parvovirus infection: transfer, decline, and interference with vaccination. *J Am Vet Med Assoc*, 180:37-42.
- Pollock, RVH & Carmichael LE (1983) Use of modified live feline panleukopenia virus vaccine to immunise dogs against canine parvovirus. *Am J Vet Res*, 44:169-175
- Postorino Reeves N (1995) Vaccination against naturally occurring FIP in a single large cat shelter. *Fel Pract*, 23(3):81-82.
- Poulet H, Brunet S, Soulier M, Leroy V, Goutebroze S, Chappuis G (2000) Comparison between acute oral/respiratory and chronic stomatitis/gingivitis isolates of feline calicivirus: pathogenicity, antigenic profile and cross-neutralisation studies. *Arch Virol*, 145:243-261.
- Poulet H, Guigal PM, Soulier M, Leroy V, Fayet J, Minke J, Chappuis Merial G (2001). Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Vet Rec*, 148:691-695.
- Povey RC & Carman PS (1997) Risks of vaccination. In: Pastoret P-P (ed) *Veterinary Vaccinology*. Elsevier, New York, pp 546-551.
- Povey RC, Carman PS, Ewert E (1983) The duration of immunity to an inactivated adjuvanted canine parvovirus vaccine. A 52 and 64 week postvaccination challenge study. *Can Vet J*, 24:245-248.
- Precausta P, Soulebot J-P, Bugand M, Brun A, Chappuis G (1982) Modalites de production et immunité conferee par un vaccin antirabique inactivé provenant de culture cellulaire. *Comp Immunol Microbiol Inf Dis*, 5:217-226.
- Prescott JF, McEwen B, Taylor J, Woods JP, Abrams-Ogg A, Wilcock B (2002) Resurgence of leptospirosis in dogs in Ontario: recent findings. *Can Vet J*, 43:955-961.
- Radford AD, Dawson S, Wharmby C, Ryvar R, Gaskell RM (2000) Comparison of serological and sequence-based methods for typing feline calicivirus isolates from vaccine failures. *Vet Rec*, 146:117-123.

- Reading MJ & Field HJ (1998) A serological study of canine herpes virus-1 infection in the English dog population. *Arch Virol*, 143:1477-1488.
- Rijsewijk FAM, Luiten EJ, Daus FJ, van der Heiden RW, van Oirshot JT (1999) Prevalence of antibodies against canine herpesvirus 1 in dogs in The Netherlands in 1997-98. *Vet Microbiol*, 65:1-7.
- Rikula U, Nuotio L, Sihvonen L. (2000) Canine distemper virus neutralising antibodies in vaccinated dogs. *Vet Rec*, 147:598-603.
- Rockborn G (1958) Valpsjukevirus på vävnadskultur. VIII Nordiska veterinärmötet, Finland, pp 1-4.
- Rockborn G, Norrby E, Lannek N (1964) En jämförelse mellan två valpsjukevaccinernas immuniseringsförmåga. *Svensk VetTidn*, 16:1-4.
- Ronsse V, Verstegen J, Onclin K, Guitot AL, Aeberlé C, Nauwynck HJ, Poulet H (2002) Seroprevalence of canine herpesvirus-1 in the Belgian dog population in 2000. *Reprod Dom Anim*, 37:1-6.
- Rosenberg FJ, Lief FS, Todd JD, Reif JS (1971) Studies of canine respiratory viruses. I. Experimental infection of dogs with an SV5-like canine parainfluenza agent. *Am J Epid*, 94: 147-165.
- Roth JA (1999) Mechanistic bases for adverse vaccine reactions and vaccine failures. *Adv Vet Med*, 41:681-700.
- Rycroft AN & McLay C (1991) Disinfectants in the control of small animal ringworm. *Vet Rec*, 129:239-241.
- Sarzotti M, Robbins DS, Hoffman PM (1996) Induction of protective CTL responses in newborn mice by a murine retrovirus. *Science*, 271:1726-1728.
- Scanziani E, Calcaterra S, Tagliabue S, Luini M, Giusti AM, Tomba M (1994) Serological findings in cases of acute leptospirosis in the dog. *J Small Anim Pract*, 35:257-260.
- Scanziani E, Origgi F, Giusti AM, Iacchia G, Vasion A, Pirovano G, Scarpa P, Tagliabue S (2002) Serological survey of leptospiral infection in kennelled dogs in Italy. *J Small Anim Pract*, 43:154-157.
- Scarlett JM & Pollock R (1991) Year two of follow-up evaluation of a randomized, blind field trial of a commercial feline leukemia virus vaccine. *J Am Vet Med Assoc*, 199:1431-1432.
- Scott FW, Corapi WV, Olsen CW (1995) Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions (Cornell experience): *Fel Pract*, 23:74-76.
- Scott FW, Csiza CK, Gillespie JH (1970) Maternally derived immunity to feline panleukopenia. *J Am Vet Med Assoc*, 156:439-453.
- Scott FW & Geissinger C (1997) Duration of immunity in cats vaccinated with an inactivated feline panleukopenia, herpesvirus, and calicivirus vaccine. *Fel Pract*, 25(4):12-19.
- Scott FW & Geissinger CM (1999). Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res*, 60:652-658.
- Schneider MK & Gronvik KO (1998) CD4-CD8-C.B-17 SCID thymocytes enter the CD4+CD8+ stage in the presence of neonatally grafted T cells. *Scand J Immunol*, 47:466-477.
- Sharp NJ, Davis BJ, Guy JS, Cullen JM, Steingold SF, Kornegay JN (1999) Hydranencephaly and cerebellar hypoplasia in two kittens attributed to intrauterine parvovirus infection. *J Comp Pathol*, 121:39-53.
- Siev D (1999) An introduction to analytical methods for the postmarketing surveillance of veterinary vaccines. *Adv Vet Med*, 41:749-774.
- Sihvonen L, Kulonen K, Neuvonen E, Pekkanen K (1995) Rabies antibodies in vaccinated dogs. *Acta vet scand*, 36:87-91.
- Simister NE, Jacobowitz Israel E, Ahouse JC, Story CM (1997) New functions of the MHC class I-related Fc receptor, FcRn. *Biochem Soc Trans*, 25:481-6.
- Sobrinho F, Blanco E, Garcia-Briones M, Ley V (1999) Synthetic peptide vaccines: foot-and-mouth disease virus as a model. *Dev Biol Stand*, 101:39-43.
- Starr RM (1993) Reaction rate in cats vaccinated with a new controlled-titer feline panleukopenia-rhinotracheitis-calicivirus-*Chlamydia psittaci* vaccine. *Cornell Vet*, 83:311-323.
- Stefanelli P, Mastrantonio P, Hausmann SZ, Guiliano M, Burns DL (1997) Molecular characterization of two *Bordetella bronchiseptica* strains isolated from children with coughs. *J Clin Microbiol*, 35:1550-1555.
- Sutherland-Smith MR, Rideout BA, Mikolon AB, Appel MJG, Morris PJ, Shima AL, Janssen DJ (1997) Vaccine-induced canine distemper in European mink, *Mustela lutreola*. *J Zoo Wildl Med*, 28:312-318.
- Tasker L & Marshall-Clarke S (1997) Immature B cells from neonatal mice show a selective inability to up-regulate MHC class II expression in response to antigen receptor ligation. *Int Immunol*, 9:475-484.
- Thompson H, McCandlish IAP, Wright NG (1976) Experimental respiratory disease in dogs due to *Bordetella bronchiseptica*. *Res Vet Sci*, 20:16-23.
- Tizard IR (2000a) Vaccination and vaccines. *Veterinary Immunology: an introduction*. WB Saunders, Philadelphia, pp 235-252.
- Tizard IR (2000b) Type I hypersensitivity. *Veterinary Immunology: an introduction*. WB Saunders, Philadelphia, pp 307-323.



- Tizard IR (2000c) Red cell antigens and type II hypersensitivity. *Veterinary Immunology: an introduction*. WB Saunders, Philadelphia, pp 324-331.
- Tizard IR (2000d) Immune complexes and type III hypersensitivity. *Veterinary Immunology: an introduction*. WB Saunders, Philadelphia, pp 332-342.
- Tjälve H (2002) Läkemedelsbiverkningar hos djur rapporterade under 2000, del 2. *Svensk VetTidn*, 54:71-77.
- Toshach K, Jackson MW, Dubielzig RR (1997) Hepatocellular necrosis associated with the subcutaneous injection of an intranasal *Bordetella bronchiseptica*-canine parainfluenza vaccine. *J Am Anim Hosp Assoc*, 33:126-128.
- Truyen U, Platzer G, Parrish CR (1996) Antigenic type distribution among canine parvoviruses in dogs and cats in Germany. *Vet Rec*, 138:365-366.
- Turnquist SE & Ostlund E (1997) Calicivirus outbreak with high kitten mortality in a Missouri feline colony. *J Vet Diagn Invest*, 9:195-198.
- Twark L & Dodds J (2000) Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 217:1021-1024.
- Ueland K (1990) Serological, bacteriological and clinical observations on an outbreak of canine infectious tracheobronchitis in Norway. *Vet Rec*, 126:481-483.
- Van Vuuren M, Geissler K, Gerber D, Nöthling JO, Truyen U (1999) Characterisation of a potentially abortigenic strain of feline calicivirus isolated from a domestic cat. *Vet Rec*, 144:636-638.
- Vennema H, Poland A, Foley J & Pedersen NC (1998) Feline infectious peritonitis viruses arise by mutation from endemic feline enteric coronaviruses. *Virology*, 243:150-157.
- Veterinary Products Committee (VPC) working group on feline and canine vaccination. Final report to the VPC (2001). May 2001, DEFRA Publications, London, UK. 99 pp.
- Visser IK, van der Heijden RW, van de Bildt MW, Kenter MJ, Orvell C, Osterhaus AD (1993) Fusion protein gene nucleotide sequence similarities, shared antigenic sites and phylogenetic analysis suggest that phocine distemper virus type 2 and canine distemper virus belong to the same virus entity. *J Gen Virol*, 74:1989-1994.
- Wagener JS, Sobonya R, Minnich L, Taussig LM (1984) Role of canine parainfluenza virus and *Bordetella bronchiseptica* in kennel cough. *Am J Vet Res*, 45:1862-1866.
- Walker-Smith, J (2002) Autism, bowel inflammation, and measles. *Lancet*, 359:705-706.
- Walton TE, Gillespie JH (1970) Feline viruses. VII. Immunity to the feline herpesvirus in kittens inoculated experimentally by the aerosol method. *Cornell Vet*, 60:232-239.
- Waner T, Mazar S, Nachmias E, Keren-Kornblatt E, Harrus S (2003) Evaluation of a dot ELISA kit for measuring immunoglobulin M antibodies to canine parvovirus and distemper virus. *Vet Rec*, 152:588-591.
- Ward MP (2002) Seasonality of canine leptospirosis in the United States and Canada and its association with rainfall. *Prev Vet Med*, 56:203-213.
- Wardley RC & Povey RC (1976) The clinical disease and patterns of excretion associated with three different strains of feline calicivirus. *Res Vet Sci*, 23:7-14.
- Wasmoen TL, Chu HJ, Chavez L, Acree W (1992) Demonstration of one-year duration of immunity for an inactivated feline *Chlamydia psittaci* vaccine. *Fel Pract*, 20:13-16.
- Wechsler-Reya RJ & Monroe JG (1996) Lipopolysaccharide prevents apoptosis and induces responsiveness to antigen receptor cross-linking in immature B cells. *Immunology*, 89:356-362.
- Welsh RD (1996) *Bordetella bronchiseptica* infection in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*, 32:153-158.
- Wilcock PP & Yager J (1986) Focal cutaneous vasculitis and alopecia at sites of rabies vaccination in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 88:1174-1177.
- Willoughby K, Dawson S, Jones RC, Symons M, Daykin J, Payne-Johnson C, Gaskell RM, Bennett M, Gaskell CJ (1991) Isolation of *B. bronchiseptica* from kittens with pneumonia in a breeding cattery. *Vet Rec*, 129:407-408.
- Wills JM (1986) Chlamydial infection in the cat. Thesis, University of Bristol.
- Wills JM, Gruffydd-Jones TJ, Richmond SJ, Gaskell RM, Bourne FJ (1987) Effect of vaccination on feline *Chlamydia psittaci* infection. *Inf Immun*, 55:2653-2657.
- Wills JM & Gaskell RM (1994) Feline chlamydial infection. In: Chandler EA, Gaskell CJ, Gaskell RM (eds) *Feline medicine and therapeutics*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp 544-551.
- Wolf AM (2000) Other feline viral diseases. In: Ettinger SJ & Feldman EC (eds) *Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co, Philadelphia, pp 444-453.
- Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, Felgner PL (1990) Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, 247:1465.
- Yamada T, Nagai Y, Matsuda M (1991) Changes in serum immunoglobulin values in kittens after ingestion of colostrum. *Am J Vet Res*, 52:393-396.

- Yule TD, Roth MB, Dreier K, Johnson AF, Palmer-Densmore M, Simmons K (1997) Canine parvovirus vaccine elicits protection from the inflammatory and clinical consequences of the disease. *Vaccine*, 15:720-729.
- Zhou L, Yoshimura Y, Huang Y, Suzuki R, Yokoyama M, Okabe M, Shimamura M (2000) Two independent pathways of maternell cell transmission to offspring: through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth. *Immunology*, 101:570-80.