

# Vaksinasjon av hund og katt i Norge

Utredning fra en arbeidsgruppe nedsatt i fellesskap av:

**Veterinærinstituttet,  
Norges veterinærhøgskole og  
Den norske veterinærforening**

*Veterinærinstituttet: Arve Lund (leder) og Edgar Brun*

*Norges veterinærhøgskole: Bente Kristin Sævik  
og Espen Rimstad*

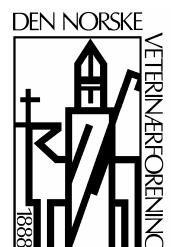
*Den norske veterinærforening: Elise R. Lium*

*Statens legemiddelverk: Hanne Bergendahl (observatør)*

Mars 2004



**Veterinærinstituttet**  
National Veterinary Institute



<b>INNHold</b>	<b>SIDE</b>
<b>Sammendrag</b>	<b>3</b>
<b>1 Innledning</b>	<b>4</b>
<b>2 Bakgrunn</b>	<b>4</b>
<b>3 Det immunologiske grunnlaget for vaksinasjon og sammensetning av vaksiner</b>	<b>5</b>
3.1 Det immunologiske grunnlaget for vaksinasjon	5
3.2 Sammensetning av vaksiner	8
<b>4 Epidemiologi og smitterisiko</b>	<b>9</b>
4.1 Teori om smittedynamikk og vaksinasjon	9
4.2 Dyrehold og smitterisiko	12
<b>5 Vaksiner som benyttes til hund og katt i Norge</b>	<b>14</b>
5.1 Godkjenning	14
5.2 Vaksiner på det norske markedet	16
<b>6 Bivirkninger</b>	<b>18</b>
6.1 Oversikt over lokale og generelle bivirkninger etter vaksinasjon	19
6.2 Bivirkningsrapporter etter vaksinasjon av hund og katt i Norge 1996-2003	20
<b>7 Vaksinasjonsanbefalinger og –praksis i Norge</b>	<b>22</b>
7.1 Gjeldende anbefalinger	22
7.2 Vurdering av gjeldende anbefalinger	25
7.3 Vaksinasjonspraksis	25
7.4 Vaksinasjonsdekning	30
<b>8 Utredninger om vaksinasjon av hund og katt i noen andre land</b>	<b>33</b>
8.1 Sverige	33
8.2 England	34
8.3 USA	35
8.4 Canada	37
<b>9 Råd for vurdering av vaksinasjonsbehov og –regime</b>	<b>37</b>
9.1 Noen generelle råd	37
9.2 Noen aktuelle spørsmål om vaksinasjon	39
<b>10 Sykdommer det vaksineres mot i Norge og anbefalte vaksinasjonsregimer</b>	<b>43</b>
10.1 Katt	43
10.2 Hund	52
<b>11 Referanser</b>	<b>60</b>

## Sammendrag

I februar 2003 nedsatte Veterinærinstituttet, Norges veterinærhøgskole (NVH) og Den norske veterinærforening (DNV) en arbeidsgruppe med sikte på å fremskaffe retningslinjer som bidrar til å sikre optimale vaksinasjonsregimer for norske hunder og katter. Dagens vaksinasjonsregime har blitt praktisert nærmest uforandret i flere tiår. I løpet av de siste årene har det imidlertid kommet krav om differensierte regimer basert på kjennskap til sykdommers utbredelse, vurdering av smitterisiko og kunnskap om uønskede bivirkninger ved vaksinasjon. Flere studier tyder dessuten på at varigheten av beskyttelse etter vaksinasjon er lengre enn tidligere antatt for noen vaksiner.

Arbeidsgruppen foreslår at vaksiner grupperes i kjernevaksiner og tilleggsvaksiner. Kjernevaksinene anbefales til alle hunder og katter, og omfatter vaksiner mot alvorlige infeksjonssykdommer som er svært smittsomme og som kan ha høy mortalitet (hund: smittsom hepatitt, valpesyke og parvovirusinfeksjon, katt: kattepest, calici- og herpesvirusinfeksjon). De øvrige vaksinene regnes som tilleggsvaksiner og anbefales kun til hunder og katter med spesiell risiko for eksponering av det angjeldende agens. Vaksiner som brukes i forbindelse med reiser utenlands, tilhører også gruppen tilleggsvaksiner.

Arbeidsgruppen understreker betydningen av høy vaksinasjonsdekning av valper og kattunger når det gjelder kjernevaksinene. Arbeidsgruppen slutter seg til grunnimmuniseringsregimene som vaksineprodusentene anbefaler for de enkelte vaksinene. Dokumentasjonen fra vaksineprodusentene anses ufullstendig når det gjelder reell varighet av beskyttelse. For noen vaksiner er varigheten av beskyttelse etter vaksinasjon betydelig lengre enn tidligere antatt. Basert på disse studiene og vurdering av blant annet smitterisiko, anbefaler arbeidsgruppen et differensiert regime for revaksinasjon med kjernevaksinene til hund. To-årig revaksinasjonsintervall anbefales for hunder i dyrehold med en bred kontaktflate, relativt stor dyretetthet og hyppig kontakt med dyr med ukjent vaksinasjonsstatus. Tre-årig revaksinasjonsintervall anbefales for hunder i dyrehold med en stabil og begrenset kontaktflate og som lever i et oversiktlig miljø med lavt smittepress. Dersom et sykdomsutbrudd oppstår, anbefales revaksinasjon hvert annet år. For kattepestvaksine foreslås tre-årig revaksinasjonsintervall for alle katter, bortsett fra ”innekatter” som kun bør grunnimmuniseres.

Polyvalente vaksiner med mange komponenter kan føre til at det vaksineres mot sykdommer uten forutgående vurdering av indikasjonsgrunnlaget. Arbeidsgruppen mener dette er uheldig. Dersom monovalente vaksiner ikke er tilgjengelig, vanskeliggjøres skreddersydde vaksinasjonsregimer.

Etter arbeidsgruppens beregninger ligger vaksinasjonsdekningen for kjernevaksinene hos voksne hunder under 50 % på landsbasis. Når det gjelder kjernevaksinene til katt, synes vaksinasjonsdekningen å være lav både hos unge og voksne katter. Tallgrunnlaget for beregningene er imidlertid usikkert.

Arbeidsgruppen understreker betydningen av å bedre rapporteringen av bivirkninger etter vaksinasjon. Rapportering skal skje til Legemiddelverket når det er mistanke om bivirkning.

I utredningen blir det gitt noen praktiske råd om vaksinasjon.

## 1 Innledning

I flere land har veterinære fagmiljøer drøftet behovet for endring av vaksinasjonsregimer til hund og katt. Her i landet ble temaet satt på dagsorden gjennom et seminar i november 2002 ”Vaksineres hunder og katter for ofte med for mange vaksiner?” med Norges veterinærhøgskole (NVH), Veterinærinstituttet og Veterinærmedisinsk oppdragscenter (VESO) som arrangører. Deretter nedsatte NVH, Veterinærinstituttet og Den norske veterinærforening (DNV) i fellesskap en arbeidsgruppe med sikte på å fremskaffe retningslinjer som bidrar til å sikre optimale vaksinasjonsregimer for norske hunder og katter.

Arbeidsgruppen hadde følgende sammensetning:

Arve Lund,	forsker, Seksjon for immunprofylakse, Veterinærinstituttet, leder
Elise R. Lium,	spesialist i smådyrsykdommer, Dyrehospitalet, Kolsås, Representant for DNV Smådyrpraktiserende veterinærers forening, sekretær
Edgar Brun,	forsker, Seksjon for epidemiologi, Veterinærinstituttet
Bente Kristin Sævik,	universitetslektor, Institutt for sports- og familiedyrmedisin, NVH
Espen Rimstad,	professor, Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi, NVH
Hanne Bergendahl,	seniorrådgiver, Statens legemiddelverk (observatør)

Mandatet for arbeidsgruppen:

1. Gjennomgå aktuell litteratur om vaksinasjon av hund og katt med vekt på effekt og varighet av immunitet, epidemiologiske forhold og vaksinasjonsanbefalinger i andre land det er naturlig å sammenligne seg med
2. Foreta kritisk gjennomgang av nåværende vaksinasjonsregimer
3. Foreslå vaksinasjonsregimer for hund og katt i Norge og for norske hunder og katter som skal reise i EU
4. Identifisere eventuelle forskningsbehov (eget notat)

Arbeidsgruppen har hatt åtte møter. I tillegg ble det holdt et telefonmøte med den svenske arbeidsgruppen som har utredet tilsvarende spørsmål i Sverige. Vaksineleverandørene ble invitert til et orienteringsmøte om det pågående arbeidet. For å få opplysninger om dagens vaksinasjonspraksis ble det gjennomført en spørreundersøkelse blant norske veterinærer med medlemskap i Smådyrpraktiserende veterinærers forening. For øvrig ble det innhentet informasjon fra hunde- og katteorganisasjoner om vaksinasjonskrav i forbindelse med utstillinger og konkurranser.

Denne utredningen er stort sett skrevet etter samme disposisjon som den tilsvarende svenske (1).

## 2 Bakgrunn

Vaksinasjon regnes for å være et av de mest kostnadseffektive helseforebyggende tiltakene som er tatt i bruk både til dyr og mennesker. Vaksinasjon har spilt en sentral rolle når det gjelder beskyttelse mot alvorlige sykdommer som kan overføres fra dyr til menneske (zoonoser), der rabies er det viktigste eksemplet. I moderne tid er vaksinasjon også tatt i bruk som et av flere tiltak for å utrydde sykdommer. Globale vaksinasjonsprogrammer ble iverksatt når det gjaldt utryddelsen av kopper, og kampanjer pågår for utryddelse av polio hos menneske og kvegpest hos storfe. Når det gjelder hund og katt, har vaksinasjon utvilsomt bidratt til å redusere forekomsten av alvorlige sykdommer som kattepest, valpesyke, smittsom

hepatitt (HCC) og parvovirusinfeksjon. I boka ”Immunprofylakse i veterinærmedisinen” beskriver Roar Gudding vaksinehistorien som går tilbake til 1700-tallet (2). Leserne henvises også til denne boka når det gjelder generelle forhold om vaksinologi. Kapitlene om vaksinasjon av hund og katt vil dessuten utfylle omtalen som gis i denne rapporten.

I Norge begynte en å vaksinere hunder med levende attenuert valpesykevaksine på 1950-tallet. Omtrent samtidig begynte en å vaksinere katter mot kattepest. Tilbudet av vaksiner har økt slik at det nå er mulig å forebygge mange sykdommer, især de som forårsakes av virus. I løpet av det siste tiåret har spørsmålet blitt reist om hunder og katter vaksineres optimalt (3,4,5,6). Ny kunnskap på en rekke områder og risikoen for mulige bivirkninger ligger til grunn for at temaet om vaksinasjonsregimer er kommet på dagsorden. Vaksinasjon har fått økende oppmerksomhet blant dyreeiere, og i enkelte hunde- og katteeiermiljøer er det en viss skepsis til dagens rutiner. Dette gjenspeiler sannsynligvis situasjonen når det gjelder vaksinasjon av barn, der bruken av trippelvaksinen mot meslinger, kuma og røde hunder har blitt koblet til økt risiko for utvikling av autisme. En slik sammenheng er imidlertid ikke blitt bekreftet i nyere studier, men det har ført til at holdningene til vaksinasjon som infeksjonsforebyggende tiltak er satt under press (7). Noen av sykdommene som det vaksineres mot forekommer svært sjelden, og dermed kan det se ut til at folks oppmerksomhet i større grad har blitt rettet mot eventuelle bivirkninger. Mistenkte eller påviste bivirkninger blir tatt som bevis på at vaksinasjon er farlig, og noen velger derfor bort dette tiltaket. Dersom vaksinasjon utelates, overses imidlertid risikoen for sykdom. En kan få inntrykk av at mange dyreeiere tror at sykdommer som valpesyke og smittsom hepatitt (HCC) er utryddet, og at uvaksinerte dyr ikke løper noen økt risiko for å bli smittet. Erfaringer både innen human- og veterinærmedisinen viser imidlertid at dette ikke er tilfelle, og at opphør av vaksinasjon kan føre til alvorlige sykdomsutbrudd (8,9).

Dagens vaksinasjonspraksis av katter og hunder er i stor grad basert på et standardregime som har blitt praktisert nærmest uforandret i flere tiår. Men i økende grad stilles det krav om differensierte regimer basert på kjennskap til sykdommers utbredelse, vurdering av smitterisiko og kunnskap om uønskede bivirkninger ved vaksinasjon. Vaksinasjon er et medisinsk forankret helsetiltak, og bruken må derfor være gjenstand for en vurdering på linje med den en foretar ved medisineringsforøvrig. Etter hvert som vaksiner mot flere sykdommer blir tilgjengelige, anses en praksis der hver hund eller katt blir vaksinert mot alle sykdommer det finnes vaksiner mot, ikke å være medisinsk forankret og i mange tilfeller unødvendig. Utfordringen til dagens veterinærer blir derfor å vurdere behovet for vaksinasjon. Denne utredningen skal være et bidrag til dette.

### **3 Det immunologiske grunnlaget for vaksinasjon og sammensetning av vaksiner**

Læren om vaksinasjon har utviklet seg til å bli et eget fagområde som benevnes vaksinologi. Det er en tverrfaglig disiplin som henter kunnskap fra mikrobiologi, immunologi og epidemiologi. Det immunologiske grunnlaget for vaksinasjon vil kun bli behandlet summarisk i denne utredningen. Leserne henvises til godt illustrerte og oppdaterte lærebøker innen immunologi for utdypende informasjon (10,11)

#### **3.1 Det immunologiske grunnlaget for vaksinasjon**

Immunapparatet er et svært sammensatt og komplisert nettverk. Grovt sett kan det deles inn i to systemer. Det medfødte (også kalt naturlige) infeksjonsforsvaret er tilstede og operativt fra fødselen av og danner et førstelinjeforsvar mot inntrengende mikroorganismer og fremmede

stoffer. Fagocytterende celler som makrofager og granulocytter, naturlige drapsceller og cellers evne til å begå selvmord (apoptose) ved infeksjoner m.m. hører inn under det medfødte immunforsvaret. Den andre grenen av forsvarssystemet utvikles gradvis etter fødselen som reaksjon på inntrengende mikroorganismer og fremmede stoffer, og det speiler hva dyret er blitt eksponert for gjennom livet. Dette systemet er karakterisert ved spesifisitet og hukommelse og gir opphav til ervervet immunitet. Lymfocytene er hovedaktørene i dette systemet, og de kan deles inn i mange undergrupper. En immunrespons er et resultat av et nært samspill mellom det naturlige og det ervervede systemet.

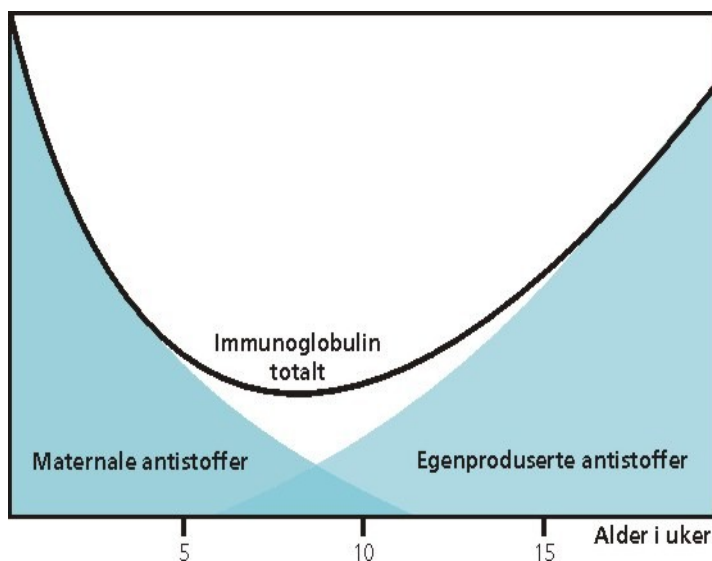
Ved vaksinasjon tilføres dyret kroppsfremmede antigener på en kontrollert måte. Disse antigenene "deles opp" av fagocytterende celler i "passe store biter" som deretter blir presentert på celleoverflaten av spesielle antigenpresenterende MHC-molekyler (major histocompatibility complex = hovedvevsforlikelighets-molekyler). Dersom antigenet er produsert av den presenterende cellen selv, som tilfellet vil være ved levende vaksiner, presenteres antigenet i MHC- I. Dersom de ikke er produsert av cellen de presenteres av, presenteres de i MHC- II. Lymfocytter vil kunne kjenne igjen antigener som presenteres på MHC molekyler og er de eneste cellene i kroppen som kan skille mellom kroppens egne og fremmede molekyler. Hver enkelt B- eller T- lymfocytt kan kun kjenne igjen et eller bare deler av et fremmed antigen. Den delen av antigenet som gjenkjennes kalles en epitop. Når lymfocytene gjenkjenner og binder antigener, vil de kunne utvikle seg til effektorceller som vil være aktive i uskadeliggjøring av inntrengende mikrober. Effektorcellene kan deles i to hovedgrupper. Plasmaceller utvikles fra B-lymfocytter og produserer antistoffer som gir opphav til antistoffmediert eller humoral immunitet. Disse utvikles som en følge av at antigenet har blitt presentert på MHC- II. T-lymfocytter utvikler seg til cytotoksiske celler med drapsfunksjoner, etter presentasjon av antigenet på MHC- I. Dessuten dannes celler som produserer signalstoffer (cytokiner) med regulerende virkning på immunsvaret.

Parallelt med utviklingen av effektorceller, dannes det B- og T-huskeceller som setter dyret i stand til å kjenne igjen spesifikke antigener som det har vært eksponert for tidligere. Huskecellene fører til at dyret kan respondere med en raskere og sterkere spesifikk immunrespons i forhold til første gangen det ble eksponert for antigenet. Den immunologiske hukommelsen varer fra måneder til år og kan påvises også etter at antigenet ikke lenger er tilstede. Det praktiske resultatet av dette kommer til uttrykk etter gjennomgått sykdom som i mange tilfeller etterlater livslang beskyttelse. Immunologisk hukommelse er helt sentral i vaksinasjonssammenheng (12). Enkelte vaksiner gir beskyttelse mange år, mens andre gir en kortvarig beskyttelse. Varigheten av beskyttelse avhenger blant annet av om vaksinen inneholder levende eller inaktiverte mikroorganismer, hva slag adjuvans som brukes og dessuten om beskyttelsen er en følge av systemisk immunitet eller slimhinneimmunitet. Det er kjent at varigheten av immunitet varierer betydelig etter vaksinasjon mot de ulike infeksjonssykdommene. I de siste årene er det publisert studier som tyder på at enkelte hunde- og kattevaksiner gir opphav til immunitet som varer lengre enn tidligere antatt (13,14). Dette har ført til økt oppmerksomhet om intervallene mellom hver revaksinasjon.

Vaksinasjon stimulerer immunapparatet slik at dyret utvikler en immunrespons bestående av et cellulært og/eller et antistoffsvar mot de mikroorganismene vaksinen skal beskytte mot. Immunitet, det vil si beskyttelse mot sykdom, er et resultat av en immunrespons. Immunitet kan erverves enten gjennom vaksinasjon eller naturlig infeksjon. Når et vaksinert dyr eksponeres for smittestoff, kan graden av beskyttelse variere og blant annet hindre: primær replikasjon av det infektive agens i dyret, persistens av agens i kroppen (bærer), overføring av agens til embryo og foster, utskillelse og overføring av agens til kontaktdyr, utvikling av

kliniske symptomer og lesjoner og dessuten redusere prevalensen av agens på populasjonsnivå. Graden av beskyttelse henger nøye sammen med hva slags immunsvare som stimuleres ved vaksinasjon i forhold til hvilke mekanismer som skal til for å destruere agens. Effekten av vaksinasjon er knyttet til evnen en vaksine har til å stimulere beskyttelse slik det er listet ovenfor, og dette testes ut i kontrollerte forsøk.

De første dagene og ukene etter fødsel er en sårbar periode for valper og kattunger. Maternal immunitet der antistoffer overføres fra morder til avkom, bidrar til å beskytte ungen mot infeksjoner de første leveukene. Hos hund og katt foregår denne overføringen nesten utelukkende gjennom opptak av kolostrum (15,16). Nyfødte valper og kattunger tar opp immunoglobulin G (IgG) fra tarmen det første døgnet etter fødsel. Nivået av maternale antistoffer hos valper og kattunger er avhengig av volum av inntatt kolostrum og av konsentrasjonen av antistoffer hos morder, og det varierer følgelig mellom individer. Ved cirka 12 ukers alder er nivået av maternale antistoffer som regel ubetydelig. Hos valper har en imidlertid observert maternale antistoffer mot parvovirus opptil 15 ukers alder (15). Egenproduksjonen av antistoffer kommer i gang ved 4-6 ukers alder, og mengden øker til det nivået en ser hos voksne dyr i løpet av noen uker. Den mest sårbare perioden hos unge dyr er derfor "vinduet" på 2-5 uker der nivåene av både maternale og egenproduserte antistoffer er lavt (Figur 1).



**Figur 1.** Skjematisk framstilling av antistoffutviklingen hos valper og kattunger de første leveukene (etter R. Gudding, Immunprofylakse i veterinærmedisinen)

Maternale antistoffer er avgjørende for valpers og kattungers overlevelse de første leveukene. I vaksinasjonssammenheng kan imidlertid slike antistoffer spille en negativ rolle, idet de kan binde seg til vaksineantigenene og derved hindre adekvat stimulering av immunapparatet. I en studie av seks uker gamle valper ble nivået av maternale antistoffer mot parvovirus målt forut for vaksinasjon med en levende parvovirusvaksine. Det viste seg at valper med høyere nivå av maternale antistoffer, utviklet betydelig mindre mengde av egenproduserte antistoffer (15). Generelt sett er dette problemet ikke aktuelt dersom vaksinasjon foregår ved 12 ukers alder. Dersom første vaksinasjon skjer før 12 uker, må en regne med redusert effekt, og da er som regel en ny dose nødvendig for å sikre tilfredsstillende beskyttelse.

Med få unntak består vaksinasjonsregimer av grunnvaksinasjon og deretter revaksinasjon med tidsintervaller som varierer fra vaksine til vaksine. Grunnvaksinasjon består enten av en dose eller av to doser. Vaksineprodusentene angir 2-4 ukers intervall mellom to vaksinedoser. Det er viktig at antistoffresponen etter den første dosen har klinget av, og da kan to ukers intervall være for kort tidsrom.

Immunapparatets hovedfunksjon er å beskytte dyret mot infeksjon med sykdomsfremkallende mikroorganismer. Men i enkelte tilfeller utvikles et immunsvare som retter seg mot dyrets egne celler. Dette kan føre til vevsskade som kan være av forbigående og ufarlig karakter, men også til akutte og livstruende situasjoner. I prinsippet er mekanismene som ligger til grunn for disse reaksjonene lik de som inngår ved bekjempelsen av infeksjonssykdommer. En summarisk oversikt blir gitt i kapittel 6 Bivirkninger.

### 3.2 Sammensetning av vaksiner

Den kvalitative sammensetningen av vaksiner varierer og kan deles inn i virkestoffer og hjelpestoffer. Den førstnevnte gruppen omfatter mikroorganismen(e) eller antigenene i vaksinen, mens den andre gruppen kan omfatte adjuvans, konserveringsmiddel, antibakterielle stoffer, stabiliserende stoffer og så videre. Vaksiner til hund og katt som brukes i Norge (per desember 2003) inneholder enten hele inaktiverte eller hele levende, attenuerte mikroorganismer (Tabell 2a,b). Det er viktige forskjeller mellom såkalte inaktiverte og levende vaksiner når det gjelder stimulering av immunrespons (Tabell 1) og dessuten risiko for uønskede effekter (Tabell 3).

**Tabell 1.** Noen egenskaper til inaktiverte og levende vaksiner

Effekt/egenskap	Inaktivert vaksine, subenhetsvaksine	Levende vaksine
Antistoffproduksjon	God	God
Stimulering av cellulær immunitet	I liten grad	God
Immunologisk hukommelse	Kortere varighet	Lengre varighet
Antigener uttrykt	Færre	Flere
Behov for adjuvans	Ja	Nei
Lokal applisering (intranasal)	Nei	Ja

Ved sykdommer som valpesyke og enkelte andre infeksjoner er vaksiner med levende agens nødvendig for å stimulere et cellulært immunsvare som er beskyttende. Vaksiner som skal stimulere lokal immunitet etter intranasal applisering inneholder også levende mikroorganismer (FIP og bordetellavaksiner). For sykdommer som har en viremifase, spiller sirkulerende antistoffer en viktig rolle for beskyttelsen. Inaktiverte vaksiner stimulerer en antistoffmediert immunrespons. Det sikkerhetsmessige aspektet ved levende vaksiner har veid tungt for enkelte fagmiljøers tilbakeholdenhet med å anbefale bruk av levende vaksiner der det har vært tilfredsstillende inaktiverte alternativer (17). Utviklingen går imidlertid i retning av at inaktiverte vaksiner erstattes med levende. Slike vaksiner er billigere å produsere, det er som regel ikke behov for adjuvans, og et lavere antall av virus- eller bakterieantigener er nødvendig for å gi en tilfredsstillende immunologisk reaksjon hos det vaksinerte dyret.

Det er utviklet mange kombinasjonsvaksiner med en lang rekke agens både til hund og katt. Slike multivalente vaksiner blir testet for å sikre at hver komponent gir tilfredsstillende beskyttelse, og at det ikke er uheldige interaksjoner mellom de enkelte agens. Spørsmål har vært reist om multivalente vaksiner kan føre til immunsuppresjon og redusert beskyttelse. I en nylig publisert studie ble grupper av hunder vaksinert med flere polyvalente vaksiner med



levende virus og deretter undersøkt med hensyn på et bredt spekter av immunparametre (18). En tydelig nedgang i mitogenresponsen til T-cellene og i neutrofile granulocytters funksjon ble påvist etter vaksinasjon, samtidig som IgG konsentrasjonen og komplementaktiviteten i plasma økte. Forskerne konkluderte med at vaksinasjon med polyvalente vaksiner virket inn på balansen mellom den cellemedierte og den antistoffmedierte immunresponsen og ikke direkte immunsuppressivt. Dette tydet på at vaksinevirus virket inn på reguleringsmekanismer som favoriserte en T-hjelpecelle 2 respons og et humoralt immunsvær. I en norsk undersøkelse ble det ikke påvist forskjeller i antistoffresponsen mot valpesyke- og parvovirus etter vaksinasjon med to vaksiner som hadde forskjellig sammensetning av levende og inaktiverede agens (19).

Vaksiner til hund og katt med inaktiverede agens (og subenhetsvaksiner) inneholder adjuvans. Adjuvans er et samlebegrep for mange ulike stoffer som tilsettes for å fremkalle en lokal betennelsesreaksjon og en depotvirkning slik at antigener kan bli frisatt over tid (20). På den måten bidrar adjuvans til å forsterke immunresponsen, og dessuten kan noen virke inn på om immunsværet blir overveiende antistoffmediert eller cellemediert. Adjuvans kan i tillegg gi bivirkninger, men som oftest lokalt på stikkstedet. Aluminiumhydroksyd eller -fosfat er vanligst i hunde- og kattevaksinene. Disse bidrar især til utvikling av en antistoffmediert immunrespons og stimulerer kun i liten grad den cellemedierte armen av immunapparatet. Antistoffene tilhører i hovedsak IgG klassen, men hos noen individer ser Al-salter ut til også å stimulere dannelse av IgE antistoffer. Dette kan føre til økt risiko for IgE-medierte hypersensitivitetsreaksjon etter vaksinasjon.

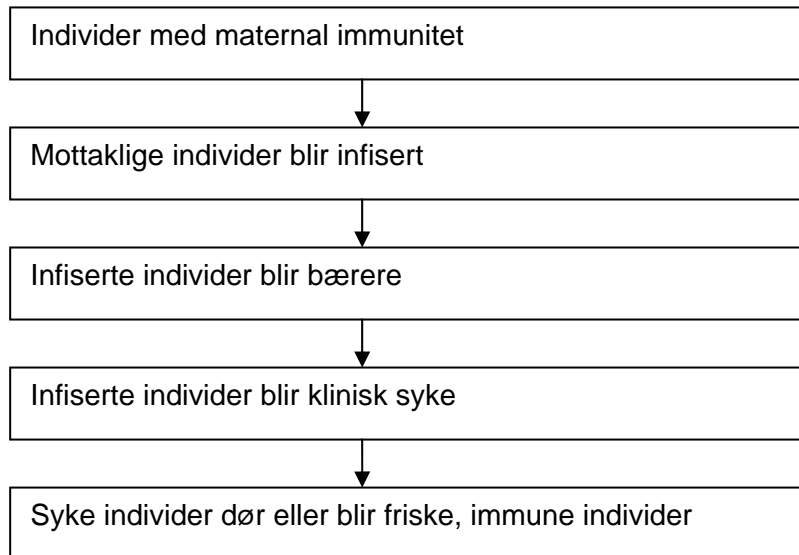
Vaksineforskningen har som mål å utvikle mer effektive vaksiner, vaksiner med færre bivirkninger og vaksiner mot sykdommer det ikke finnes vaksiner mot idag. Subenhetsvaksiner består av noen få deler av en mikroorganisme som er viktige antigener for stimulering av en beskyttende immunrespons. En subenhetsvaksine til hund (herpesvirusvaksine) har markedsføringstillatelse, men har til nå ikke blitt tatt i bruk her i landet (Tabell 2c). Rekombinantvaksiner bruker ufarlige virus eller bakterier som bærer (vektor) av gener fra patogene virus det skal beskyttes mot. Når vektoren formerer seg i dyret, koder disse genene for viktige virusproteiner som uttrykkes slik at dyret reagerer med en immunrespons. I Norge har kanaripoxvirus-felin leukemivaksine fått markedsføringstillatelse, men den blir ikke markedsført av produsenten (Tabell 2c). I løpet av det siste tiåret har det knyttet seg stor interesse til utvikling av DNA-vaksiner. Disse består av gener fra patogene mikroorganismer som er satt inn i et plasmid (sirkulært DNA-molekyl) og i tillegg koplet til en spesiell adjuvans av umetylert CpG dinukleotider. Når DNA-molekylet tas opp i cellen, integreres det i kjernens DNA, og cellen starter produksjon av kroppsfremmede proteinantigener. Disse stimulerer en immunrespons. DNA-vaksiner er fortsatt på utprøvningsstadiet, og det vil trolig ta tid før de eventuelt blir gitt markedsføringstillatelse.

## **4 Epidemiologi og smitterisiko**

### **4.1 Teori om smittedynamikk og vaksinasjon**

Et infeksjonsforløp kan skisseres som en prosess som går gjennom flere stadier (Figur 2). Fra infeksjonstidspunktet vil et smittet dyr være bærer av agens i kortere eller lengre tid før kliniske symptomer blir merkbare. Etter infeksjonen og et stykke ut i den kliniske fasen, vil dyret være i en såkalt infeksjons fase hvor det skiller ut smittestoff som kan overføres til andre som det kommer i "riktig" kontakt med. For valpesyke er det for eksempel angitt at virusutskillelse begynner cirka syv dager etter infeksjon (21). Den kliniske fasen kan ende

med død eller at dyret restituerer og går over i en frisk, immun fase. Uten repeterte eksponeringer vil denne immuniteten svekkes over tid, og dyret blir da tilbakeført til gruppen av mottakelige individer.



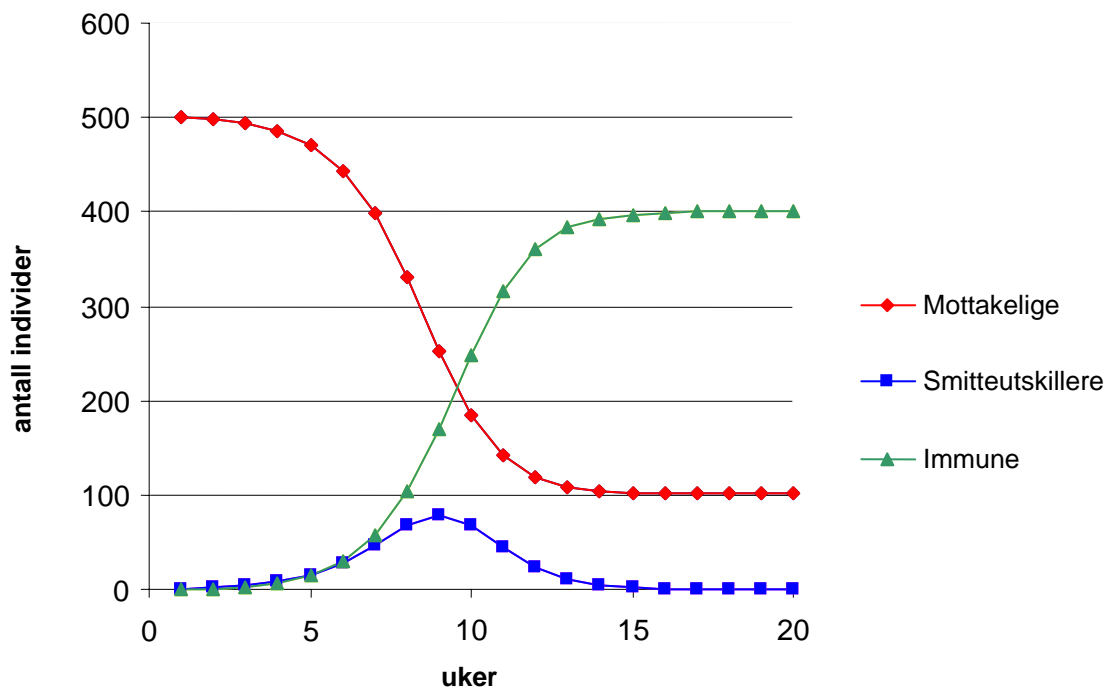
**Figur 2.** Enkel boksmodell for gjennomløp av en infeksjon hos unge dyr

Hvor raskt et dyr overføres fra en "boks" til en annen (Figur 2), er avhengig av karakteristika ved det enkelte smittestoff, smitemåte (direkte, indirekte) og demografiske forhold (populasjonsstørrelser, tettheter og kontaktmønster).

Det foregår altså et nært samspill mellom populasjonen som enhet, de enkelte individene i populasjonen og smittestoffet, et samspill som avgjør om et smittestoff skal greie å etablere seg i populasjonen og eventuelt framprovosere en epidemi. Når det oppstår en epidemi, kan en skissere forløpet som i figur 3, hvor det går fram at ikke alle individene i populasjonen nødvendigvis vil bli infiserte og gjennomgå sykdom (for en utvidet omtale av infeksjonsepidemiologien henvises til referanse 22).

#### 4.1.1 Vaksinasjon i en populasjon

Vaksinasjon griper inn i den "naturlige" flyten mellom de ulike stadiene, ved at en andel av de vaksinerte individene transporteres direkte over i gruppen immune individer (Figur 2). Avhengig av vaksinens effektivitet, "hopper" dyra over stadiene hvor de blir syke og/eller kan infisere andre. Dermed "tømmes" boksen med mottakelige individer, slik at andelen av disse i den samlede populasjonen går ned. Dette medfører at færre individer kan smittes og bli syke, noe som igjen reduserer hastigheten sykdommen sprer seg med. Det samlede smittepresset i populasjonen avtar.



**Figur 3.** Forløpet av antall mottakelige, immune og smitteutskillende individer i en tenkt epidemi

Dersom en forutsetter at det infeksjøs agens kun kan overleve i den aktuelle populasjonen (ingen ytre reservoar), vil vaksinasjon kunne utrydde sykdommen. I motsatt fall hvor smittestoffet kan overleve og/eller formere seg i andre populasjoner (reservoarer), vil vaksinasjon kun holde sykdommen under kontroll. Utfordringen i et kontrollprogram er å sørge for at andelen mottakelige individer til enhver tid er under en viss terskelverdi. Den teoretiske bakgrunnen for denne terskelverdien er at spredningsevnen til et smittestoff er basert på en tallverdi som benevnes ”reproduksjonsverdien” ( $R_0$ ) (22).  $R_0$  angir hvor mange mottakelige individer et enkelt infisert individ kan smitte i løpet av sin infektive periode når det introduseres i en 100 % mottakelig populasjon. Ettersom sykdommen sprer seg og det oppstår immune individer i populasjonen, kan en beregne en ny R-verdi for den aktuelle situasjonen som vil være mindre enn  $R_0$ .

Dersom et smittet individ bare greier å smitte ett nytt individ mens det er infeksjøs ( $R_0=1$ ), vil smitten holde seg konstant i populasjonen (endemisk) uten at det oppstår store utbrudd. For å framkalle en epidemi må hvert enkelt infisert individ smitte mer enn ett annet individ ( $R_0 > 1$ ). Drivkraften i epidemien vil da være assosiert til størrelsen på  $R_0$ . Hvis  $R_0$  er mindre enn 1, vil smittestoffet ikke greie å etablere seg.

En kan eksemplifisere dette med en sykdom hvor  $R_0=4$ . I tidlig fase vil hvert infeksjøs individ smitte fire mottakelige individer. Disse blir etter hvert immune, smitteevnen avtar og når 50 % av dyrene har gjennomgått infeksjon, vil i snitt bare to av fire dyrene være mottakelige. Når 75 % av dyrene har vært syke, vil bare ett av hvert fjerde individ være mottakelig, og da er sykdommen i en fase hvor  $R=1$ . Går en over 75 % og R blir mindre enn 1, vil sykdommen gradvis forsvinne.

Dersom en i utgangspunktet har en populasjon hvor mer enn 75 % er immune, vil sykdommen i prinsippet ikke kunne etablere seg og det oppstår ingen utbrudd/epidemier. Dette er

grunnlaget for en tommelfingerregel om at en flokk er beskyttet når 75 % av den er immun. Teoretisk kan denne grenseverdien beregnes mer nøyaktig. Hvis en andel  $p$  av populasjonen er immunisert, er antall dyr som ikke blir syke gitt ved  $p \times R_0$ . Antall individer som vil bli syke er  $R_0 - (p \times R_0)$ . Dersom en vil forsøke å beskytte populasjonen mot sykdommen, må en sørge for at andelen som vil kunne bli syk, er mindre enn 1, dvs.  $R_0 - (p \times R_0) < 1$ . Dette gir at andelen som må være effektivt immunisert ( $p$ ), blir  $p > [(R_0 - 1)/R_0] = 1 - [1/R_0]$ . Uttrykket sier altså at når  $p$  har en viss størrelse i forhold til  $R_0$ , vil populasjonen være beskyttet. For rabies er det ut fra kjente utbrudd anslått at en vaksinasjonsdekning på 70 % vil forhindre rabiesepidemier ( $R_0=1.62-2.33$ ) (23).

$R_0$ -verdier er ikke kjent for de aktuelle hunde- og kattesykdommene. I humanmedisinen vet en at sykdommer som sprer seg lett og sykdommer som er knyttet til spedbarnstadiet, har høye  $R_0$ -verdier. Dette betyr at for å oppnå god flokkbeskyttelse, må en sannsynligvis opp i høyere dekning enn 75 %. For meslinger hos menneske (morbillivirus) er det beregnet en  $R_0=15$ . Høye  $R_0$ -verdier tilsier at det kan være vanskelig å utrydde slike sykdommer, og at de i praksis kun kan kontrolleres ved å tilstrebe høyest mulig vaksinasjonsdekning.

Konseptet omkring flokk-immunitet (herd-immunity) viser at vaksinasjon av enkeltindivider har betydning for hele populasjonen. En tilfredsstillende vaksinasjonsdekning kan være en sannsynlig forklaring på at det ikke har vært utbrudd av for eksempel valpesyke i Norge. I 1991 opplevde Danmark utbrudd av valpesyke blant uvaksinerte hunder (9).

Vaksinasjonsdekningen ble estimert til 50 %, og valpesyke ble verifisert hos 50 hunder, deriblant var 32 uvaksinerte eller hadde mangelfull vaksinasjonsstatus. Blant de 18 vaksinerte kasusene var fem under ett år og hadde fått sin siste vaksinedose før de var 14 uker. Fire kasushunder var blitt vaksinert kort tid (1-2 uker) før utbruddet. For de øvrige ni kunne det ikke vises til noen plausibel forklaring på vaksinesvikt. Cirka 65 % av kasusene var yngre enn to år. Tilsvarende erfaring er beskrevet fra USA (24). Her fikk åtte vaksinerte hunder yngre enn 12 måneder klinisk valpesyke. Seks av disse var vaksinerte i en alder av 6 – 10 uker, mens de to andre var vaksinerte mindre enn en måned før utbrudd av klinisk valpesyke. Finland opplevde et stort utbrudd av valpesyke i 1994/1995 med et estimat på mer enn 5000 sykdomstilfeller (25). Av de 865 laboratorie-bekreftede tilfellene var 2 % under 3 måneder, 73 % mellom 3 og 24 måneder, og 20 % var mer enn 2 år. Utbruddet ble satt i forbindelse med en reduksjon i vaksinasjonsdekningen i årene 1992-1994, og at den markedsdominerende vaksinen viste seg å ha dårlig effekt.

#### 4.2 Dyrehold og smitterisiko

Spredning av smittestoffer i en dyrepopulasjon er avhengig av mange faktorer ved miljøet, mikroorganismen og dyret. Det er viktig å kjenne til tidsrommet et dyr utskiller smitte og hvor lenge smittestoffene overlever i miljøet. I henhold til den basale reproduksjonsraten ( $R_0$ ) må en lukket populasjon ha en viss størrelse for at en infeksjon skal kunne utvikle seg i populasjonen. Dersom et infeksiøst dyr i gjennomsnitt ikke overfører smitte til mer enn ett mottakelig dyr, vil infeksjonen være under kontroll og kan eventuelt klinge av. Antallet og tettheten av mottakelige individer er derfor avgjørende for hvorvidt en infeksjon skal få fotfeste i en populasjon. De fleste hunde- og kattepopulasjonene må imidlertid betegnes som åpne hvor tilflytting av ubeskyttede individer kan endre gruppen av mottakelige individer, og høy reiseaktivitet utvider populasjonstørrelsen og kontaktmønsteret mellom dyrene. Hunde- og kattehold i Norge kan grovt inndeles i tre typer på grunnlag av risikofaktorer for smitteeksponering:

Familiedyr: Dette dyreholdet kjennetegnes av 1-2 hunder/katter per familie og et relativt oversiktlig og stabilt nærmiljø hva angår antall og kontaktflate med artsfrender. Båndtvang

begrenser også kontakten mellom hunder store deler av året. Katteholdet er imidlertid noe mer heterogent, og her vil kontakt med og antall hjemløse katter i nærmiljøet utgjøre et usikkerhetsmoment når det gjelder smittepress. Cirka 7 % av kattepopulasjonen er rene innekatter, og disse er spesielt lite smitteutsatt i hverdagen (26). Det vil sannsynligvis være større smitterisiko for utekatter og for hunder i tettbygd strøk enn for dyr som lever i griseholdte strøk. Men generelt sett anses smittepresset for familiedyr å være lavt og relativt stabilt. Økt smitterisiko oppstår ved alle avvik fra den daglige rutinen som utstillinger og konkurranser, veterinærbesøk, kennelopphold, ferieturer til nye miljøer i Norge og til utlandet. Det generelle inntrykket er at familiedyrene følges godt opp med vaksinasjon og kontroll av helsetilstand.

**Kennelhunder/katterikatter:** Dette dyreholdet omfatter flere kategorier, hvorav noen har en begrenset, kontrollert og stabil kontaktflate med omverdenen, mens andre har en bred kontaktflate og ofte kommer i kontakt med dyr som har ukjent helse- og vaksinasjonsstatus (27,28). Et lite oppdrett vil ha god smittebeskyttelse om hygienen er tilfredsstillende og det har gode rutiner for kontroll av helse- og vaksinasjonsstatus for dyr som kommer inn i miljøet. Det er også av stor betydning at avlsdyrene blir fulgt godt opp med vaksinasjoner for at valper og kattunger skal ha en best mulig beskyttelse gjennom maternal immunitet de første leveukene. Kenneler og katterier som tar i mot dyr fra ulike miljøer for midlertidig oppstalling og omplassering er mer utsatt for smitte. I slike miljøer er det ekstra viktig med gode rutiner for vaksinasjon, renhold, parasittbehandling og for isolasjon av nyinnsatte dyr.

**Brukshunder:** Dette dyreholdet omfatter en heterogen gruppe av jakt-, trekk-, politi-, lavine- og ulike typer av konkurransehunder. Politihunder lever enkeltvis i et oversiktlig miljø (bortsett fra oppdragssituasjonen) og føres stort sett i bånd. Trekkhunder lever ofte ute i store grupper og kommer i nær kontakt med hunder fra forskjellige miljøer. De blir utsatt for stress gjennom hard trening, transport og konkurranser. Regelmessig og korrekt vaksinasjon er spesielt viktig i slike hundehold for å hindre smittespredning og sykdomsutvikling.

For infeksjøs agens som overlever eller formerer seg i andre dyr enn hunder og katter, vil kontakt med utemiljøet og direkte/indirekte kontakt med villfauna (eller streifdyr) kunne eksponere dyrene for smittestoff. I motsetning til mange andre land eksisterer ikke problemet med eierløse hunder i Norge, mens populasjonen av forvilledede tamkatter er et relativt stort problem især i byene (29). I en undersøkelse blant distriktveterinærer i 1999 svarte 60 % at eierløse/forvilledede katter forekom i deres distrikt og ble ansett for å være et problem. Disse kattene utgjør et viktig smittereservoar for ulike sykdomsfremkallende agens. Tilstrekkelig vaksinasjonsdekning er det viktigste tiltaket for å beskytte populasjonen av katter som kommer i kontakt med denne gruppen av dyr.

#### *4.2.1 Smitterisiko ved noen infeksjoner*

Parvovirus hos hund og katt er nært beslektet, og de er også meget nært beslektet med minkenterittvirus. Parvovirus er svært stabile i miljøet. Smitte skjer via avføring og direkte kontakt mellom dyrene. Kattepestvirus kan smitte alle dyr av katteslekten, samt en del gnagere. Desinfeksjon av oppstallingsplasser på kenneler og katterier med midler som er vist å kunne inaktivere parvovirus, er viktig for å redusere smitterisikoen.

Valpesykevirus er ikke infektivt lenge utenfor vertedyret. Smitten skjer ved dråpesmitte og direkte kontakt. Sykdommen kan også forekomme hos ilder, rev og mink. Smitteoverføring fra rev var sannsynlig årsak til et stort valpesykeutbrudd i en sledehundpopulasjon på Grønland i 1988 (30). I undersøkelser fra Tyskland og Luxembourg er det påvist at opptil 11-

13 % av undersøkte rever har nøytraliserende antistoff mot valpesykevirus (21,31). Frölich påviste også en positiv sammenheng mellom områder med høy hundetetthet (urbane områder) og antall rev med antistoff mot valpesyke (21). Dette kan skyldes at høy hundetetthet medfører økt forekomst av horisontal smitteoverføring mellom hund og rev som lever i overlappende habitater. Betydningen av villfauna som smittereservoar er knyttet til den samlede tettheten av potensielle bærere. Denne kontakten kan også oppfattes som gunstig for familiedyrene idet den medfører gjentatte naturlige eksponeringer ("revaksinasjoner") og et kontinuerlig høyt beskyttende antistoffnivå.

Adenovirus hos hund er relativt stabilt utenfor vertsdiret, og smitte skjer ved direkte kontakt og via avføring, urin og spytt. Rev kan fungere som smittereservoar.

For mange kattevirus (for eksempel calici- og herpesvirus) er friske smittebærere et viktig reservoar. Mange katter eliminerer ikke virus etter gjennomgått infeksjon, og stress og andre faktorer kan gi økt virusutskillelse og utløse sykdom. Smitte skjer aerogent og ved direkte kontakt. Calicivirus kan overleve 8-10 dager utenfor vertsdiret.

I en svensk seroepidemiologisk undersøkelse er det vist at infeksjoner med *Bordetella bronchiseptica* og parainfluenzavirus (CPiV-2) synes å opptre uavhengig av hverandre (32). Den forskjellige opptreden kan sees i sammenheng med at CPiV-2 virus utskilles i en kort, akutt sykdomsfase og overføres effektivt mellom individer i denne perioden. *B. bronchiseptica* er derimot til stede i øvre luftveier i et ukjent tidsrom (flere uker) etter akuttfasen og kan overføres til mottakelige hunder under ordinære forhold. CPiV-2 infeksjon syntes å være knyttet til risikofaktorer som tid tilbrakt i kennel, avl og konkurranse. Et skille mellom disse agens er derfor viktig med hensyn på iverksetting av forebyggende tiltak. Alder eller rase var ikke assosiert med forøket risiko for sykdom for noen av disse to agens.

Flere av sykdommene det vaksineres mot er primært sped- eller ungdomsykdommer. Maternale antistoffer skal beskytte valpene de første ukene etter fødsel. Det er derfor av stor betydning at avlstispene har god vaksinasjonsstatus. Imidlertid er det også viktig å ta lærdom av eksemplene ovenfor om valpesyke som understreker at vaksinasjon i nærvær av maternale antistoffer kan blokkere vaksineresponsen og føre til utilstrekkelig beskyttelse. Et vaksinasjonsregime som sørger for god maternell immunitet og tilstrekkelig vaksinasjonsdekning hos unge dyr er spesielt viktig for å forebygge alvorlige sykdommer i en sårbar periode. Dersom sykdommen også gir betydelige kliniske problemer hos voksne individer, er det viktig å opprettholde god vaksinasjonsdekning i alle aldersgrupper.

## **5 Vaksiner som benyttes til hund og katt i Norge**

### **5.1 Godkjenning**

For å kunne bli solgt og reklamert for på det norske markedet, må alle legemidler, inkludert immunologiske preparater, ha en markedsføringstillatelse (MT) i henhold til Lov om legemidler m.v. Lov 1992-12-04 nr 132 og Forskrift om legemidler FOR 1999-12-22-1559. MT utstedes av Statens legemiddelverk etter søknad fra en produsent dersom dokumentasjonen oppfyller kravene til kvalitet, sikkerhet og effekt. MT setter rammene for hva produsentene kan komme med av påstander om sine preparater, og preparatomtalen (SPC) skal gjenspeile hva som har vært dokumentert for det aktuelle produktet. Produkter til forebygging av sykdommer som Norge er fri for eller har et kontroll-/bekjempingsprogram mot, må i tillegg ha brukstillatelse utstedt av Mattilsynet (Forskrift om vaksinasjon av husdyr,

vilt, fisk og andre akvatiske dyr, 1999). Immunologiske produkter som inneholder levende genmodifiserte organismer (GMO), må dessuten ha separat brukstillatelse fra Direktoratet for naturforvaltning, Miljøverndepartementet.

Når det foreligger en situasjon der preparater med MT i Norge ikke dekker behovet for forebyggende tiltak, kan den enkelte veterinær søke om et spesielt godkjenningsfritak (SG) hos Legemiddelverket. SG er forbeholdt situasjoner der det ikke er produkter på markedet som dekker indikasjonen(e). Ved bruk av produkter på SG påtar veterinæren seg et særlig ansvar for bruken av legemidlene.

#### *5.1.1 Søknadsprosedyrer*

Som en følge av EØS-avtalen foreligger de samme krav og retningslinjer for dokumentasjon og MT i Norge som i EU (33). MT kan søkes etter en av tre mulige prosedyrer; nasjonal søknad (NP), gjensidig anerkjennelsesprosedyre (MRP) eller sentral prosedyre (CP). Alle bioteknologiske produkter må behandles via sentral prosedyre. I tillegg kan produsentene velge å søke MT via sentral prosedyre for innovative produkter.

Nasjonal prosedyre er forbeholdt preparater som ikke allerede har MT i noen andre EU/EØS-land med samme MT-innehaver. Preparatet søkes markedsført kun i et land, og dette landets legemiddelmyndigheter utreder preparatet og godkjenner preparatomtalen. Ved nasjonal prosedyre vil det enkelte landet i større grad kunne prege indikasjonsordlyden og preparatomtalen ut fra hva som er tradisjon i dette aktuelle landet.

Produkter som allerede har en MT i et eller flere EØS-land, må ved søknad om MT i ytterligere EØS-land behandles gjennom en gjensidig anerkjennelsesprosedyre. På bakgrunn av en nasjonal MT velges et land som referanseland, og prinsippet er at denne MTen skal anerkjennes i de resterende landene. Imidlertid er det forskjellige tolkninger av regelverket og ulike tradisjoner for hva som skal med i preparatinformasjonen, slik at den endelige MT og preparatomtalen vil være et resultat av diskusjoner og kompromisser mellom de deltakende landene, men basert på referanselandets utredning. Det er ikke alltid enighet oppnås, og produsenten kan trekke søknaden i land som ikke vil akseptere preparatet. Dersom søknaden ikke trekkes, kan de punktene der enighet ikke oppnås, ankes inn til CVMP (se under) for avgjørelse. Når et produkt er behandlet etter gjensidig anerkjennelsesprosedyre, vil hovedansvaret for seinere endringer av preparatet og i preparatomtalen ligge hos referanselandet. Flere vaksiner til hund og katt i Norge har fått MT etter gjensidig anerkjennelsesprosedyre.

Ved sentral prosedyre behandles søknaden i Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP), som er en vitenskapelig komité med to medlemmer fra alle EU-land, samt Norge og Island. Anbefalinger fattes ved flertallsvedtak, og en anbefaling fra denne komiteen vil gå til den EU-kommisjonen som så fatter endelig vedtak. Vedtakene er gjeldende i alle land, og dette betyr at dersom det utstedes en MT er denne, inkludert preparatomtalen, identisk i alle EØS-land. Enhver seinere endring eller vurdering av preparatet behandles faglig av CVMP, og vil være gyldig i hele EØS-området etter kommisjonsvedtaket. Sammendrag av utredningsrapporter og preparatomtaler for produkter som er vurdert etter sentral prosedyre, finnes på det europeiske legemiddelkontorets hjemmeside <http://www.emea.eu.int/index/indexv1.htm> (EMEA=The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

Uansett prosedyrevei må produsenten i prinsippet framlegge den samme dokumentasjonen på produktets kvalitet, sikkerhet og effekt etter de krav og retningslinjer som foreligger. Direktiv 2001/83 (33) stiller krav til dokumentasjonen ved søknad om MT. Utover disse kravene er det utarbeidet en rekke retningslinjer og anbefalinger som gir mer detaljerte føringer for hvordan kravene kan dokumenteres (34,35,36,37,38). Foruten EUs egne krav og retningslinjer foreligger det også enkelte retningslinjer som er felles for Europa, Amerika, Japan og Australia. Dersom dokumentasjonen for et produkt fraviker fra kravene, undersøkelser er utelatt eller retningslinjene ikke er fulgt, må produsenten begrunne disse avvikene. Kvalitetskrav (monografier) utarbeidet av Den Europeiske Farmakopé skal sikre at kvaliteten til et produkt er lik fra produksjonsbatch til produksjonsbatch.

### *5.1.2 Dokumentasjon av vaksiner*

Alle indikasjoner, administrasjonsmåter og vaksinasjonsregimer (grunnvaksinasjon, revaksinasjon, når beskyttelse inntreffer etter vaksinasjon og hvor lenge beskyttelsen varer) må dokumenteres for alle aktuelle arter/aldersgrupper som vaksinen skal benyttes til. For å unngå unødvendig hyppige vaksinasjoner blir det anbefalt å gjennomføre forsøk som viser varighet av beskyttelse, og at det utvikles produkter som gir en så lang beskyttelse som mulig. Det er imidlertid ingen krav om dokumentasjon av reell varighet av beskyttelse (36).

I regelverket heter det at varighet av immunitet for en vaksine skal vises ved smitteforsøk i laboratorier og støttes av feltforsøk. Dersom smitteforsøk ikke utføres, kan det benyttes spesifikke antistoffer i serum som en indikator på beskyttelse forutsatt at det er vist at det er en sammenheng mellom antistofftiter og grad av beskyttelse. Resultater fra effektstudiene danner grunnlaget for anbefalinger om vaksinasjonsregime, herunder vaksinasjonsintervaller. Av ulike grunner velger produsentene oftest å avslutte varighetsstudier etter cirka ett år og før en har nådd det tidspunktet hvor det ikke lenger kan påvises beskyttelse. Beskyttelsesstudier for å klarlegge reell varighet ressurskrevende, idet dyra må holdes isolert for å sikre at de ikke blir eksponert for mikroorganismene det skal testes beskyttelse mot (unngå ”revaksinasjon” gjennom naturlig smitte). I undersøkelsene blir det naturlig nok benyttet få dyr som dermed vanskelig vil kunne beskrive den naturlige variasjonsbredden en har i populasjonen når det gjelder effekt og bivirkninger eller som oppstår som følge av feltbruk.

Ulike agens i polyvalente vaksiner kan ha forskjellig varighet av beskyttelse. Denne informasjonen blir meddelt i preparatomtalen. Det kan være uheldig at anbefalte regimer for slike vaksiner baserer seg på det agens som har kortest varighet av beskyttelse, et forhold som også blir påpekt i den svenske og den amerikanske utredningen (1,39).

### *5.2 Vaksiner på det norske markedet*

Sammenlignet med andre land, er utvalget av vaksiner til hund og katt relativt begrenset på det norske markedet. Norge er et lite marked, i tillegg til at norske dyrehelsemyndigheter og fagmiljøer tradisjonelt har vært restriktive når det gjelder bruk av levende agens i vaksiner der det har foreligget tilfredsstillende vaksiner med inaktivert agens. Levende vaksiner dominerer i dag markedet i Europa, og produksjonen av de inaktiverte vaksinene til hund og katt som har vært brukt i Norge, er for det meste blitt lagt ned. Dette betyr at levende vaksiner også vil overta mer av markedet her i landet.

Vaksiner som benyttes til katt og hund er listet i henholdsvis tabell 2a og tabell 2b. Vaksiner med MT, men som ikke blir markedsført i Norge er listet i tabell 2c.



**Tabell 2a.** Kattvaksiner som blir benyttet i Norge per 31.12.03

Vaksine	Agens/antigener	Adjuvans
Fel-O-Vax IV	Inaktivert <i>Chlamydophila felis</i> og inaktiverte panleukopeni-, rhinotracheitt- og calicivirus	Neoacryl A-640
Fell-O-Vax PCT	Inaktiverte panleukopeni-, rhinotracheitt- og calicivirus	Neoacryl A-640
Primucell FIP	Attenuert felint infeksiosøst peritonittvirus	Ingen
Nobivac Bb	Attenuerte bakterier av <i>Bordetella bronchiseptica</i>	Ingen
Insol dermatophyton	Inaktivert ringormvaksine med soppene <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. sarkisovii</i> , <i>T. equinum</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>M. canis var distortum</i> , <i>M. canis var obesum</i> , <i>M. gypseum</i>	Ingen
Rabisin#	Inaktivert rabiesvirus	Al hydroksyd

# Har ikke markedsføringstillatelse (per 31.12.03), og kan derfor ikke markedsføres (ikke reklameres for og må brukes på spesielt godkjenningsfritak)

**Tabell 2b.** Hundevaksiner som blir benyttet i Norge per 31.12.03

Vaksine	Agens/antigener	Adjuvans
Nobivac DHPPi	Attenuerte valpesyke-, hepatitt-, parvo- og parainfluensavirus	Ingen
Nobivac Pi	Attenuert parainfluensavirus	Ingen
Nobivac Lepto	Inaktiverte <i>Leptospira interrogans</i> , serogruppene <i>Canicola</i> og <i>Icterohaemorrhagiae</i>	Ingen
Candur P	Inaktivert parvovirus	Al hydroksyd og Al fosfat
Candur SH+P	Inaktiverte parvo- og hepatittvirus, attenuert valpesykevirus (utgår)	Al hydroksyd og Al fosfat
Canlan PP	Inaktivert parvovirus, attenuert parainfluensavirus (utgår)	Al hydroksyd, Saponin
Canlan 4	Attenuerte valpesyke- og parainfluensavirus, inaktiverte parvo- og hepatittvirus	Al hydroksyd, Saponin
Insol dermatophyton	Inaktivert ringormvaksine med soppene <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>T. mentagrophytes</i> , <i>T. sarkisovii</i> , <i>T. equinum</i> , <i>Microsporum canis</i> , <i>M. canis var distortum</i> , <i>M. canis var obesum</i> , <i>M. gypseum</i>	Ingen
Rabisin#	Inaktivert rabiesvirus	Al hydroksyd
Leptodog#	Inaktiverte <i>Leptospira interrogans</i> , serogruppene <i>Canicola</i> og <i>Icterohaemorrhagiae</i>	Ingen
Madilep LT#	Inaktivert rabiesvirus, inaktiverte <i>Leptospira interrogans</i> , serogruppene <i>Canicola</i> og <i>Icterohaemorrhagiae</i> (utgår)	Al hydroksyd

# Har ikke markedsføringstillatelse (per 31.12.03), og kan derfor ikke markedsføres (ikke reklameres for og må brukes på spesielt godkjenningsfritak)

**Tabell 2c.** Vaksiner til hund og katt som har markedsføringstillatelse per 31.12.03, men som ikke blir markedsført i Norge

Vaksine	Agens/antigener	Adjuvans
Duramune 4	Attenuerte valpesyke-, hepatitt-, parvo- og parainfluenzavirus	Ingen
Eurican Herpes 205	Subenhetsvaksine med glycoproteiner fra canint herpesvirus (CHV)	Mineralolje
Eurifel FeLV	FeLV rekombinant canarypox virus	Ingen
Eurifel RCP FeLV	FeLV rekombinant canarypox virus, attenuert felint panleukopenivirus, inaktivert type 1 felint herpesvirus, inaktivert felint calicivirus	Mineralolje

## 6 Bivirkninger

Vaksiner inneholder stoffer som konserveringsmidler, adjuvans, levende eller inaktiverte mikroorganismer, og disse kan føre til uønskede reaksjoner hos det vaksinerte dyret. Feil bruk av vaksiner kan gi bivirkninger – for eksempel injeksjonsvaksiner brukt intranasalt og omvendt. Bruk av vaksiner til andre dyrearter enn anbefalt, kan resultere i manglende effekt eller uønskede reaksjoner – for eksempel bruk av valpesykevaksine for hund til mink eller ilder og omvendt. Attenueringsgraden av virus er forskjellig og tilpasset den dyrearten vaksinen skal brukes til. For enkelte dyr kan attenueringsgraden være utilstrekkelig, slik at ”infeksjonen” som påføres ved vaksinasjon gir utilsiktede reaksjoner i form av sykdomssymptomer. Det er dessuten en viss risiko for at agens i levende vaksiner kan gjenvinne sin virulens.

Det er forholdsvis mye usikkerhet om sammenhenger mellom forekomsten av bivirkninger og vaksintype. Ulike kilder angir at inaktiverte vaksiner lettere vil kunne gi feber, slapphet og hypersensitivitetsreaksjon i umiddelbar tilslutning til vaksinasjonen. Dette forklares med at inaktiverte vaksiner inneholder større mengde antigen enn levende vaksiner og er tilsatt adjuvans (2,40). Andre kilder angir at hypersensitivitetsreaksjoner og immunbetingede sykdommer er mer vanlig etter bruk av levende vaksiner (41,42), og i publiserte bivirkningsrapporter beskrives enkelte tilfeller av slike reaksjoner (43,44). Ulike typer immunsvikt er beskrevet hos flere raser, blant annet Weimaraner, Rottweiler og Dobermann (41,42).

I tabell 3 er det satt opp noen viktige egenskaper som angår den sikkerhetsmessige vurderingen av levende og inaktiverte vaksiner (2,40).

**Tabell 3.** Fordeler og ulemper til inaktiverte og levende vaksiner i sikkerhetsmessig sammenheng.

Egenskap	Inaktivert vaksine	Levende vaksine
Restvirulens	+	
Persistens	+	
Reversjon til virulens	+	
Kontaminering med andre agens	++	
Lokal og systemisk bivirkning		++
Mangelfull inaktivering		+

+ = fordel i forhold til annen vaksintype, ++ = stor fordel i forhold til annen vaksintype

## 6.1 Oversikt over lokale og generelle bivirkninger etter vaksinasjon

En kortfattet omtale gis av lokale og generelle bivirkninger, for øvrig vises til boka Immunprofylakse i veterinærmedisinen (2). Enkelte typer av reaksjoner på vaksinasjon må anses normale, for eksempel lett lokal smerte og moderat hevelse på stikkstedet og en svak temperaturstigning. Normale reaksjoner er forbigående og utvikler seg ikke i ondartet retning. Bivirkninger er reaksjoner som avviker fra det som normalt forventes.

### 6.1.1 Lokale reaksjoner

- *Smerte.* Smerte kan komme som følge av en lokal inflammatorisk respons, eventuelt injeksjon i nærheten av nerver. Vaksineløsningens osmolaritet, pH og temperatur kan også ha innvirkning på lokal smertefølelse.
- *Godartet hevelse.* En ren volumøkning på stikkstedet vil kunne oppstå i umiddelbar tilslutning til vaksinasjonen, og i enkelte tilfeller utvikles sterile, godartede granulomer som vanligvis forsvinner i løpet av noen uker.
- *Alopeci.* Alopeci er beskrevet etter rabiesvaksinasjon. Denne reaksjonen antas å være en følge av lokal vasculitt på grunn av dannelse av antigen/antistoff-komplekser.
- *Abscesser og sår.* Ved forurensing av produktet eller urenslighet ved vaksinasjonsutførelsen kan det bli en lokal infeksjon som utvikles til sår eller abscesser.
- *Symptomer fra øvre luftveier.* I Norge markedsføres to vaksiner til katt som skal appliseres intranasalt (Primucell FIP og Nobivac Bb). Bordetellavaksinen inneholder en levende svekket stamme av *B. bronchiseptica* som har noen av sine virulente egenskaper i behold. Produsenten av vaksinen angir følgende om bivirkninger: ”tilfeldig nysing, hoste, mild og forbigående flod fra øyne eller nese.” og dessuten ”Hos dyr som viser mer alvorlige symptomer kan det være nødvendig med en hensiktsmessig antibiotikabehandling.” (Preparatomtale Nobivac Bb, [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)). Videre går det fram at ”Vaksinerte dyr kan spre vaksinens *Bordetella bronchiseptica* stamme i seks uker, og det kan være intermitterende spredning i minst ett år.” Dersom hunder, griser og uvaksinerte katter eksponeres for vaksinstammen, for eksempel ved kontakt med vaksinerte dyr, kan de reagere med ”lette, forbigående respiratoriske symptomer” (feber, utflod fra nese og øyne). For Primucell FIP angis ”ingen spesielle” bivirkninger, men produsenten anbefaler at ”Dersom anafylaktiske reaksjoner skulle oppstå, kan behandling med adrenalin benyttes.” (Preparatomtale Primucell FIP, [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).
- *Fibrosarkomer.* Utvikling av fibrosarkom på injeksjonsstedet ble første gang beskrevet hos katt i 1991 og satt i sammenheng med subkutan vaksinasjon med rabiesvaksine (45). Men det er grunn til å understreke at årsaksforholdene er uklare, og at det fortsatt er usikkerhet om den etiologiske sammenhengen (46,47). Tumor kan oppstå flere måneder etter vaksinasjon og oftere hos eldre enn hos yngre katter. Patogenesen er ikke klarlagt, men det ser ut som om utviklingen på en eller annen måte er knyttet til en kronisk betennelsesreaksjon på injeksjonsstedet (48). Epidemiologiske studier og bivirkningsrapporter fra USA og England har vist en høyere incidens etter bruk av vaksiner mot felin leukemi og rabies og dessuten etter vaksinasjon med inaktiverte vaksiner med aluminium adjuvans. Forekomsten av fibrosarkomer per 10000 doser vaksine varierer fra to til fire, men det er knyttet stor usikkerhet til tallene (48). I Norge er det hittil ikke rapportert om vaksine-induserte fibrosarkomer, og dette henger sannsynligvis sammen med liten bruk av vaksiner mot rabies og felin leukemi, samt stor grad av underrapportering av bivirkninger (H. Bergendahl, personlig meddelelse).

### 6.1.2 Systemiske reaksjoner

Det er ikke uvanlig å observere uspesifikke symptomer som nedsatt eller opphørt matlyst, feber, slapphet og ømhet noen timer etter vaksinasjon og med varighet opp til 1-2 døgn. Årsaken til slike forbigående reaksjoner kan være replikasjon av agens i kroppen, reaksjon på endotoksin eller adjuvans eller produksjon av ulike signalstoffer som følger av en lokal immunreaksjon.

I enkelte tilfeller utløser vaksinasjon immunologiske reaksjoner som fører til skade på dyrets eget vev. Hypersensitivitets- eller overømfintlighetsreaksjoner er en samlebetegnelse for disse, og avhengig av effektormekanismene deles de inn i flere typer:

- Straksreaksjon med frigjøring av en rekke mediatorsubstanser hvor histamin er en av de viktigste. Symptombildet varierer. De mest alvorlige tilfellene kan utvikle seg til livstruende anafylaktisk sjokk som krever øyeblikkelig behandling. Hos hund er urtikaria vanlig, ellers ses ødemer i hode/hals og kjønnsorganer, skjelvinger, diare og pustebesvær. Hos katt er skjelvinger vanlig, ellers ses diare, pustebesvær, urtikaria og subkutane ødemer.
- Andre hypersensitivitetsreaksjoner forekommer svært sjelden etter vaksinasjon, men er beskrevet etter bruk av levende valpesykevaksine som kan gi forbigående trombocytopeni (49).
- Immunkompleks-nedslag i organer, for eksempel i øyet, er beskrevet i form av ”Blue eye” etter bruk av levende CAV1-vaksiner mot HCC. Denne bivirkningen er ikke beskrevet etter bruk av dagens vaksiner som inneholder CAV2-virus.

Dersom et dyr produserer antistoffer rettet mot egne celler og vev, kan det utvikle en autoimmun sykdom. Årsaksforholdene til en slik tilstand er svært komplekse og i mange tilfeller lite klarlagte. Mistanke om vaksineindusert immunbetinget hemolytisk anemi (IHA) er beskrevet og med større frekvens i enkelte hundefamilier og raser (41,42,50). Sannsynligvis foreligger det genetiske faktorer bak tilbøyeligheten til en slik reaksjon på vaksineantigener (41,42,51). Det har også blitt fremsatt påstander om økende frekvens av allergiske reaksjoner etter introduksjon av levende vaksiner på markedet for 20-30 år siden (41,42).

Det er ingen vitenskapelige rapporter som klart dokumenterer immunsuppresjon etter vaksinasjon, men enkelte studier har vist nedgang i lymfocyttall etter valpesyke- og adenovirusvaksinasjon hos hund og kattepestvaksinasjon hos katt (49).

### 6.2 Bivirkningsrapporter etter vaksinasjon av hund og katt i Norge 1996-2003

I Norge har det for veterinærer vært pålagt meldeplikt av mistenkte bivirkninger etter bruk av immunologiske preparater, hjemlet i Forskrift om bekjempelse av dyresjukdommer. Imidlertid er det per 31.12.03, på grunn av endringer i det norske regelverket, ikke lenger direkte lovpålagt plikt å melde bivirkninger. EUs direktiv 2001/82, som skal implementeres i det norske lovverket, åpner imidlertid for at det igjen kan fastsettes krav til veterinærer/dyrehelsepersonell om å melde bivirkninger etter bruk av legemidler til dyr. Både myndighetene og legemiddelprodusentene er pålagt å overvåke at legemidlene i bruk oppfyller krav til kvalitet, sikkerhet og effekt, men de er avhengig av tilbakemelding fra veterinærene. Fordi det er benyttet et begrenset antall dyr i undersøkelsene som legges til grunn for markedsføringstillatelsen, og de fleste undersøkelsene er laboratorieforsøk, er det spesielt viktig at erfaringer fra felt meldes tilbake til myndighetene og produsentene. Tilbakemeldinger fra bruk i klinisk praksis danner også grunnlag for oppdatert informasjon om legemidlenes egenskaper. Enhver mistanke om at et legemiddel har forårsaket en skadelig

eller utilsiktet virkning ved doser som normalt benyttes med sikte på å forebygge, behandle, eller diagnostisere sykdom eller å gjenopprette, korrigere eller modifisere fysiologiske funksjoner, skal meldes til Statens legemiddelverk. Også manglende effekt og utilstrekkelige tilbakeholdelsestider bør meldes i det samme meldesystemet. Det må presiseres at melding sendes ved *mistanke* om bivirkning. Direkte årsakssammenhenger kan være vanskelig å påvise uten at det foretas epidemiologiske studier basert på et materiale samlet over lengre tid. Alle meldinger er viktige, og jo bedre informasjon veterinærene gir på bivirkningsskjemaene, desto større er mulighetene for å kunne vise sammenhenger mellom reaksjonen og behandlingen. Gode anamneser, laboratoriesvar, epikriser og eventuelle obduksjonsrapporter bør alltid legges med meldingen.

Siden 1996 har Statens legemiddelverk hatt et eget skjema for melding av mistanke om bivirkninger. Dette kan skaffes fra apotek. Nytt om legemidler ellers på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)

Antall meldinger Legemiddelverket mottar hvert år har holdt seg noenlunde stabilt siden 1996 med unntak av 2000, der antall meldinger knyttet til en hundevaksine steg merkbart. Tabell 4 viser antall meldinger som Legemiddelverket har mottatt årlig i perioden fra 1996 til og med 2003 for katte- og hundevaksiner. Av det totale antall bivirkningsmeldinger er det reaksjoner etter vaksinasjon som dominerer. Spontanrapporteringsystemet i Norge og Europa vil erfaringsmessig gi en sterk underrapportering av bivirkninger, og tallmaterialet kan derfor ikke brukes til å regne ut reelle bivirkningsfrekvenser.

**Tabell 4.** Årlig antall bivirkningsmeldinger for katte- og hundevaksiner (i parentes antall affiserte individer) som Legemiddelverket har mottatt 1996-2003

Dyr	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Katt	3 (3)	2 (2)	4 (15)	4 (4+)	4 (7)	3 (3)	7 (8)	5 (5)
Hund	18 (18)	17 (18)	9 (9)	31 (50)	90 (110)	36 (36)	26 (32)	31 (35+>6*)

\* En rapport angir at det dreier seg om 6-20 hunder

Hos katt opptrer reaksjonene vanligvis innen ½- 1 døgn etter vaksinasjon. Symptomene som først og fremst beskrives er slappe dyr, kroppstemperatur rundt 40 °C, symptomer fra luftveier, diaré, adferdsendringer (sinne, hysteri, kløe, apati), samt lokal hevelse på injeksjonsstedet. Materialet er relativt begrenset, men det ser ut til å være ganske jevn fordeling av reaksjoner mellom kjønn og aldersgrupper.

Når det gjelder hund, er det spesielt reaksjoner hos valper yngre enn 6 måneder som gjennomgår grunnimmunisering som er meldt til Legemiddelverket. I noen få tilfeller har veterinær meldt tilbake om hunder som har reagert ved første vaksinasjon, men ikke ved revaksinasjon cirka fire uker seinere. Anafylaktisk sjokk forekommer, og alvorlige/livstruende symptomer opptrer nesten umiddelbart etter vaksinasjon. Til Legemiddelverket er det meldt om tre dødsfall, men kun ett av disse er klassifisert som sannsynlig forårsaket av vaksinasjonen, og det var en valp på tre måneder som døde umiddelbart etter vaksinasjonen. En fem år gammel hund døde cirka tre timer etter vaksinasjonen og ble obdusert. Obduksjonen konkluderte med blødning til buken på grunn av ruptur av milten og mulig koagulasjonssvikt. Dette kasuset viste viktigheten av at det ved dødsfall foretas obduksjoner. Ved det tredje dødsfallet forelå det for lite informasjon til å kunne trekke noen konklusjon om dødsårsaken. Hunden døde to dager etter vaksinasjon. I materialet til Legemiddelverket er det i ett tilfelle beskrevet små og dødfødte valper etter en tise som ble vaksinert på dag 19 i

drektigheten med rabies- og leptospirosevaksiner. Det forelå for lite informasjon til å kunne bekrefte eventuell sammenheng med vaksinasjonen.

De fleste bivirkningene er systemiske reaksjoner med varierende kombinasjoner av slapphet, bleike slimhinner, angioødem, urtikaria, oppkast og/eller diaré. Disse symptomene opptrer vanligvis i løpet av de første 12 timene etter vaksinasjon. Behandling av disse hundene varierer fra ingen til full "sjokkbehandling" (kortison, mepyramin, væske). Alle har kommet seg innen et døgn uansett behandling. Det er også noen meldinger om lokalreaksjoner i form av kløe og smerter på injeksjonsstedet. Erfaringen til Legemiddelverket er at den polyvalente vaksinen (som er i bruk per 31.12.03) med kun levende agens, forårsaker de samme systemiske reaksjonene som har vært beskrevet i bivirkningsmeldingene for inaktiverede vaksiner. Mot slutten av 1999 fikk Legemiddelverket et økt antall bivirkningsmeldinger etter bruk av en polyvalent vaksine til hund, og dette fortsatte gjennom 2000. Systemiske reaksjoner dominerte (slapphet, urtikaria, angioødem etc). Ulike teorier om årsaken til reaksjonene er så langt ikke blitt bekreftet eller forklart av produsenten. Mot slutten av 2000 avtok antall meldinger igjen og la seg på "normalt" nivå.

Dataene fra Norge sammenfaller i stor grad med den erfaringen legemiddelmyndighetene i Sverige har for bivirkningsrapportering ved bruk av vaksiner til hund og katt (44,52,53,54).

## **7 Vaksinasjonsanbefalinger og -praksis i Norge**

### **7.1 Gjeldende anbefalinger**

Vaksinasjonsregimene for katt og hund er presentert i tabellene 5 og 6. Det understrekes at anbefalingene baserer seg på opplysningene som er gitt av vaksineprodusentene. Fullstendige preparatomtaler er tilgjengelig på [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no). Grunnvaksinasjon består av en eller to doser med noen ukers intervall. Dersom vaksinasjon innledes ved 12 ukers alder, regnes nivået av maternale antistoffer å være på et så lavt nivå for de fleste kattene og hundene i en populasjon, at de ikke hemmer utviklingen av en tilfredsstillende immunrespons. For enkelte sykdommer, for eksempel parvovirusinfeksjon hos hund, kan det være aktuelt å innlede vaksinasjon tidligere enn 12 uker, og dette kan i noen grad bidra til å lukke det såkalte "sårbarhetsvinduet". Vaksinasjon av dyr med maternale antistoffer reduserer imidlertid effekten av vaksinen, og dette regnes for å være den vanligste årsaken til vaksinesvikt hos unge dyr. Det er stort sett oppslutning fra fagmiljøene om grunnvaksinasjonsrutinene.

Når det gjelder vaksinasjon mot rabies, går det fram at myndighetenes krav avviker fra anbefalingene til produsentene. Det offentlige regelverket må følges i denne sammenheng for å få gyldige attester ved innførsel/tilbakeførsel av hund og katt til Norge.

Grunnvaksinasjon med en dose rabiesvaksine gir beskyttende immunitet, men det har utviklet seg en praksis med to doser fordi det ser ut til at flere dyr da oppnår et titer på 0.5 IE.

Den første revaksinasjonen anbefales som regel ett år etter siste grunnvaksinasjon, eventuelt ved ett års alder. Deretter varierer det for de ulike vaksinene med årlig eller to-årige revaksinasjonsintervall. For enkelte vaksiner anbefales i visse tilfeller kortere intervaller (leptospirose- og FIPvaksine). I forbindelse med sykdomsutbrudd i nærmiljøet, anbefales revaksinasjon selv om tiden ikke er inne for det i forhold til planen.

Revaksinasjonsintervallet er basert på dokumentasjon om varigheten av beskyttelse. Ved godkjenning av vaksiner stiller ikke myndighetene krav om at det skal foreligge studier som

viser reell varighet av beskyttelse. Dokumentasjonen for mange vaksiner gir opplysning om minimumsvarighet og ikke reell varighet. Flere publiserte studier kan tyde på at enkelte vaksiner gir beskyttende immunitet av lengre varighet enn det som gjenspeiles i anbefalte revaksinasjonsintervaller (13,14). I retningslinjene fra EU blir vaksineprodusentene oppfordret til å gjøre langtidsstudier og utvikle vaksiner med lengst mulig varighet.

**Tabell 5.** Vaksinasjonsregimer for vaksiner som brukes til katt i Norge. Kilder: Pakningsvedlegg, Felleskatalog over spesialpreparater i veterinærmedisinen (55), Preparatomtaler [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) (56)

Vaksine	Grunnvaksinasjon*	Revaksinasjon
Fel-O-Vax IV	For beskyttelse mot kattepest: En dose fra 12 uker. For beskyttelse mot rhinotracheitt, calicivirus- og klamydofilainfeksjon: To doser med 3-4 ukers intervall. Ved stort smittepress kan første dose gis fra 6 uker. Dersom første dose gis før 12 uker, bør kattungen vaksineres etter ca 4 og ca 8 uker.	Årlig
Fell-O-Vax PCT	Som for Fel-O-Vax IV (unntatt <i>Chlamydomphila felis</i> )	Årlig
Primucell FIP	To doser med 3-4 ukers intervall, første dose fra 16 ukers alder	Årlig
Nobivac Bb	En dose fra 4 ukers alder	Årlig
Rabisin	Norsk regelverk krever at katten skal være 12 mnd ved første vaksinasjon, men produsenten anbefaler at kattunger fra vaksinerte katter: en dose fra 11 ukers alder, og kattunger fra uvaksinerte katter: en dose fra 4 ukers alder	Årlig etter norsk regelverk, men produsent anbefaler 3-årlig intervall.
Insol Dermatophyton	Kattunger kan vaksineres fra 10 ukers alder. To doser med 2 ukers intervall.	Hver niende måned med 2 doser med 2 ukers intervall

\* grunnvaksinasjon angis kun for kattunger

**Tabell 6.** Vaksinasjonsregimer for vaksiner som brukes til hund i Norge. Kilder: Pakningsvedlegg, Felleskatalogen for spesialpreparater i veterinærmedisinen (55), Preparatomtaler [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) (56)

Vaksine	Grunnvaksinasjon*	Revaksinasjon
Rabisin	Norsk regelverk krever at valper skal være minimum 3 mnd ved vaksinasjon, mens produsenten anbefaler: en dose fra 6 mnd for valper fra vaksinerte tisper og en dose fra 2 mnd for valper fra uvaksinerte tisper	Årlig etter norsk regelverk, men produsent anbefaler 3-årlig intervall.
Leptodog	To doser med 3-5 ukers intervall, første dose kan gis fra 7 uker. Dersom valpen vaksineres 7-9 uker, må andre dose gis etter 12 uker.	Årlig, ved alvorlig smitterisiko halvårlig
Madilep LT	For rabieskomponenten, se Rabisin. To doser med 4-6 ukers intervall, første dose fra 12 uker.	For rabieskomponenten, se Rabisin. Årlig
Nobivac DHPPi	En dose fra 12 uker. Dersom valpen vaksineres 6-8 uker, må valpene få andre dose ved 12 uker.	Årlig for parainfluenza-komponenten, annethvert år for de øvrige.
Nobivac Pi	En dose fra 12 uker. Dersom valpen vaksineres tidligere, to doser med 2-4 ukers intervall.	Årlig
Nobivac Lepto	To doser med 2-4 ukers intervall.	Årlig for serovar <i>Canicola</i> , men halvårlig for serovar <i>Icterohemorrhagiae</i>
Candur P	To doser med 4 ukers intervall. Ved høy smitterisiko anbefales å starte ved 6 uker, med gjentak ved 8, 10 og 12 uker.	Årlig.
Candur SH+P	To doser med 3-5 ukers intervall, første dose 7-9 uker og andre dose 12-14 uker.	Årlig for parvovirus-komponenten, annethvert år for de øvrige.
Canlan PP	Program for beskyttelse mot parvovirus-infeksjon: Lite smittepress: To doser ved 12 og 16 uker Normalt smittepress: Tre doser ved 8, 12 og 16 uker Høyt smittepress: Fire doser ved 6, 8, 12 og 16 uker Program for beskyttelse mot parainfluenzavirus-infeksjon: To doser ved 12 og 16 uker.	Årlig, eller før forventet økt smitterisiko.
Canlan 4	Program for beskyttelse mot valpesyke og hepatitt: Lite smittepress: En dose ved 12 uker Normalt smittepress: En dose ved 12 uker Høyt smittepress: To doser ved 8 og 12 uker  Program for beskyttelse mot parvovirus-infeksjon og parainfluenza: som for Canlan PP	Annethvert år for valpesyke og hepatitt.  Årlig for parvo- og parainfluenzavirusinfeksjon, eller før forventet økt smitterisiko.
Insol Dermatophyton	Valper kan vaksineres fra 6 ukers alder. To doser med 2 ukers intervall	Hver niende måned med 2 doser med 2 ukers intervall

\* grunnvaksinasjon angis kun for valper

## 7.2 Vurdering av gjeldende anbefalinger

Valg av vaksiner og anbefalinger om vaksinasjonsregimer må basere seg på kunnskap om lokale, regionale og nasjonale forhold når det gjelder smittepress og –risiko, type dyrehold, vaksinasjonsdekning og populasjonsimmunitet. Arbeidsgruppen understreker derfor behovet for differensiert bruk av vaksiner. Vaksineprodusentene tar i noen grad hensyn til smittepress i sine anbefalinger. Når det gjelder anbefaling om revaksinasjonsintervaller, er det grunn til å peke på behovet for videre studier, ettersom flere undersøkelser tyder på lengre varighet av beskyttelse enn det som angis fra vaksineprodusentene (13,14).



De gjeldende anbefalingene (eller krav fra myndighetene) medfører at visse vaksiner kan bli brukt oftere enn nødvendig:

- Enkeltkomponenter i polyvalente vaksiner har i noen tilfeller forskjellige anbefalinger om grunn- og revaksinasjon, for eksempel Nobivac DHPPi, Nobivac Lepto, Canlan 4 og Candur SH+P. Dersom revaksinasjonsintervallet retter seg etter den komponenten som gir kortest varighet, kan dette føre til at enkeltkomponenter brukes oftere enn nødvendig. Monovalente vaksiner kan i noen grad redusere problemet, men slike finnes ikke for alle aktuelle agens. Den manglende tilgjengeligheten reduserer også muligheten til å ”skreddersy” vaksinasjonsregimer.
- I polyvalente vaksiner er det inkludert antigener som det i noen tilfeller ikke vil være indisert å bruke blant annet på grunn av sjelden forekomst av den aktuelle sykdommen. Når kjernevaksiner og tilleggsvaksiner (se kapittel 9) inkluderes i samme vaksine, kan unødvendig bruk av enkeltkomponenter i vaksinen bli resultatet. Dette synes å forekomme for eksempel når det gjelder parainfluenzacomponenten i de polyvalente vaksinene til hund, og når det gjelder klamydofilakomponenten i den ene av de polyvalente vaksinene til katt.
- Vaksineprodusenten av den monovalente rabiesvaksinen har dokumentert beskyttelse i tre år, mens myndighetene krever årlig revaksinasjon.
- Manglende kunnskap om hva som forekommer av smittsomme sykdommer medfører sviktende grunnlag for å avgjøre hvilke vaksiner som bør brukes.

### 7.3 Vaksinasjonspraksis

I april 2003 ble det sendt ut et spørreskjema om vaksinasjonsrutiner (etter modell av en tilsvarende svensk studie (1)) til 328 medlemmer registrert i DNV's særforening for smådyrpraktiserende veterinærer/klinikker. Det kom inn totalt 113 svar fra ulike deler av landet, 57 fra veterinærer i blandet praksis og 54 fra veterinærer som kun drev med smådyrpraksis (smådyrklirikker) (to svar opplyste ikke om tilhørighet). Det var ingen forskjeller mellom disse to gruppene i forhold til svarene som ble gitt på spørsmålene, og de to kategoriene av virksomheter ble vurdert under ett i den statistiske bearbejdingen og kalles klinikker i den videre presentasjonen. Blant veterinærene som drev i blandet praksis, oppgav 38.6 % å ha en medarbeider med spesialansvar for smådyrsektoren.

Svarprosenten var relativt lav. Purring ble ikke foretatt.

Undersøkelsen ble gjennomført i en tid med endringer i tilbudet av vaksiner idet noen forsvant fra markedet, mens andre ble introdusert. Kollegene svarte stort sett på alle spørsmål, men enkelte spørsmål mangler svar slik at totalt antall svar på hvert spørsmål ikke alltid er 113. I det følgende oppsummeres de viktigste resultatene.

#### 7.3.1 Hund

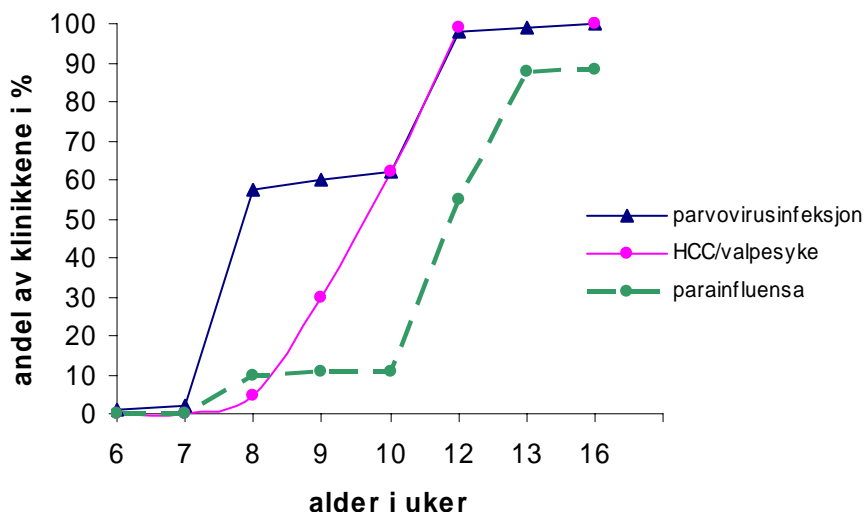
Vaksinasjon av valper

Vaksinasjon av valper mot valpesyke, HCC og parvovirusinfeksjon blir anbefalt av alle, mens 88 % av klinikkene også vaksinerer rutinemessig mot parainfluenzavirusinfeksjon. Rutinene for grunnimmunisering er vist i tabell 7 og figur 4. Når det gjelder HCC og valpesyke, svarer 77 klinikker (69 %) at de gir én dose ved grunnimmunisering, mens 34 klinikker (30 %) bruker to doser med fire ukers intervall. De fleste anbefaler vaksinasjon ved 12 ukers alder, og

kun et fåtall starter vaksinasjon så tidlig som ved åtte ukers alder (Figur 4). Klinikkenes vaksinasjonspraksis er i tråd med produsentenes anbefalinger. Dersom valpen blir vaksinert ved 12 ukers alder, er en dose tilstrekkelig. Blir valpen vaksinert første gang på et tidligere tidspunkt, anbefales en ny dose fra 12 ukers alder da nivået av maternale antistoffer antas å være på et lavt nivå.

**Tabell 7.** Andel klinikker (%) fordelt på ulike rutiner oppgitt for grunnimmunisering av hundevalper mot smittsom leverbetennelse/valpesyke, parvovirusinfeksjon og parainflusavirusinfeksjon (n=antall klinikker/svar)

Antall ganger med grunnimmunisering	HCC/valpesyke (n=112) Vaks.intervall (uker)		Parvovirusinfeksjon (n=113) Vaks.intervall (uker)				Parainflusavirusinfeksjon (n=100) Vaks.intervall (uker)				
	3	4	3	4	6	4	2	3	4	6	
1		69				4					22
2	1	30	3	49	3		2	1	70	1	
3			1	37	4			1	3		



**Figur 4.** Alder på valpene når de ulike klinikkene begynner 1. gangs vaksinasjon

Vaksinasjon mot parvovirusinfeksjon foregår med to (49 % av klinikkene) eller tre (37 % av klinikkene) doser, og nær 60 % av klinikkene anbefaler første dose ved åtte ukers alder (Figur 4). Veterinærenes vaksinasjonspraksis er i tråd med produsentenes anbefalinger.

Vaksinasjon mot parainflusavirusinfeksjon anbefales av 70 klinikker (62 %) hvor to doser blir gitt med fire ukers intervall. Vel 50 % av klinikkene gir første dose ved 12 ukers alder, mens cirka 10 % starter vaksinasjon allerede ved åtte ukers alder. Nær 20 % av klinikkene gir kun en dose av denne vaksinen, noe som ikke er i tråd med anbefalingene fra vaksineprodusentene. Grunnimmunisering av valper består av to doser med 2-4 ukers intervall.

På spørsmål om veterinæren legger spesielle vurderinger av smitterisiko til grunn for valg av vaksiner regime, svarer 5 % og 8 % at dette blir gjort for henholdsvis parvovirusvaksine og parainflusavirusvaksine, men ikke for vaksinene mot HCC og valpesyke.

### Revaksinasjon av voksne hunder

Når det gjelder HCC, valpesyke og parvovirusinfeksjon, anbefaler cirka 90 % av klinikkene første revaksinasjon ved ett års alder. Et fåtall klinikker praktiserer første revaksinasjon i løpet av det året hundene blir to år gamle, slik at ved toårs alderen er nær 100 % av hundene revaksinert første gang. Majoriteten av klinikkene anbefaler også første revaksinasjon mot parainflusavirus infeksjon av et til to år gamle hunder. Klinikkenes vaksinasjonspraksis følger stort sett anbefalingene fra vaksineprodusentene.

Revaksinasjonsintervallene er vist i tabell 8. Når det gjelder HCC og valpesyke, praktiserer cirka 76 % av klinikkene revaksinasjon annet hvert år, mens nær 24 % revaksinerer årlig. Vaksineprodusentene anbefaler revaksinasjon med to års intervall. De fleste klinikkene anbefaler årlige intervaller for parvovirus- og parainflusavirusrevaksinasjon som er i tråd med vaksineprodusentenes anbefalinger. Nylig er det kommet en levende parvovirusvaksine på markedet, der det er tilstrekkelig med revaksinasjon annet hvert år.

**Tabell 8.** Andel klinikker (%) med ulike rutiner for revaksinasjon av voksne hunder mot smittsom leverbetennelse/valpesyke, parvovirusinfeksjon og parainflusavirusinfeksjon.

Intervall revaksinasjon (år)	HCC/valpesyke	Parvovirusinfeksjon	Parainflusavirusinfeksjon
1	24	97	90
2	76	3	9
4	-	-	1

De fleste klinikkene (79 %) har rutiner for innkalling av hunder til revaksinasjon. På spørsmål om gamle hunder (over åtte år) blir revaksinert etter samme regime som yngre hunder eller kun ved økt smitterisiko, svarte de fleste at det ikke blir gjort forskjell på yngre og eldre hunder i denne sammenhengen.

### 7.3.2 Katt

#### Vaksinasjon av kattunger

Nær 100 % av klinikkene anbefaler vaksinasjon av kattunger mot kattepest (Tabell 9). Samtidig blir det vaksinert mot felint herpesvirus- og calicivirusinfeksjon siden disse foreligger i en trivalent vaksine i kombinasjon med kattepestvaksinen. Vaksinasjon mot *Chlamydomphila felis* infeksjon praktiseres av 74 % av klinikkene, som betyr at de bruker den polyvalente vaksinen med klamydofila antigen i tillegg til de førstnevnte. Nær 17 % av klinikkene bruker FIP vaksinen.

**Tabell 9.** Andel klinikker (%) som anbefalte vaksinasjon av katter mot kattepest, *Chlamydomphila felis* infeksjon og FIP.

Vaksine mot	Kattunger	Voksne katter
Kattepest	98	97
<i>Chlamydomphila felis</i> infeksjon	74	74
FIP	17	12

Når det gjelder grunnimmunisering av kattunger mot kattepest, anbefaler 75 klinikker (69 %) to doser med 4 ukers intervall, mens 27 (25 %) gir en dose (Tabell 10). De fleste klinikkene vaccinerer kattungene første gang 12 uker gamle, mens cirka 10 % gir den første dosen ved åtte ukers alder (Figur 5). Vaksinasjon mot felint herpesvirus- og calicivirusinfeksjon er

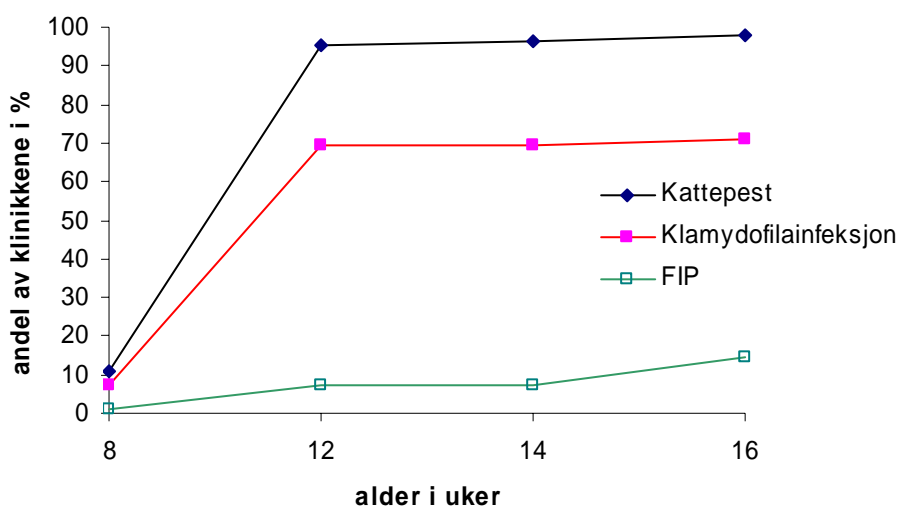
sammenfallende med resultatene for kattepest. I henhold til vaksineprodusentens anbefaling er det tilstrekkelig med en dose kattepestvaksine når denne gis ved 12 ukers alder. Dersom kattunger vaksineres på et tidligere tidspunkt, må de ha to doser der den siste gis fra 12 ukers alder. Grunnvaksinasjon med herpesvirus- og calicivirusvaksiner består av to doser med tre til fire ukers intervall. Siden disse antigenene foreligger i samme vaksine, skjer det en overvaksinerings med kattepestkomponenten ved to gangers vaksinasjon for å imøtekomme behovet når det gjelder herpesvirus- og caliciviruskomponentene.

**Tabell 10.** Andel klinikker (%) fordelt på ulike rutiner oppgitt for grunnimmunisering av kattunger mot kattepest, Chlamydomphila felis infeksjon og FIP (n= antall svar).

Antall ganger med grunnimmunisering	Kattepest (n=109) Vaks.intervall (uker)					Klamydofilainfeksjon (n=82) Vaks.intervall (uker)					FIP (n=19) Vaks.intervall (uker)			
	2	3	4	5	6	3	4	5	6	3	4	9		
1						25							5	
2	1		69	1	1,5		1	75	1	1		32	58	5
3		1	1,5					1						

Av de klinikkene som vaksinerer mot klamydofilainfeksjon, anbefaler cirka 75 % to doser og den første fra 12 ukers alder, mens 21 % gir kun en dose. Et fåtall klinikker praktiserer vaksinasjon fra åtte ukers alder. Grunnimmuniseringen består av to doser og foregår således stort sett etter produsentens anbefalinger.

Noen få klinikker vaksinerer mot FIP og bruker to doser med 3-4 ukers intervall. Enkelte av disse klinikkene gir første dose allerede ved 12 eller 14 ukers alder, mens produsenten understreker at kattungene må være 16 uker gamle når de får den første dosen (Figur 5).



**Figur 5.** Alder på kattungene når de ulike klinikkene begynner 1. gangs vaksinasjon

#### Revaksinasjon av voksne katter

Når det gjelder anbefaling om revaksinasjon mot de ulike sykdommene, praktiserer nær samtlige klinikker årlige intervaller. De fleste klinikkene (78 %) har rutiner for innkalling av kattene til revaksinasjon. På spørsmål om gamle katter (over åtte år) blir revaksinert etter

samme regime som yngre katter eller kun ved økt smitterisiko, svarte de fleste at det ikke blir gjort forskjell på yngre og eldre katter i denne sammenhengen.

### *7.3.3 Vaksinasjonsdekning i klinikkens praksisområde*

Veterinærene ble spurt om de kunne anslå hvor stor vaksinasjonsdekningen var i deres praksisområde. Som grunnlag for anslaget skulle dyr vaksinert som valper/kattunger og minst en gang deretter, betraktes som vaksinert (det vil si et minimumsnivå). For HCC, valpesyke og parvovirusinfeksjon anslår vel 50 % av klinikkene at vaksinasjonsdekningen er i området 70-100 %, mens kun 10 % av klinikkene anslår vaksinasjonsdekningen til å være 70-100 % mot kattepest. Dataene gir i tillegg en viss indikasjon på at dekningsgraden kan være forskjellig mellom ulike landsdeler eller by og landområder.

### *7.3.4 Rutiner for melding av bivirkninger*

Vel halvparten av klinikkene (52 %) har rutiner for registrering og melding av bivirkninger til Statens legemiddelverk, mens 37 % svarer at de ikke har slike rutiner. Det var 11 % av klinikkene som ikke besvarte dette spørsmålet.

### *7.3.5 Bruk av vaksiner på spesielt godkjenningssfritak*

Kun en klinikk oppgir å ha tatt inn vaksine på spesielt godkjenningssfritak. De øvrige hadde ikke tatt inn slik vaksine (102 klinikker) eller lot spørsmålet stå ubesvart (10 klinikker).

## **7.4 Vaksinasjonsdekning**

Vaksinasjonsdekningen for en vaksine uttrykker andelen av en populasjon som er vaksinert med en vaksine. Populasjonen kan variere, og den kan være alle dyr av en art i hele landet eller begrenset til et geografisk område. Populasjonen kan også bestå av dyr i en aldersgruppe eller dyr inndelt etter kjønn. I kapittel 4 blir det understreket at en høy andel vaksinerte individer i en populasjon er viktig for at epidemier ikke skal oppstå. Hvor stor vaksinasjonsdekningen må være avhenger av mange forhold og vil blant annet kunne variere med ulike infeksjonsagens og smittemåte.

Det finnes i dag lite kunnskap om hvor stor andel av katte- og hundepopulasjonen i Norge som blir vaksinert. Fra spørreundersøkelsen gjengitt i kapittel 7.3, går det fram at andelen hunder som rutinemessig vaksineres er høyere enn andelen katter, og det synes også å være geografiske forskjeller. Undersøkelsen gir imidlertid ikke grunnlag for å anslå hvor høy vaksinasjonsdekningen er.

Vaksinasjonsdekningen kan estimeres ut fra det samlede vaksinesalget i forhold til hunde- og kattepopulasjonene i Norge. I det følgende blir vaksinasjonsdekningen i populasjonene av valper og kattunger anslått, og på grunnlag av dette beregnes den for populasjonene av voksne dyr. Det antas at dyreeierne særlig følger opp vaksinasjon av valper og kattunger med en andel som varierer henholdsvis mellom 50 og 100 % og 10 og 30 % et gitt år (basert på opplysninger som fremkommer i spørreundersøkelsen). Den resterende delen av vaksineforbruket benyttes til vaksinasjon av voksne dyr, og dette tallet brukes til beregning av vaksinasjonsdekningen i de voksne hunde- og kattepopulasjonene.

### *7.4.1 Hund*

Etter en spørreundersøkelse som omfattet et utvalg av norske husstander i 2001 (utført av Opinion as), ble antall hunder beregnet til 414 000 og antall katter til 535 000 på landsbasis (26). Norsk Kennel Klubs (NKK) beregning av populasjonen av rasehunder baserer seg på

gjennomsnittet av antall hunder registrert de fire siste årene (cirka 24 000) multiplisert med en forventet levealder på syv år, pluss et tillegg på 10 % uregistrerte rasehunder (57). Dette gir cirka 183 000 rasehunder i Norge. I tillegg kommer et antall blandingshunder som kan beregnes ut i fra den estimerte totalpopulasjonen. På grunnlag av disse opplysningene fremkommer følgende estimering av populasjonsprofilen for hund (forutsetter stabil populasjon);

1. Årlig gjennomsnittlig rekruttering av renrasede valper er cirka:  

$$24\ 000 + 10\ \% = 26\ 400$$
2. Årlig rekruttering av blandingshunder, gitt en gjennomsnittlig levealder på 7 år, kan beregnes til:  

$$414\ 000/7 - 26\ 400 = 32\ 743$$
3. Total årlig rekruttering av valper blir summen av pkt 1. og 2.:  

$$26\ 400 + 32\ 743 = 59\ 143$$
4. Resterende antall hunder blir da populasjonen av voksne hunder:  

$$414\ 000 - 59\ 143 = 354\ 857$$

Antall solgte vaksinedoser til hund og katt de siste 5 årene er gjengitt i tabell 11.

**Tabell 11.** Salg av vaksiner (antall doser) til hund og katt i Norge (Kilder: VESO og Europharma)

År	Parvovirusvaksine hund	Valpesykevaksine	Kattepestvaksine
1998	152 993	106 702	43 681
1999	164 091	103 626	46 114
2000	173 847	107 559	54 634
2001	190 758	126 049	55 717
2002	186 078	123 851	60 533

Det forutsettes at:

- vaksinasjonsdekningen for valper et gitt år varierer mellom 50 og 100 % av valper som fødes (jfr. kap 7.3 vaksinasjonspraksis)
- det er like stor sannsynlighet for at en hvilket som helst prosentandel mellom 50 og 100 blir vaksinert
- andel vaksinerte valper er den samme i hele populasjonen, uavhengig av om de er rasehunder eller blandingshunder eller hvor i landet de bor
- produsentenes vaksinasjonsanbefaling blir fulgt

Vaksinasjonsdekningen hos voksne hunder et gitt år regnes ut på basis av gjenværende antall doser etter at grunnvaksinasjonen av valper er gjennomført (Tabell 12).

**Tabell 12.** Estimert antall vaksinedoser benyttet til grunnvaksinasjon av valper og estimert vaksinasjonsdekning blant voksne hunder basert på salgsstatistikk fra 2002 og beregnet størrelse på hundepopulasjonen (forutsetter at andelen valper som årlig immuniseres ligger et sted mellom 50 og 100 % av beregnet totalantall valper).

	Vaksinasjonsdekning valper	
	50 %	100 %
Doser parvovirusvaksine til grunnvaksinasjon* valper	59 143	118 286
Doser HCC/valpesykevaksine til grunnvaksinasjon**valper	38 443	76 886
Andel voksne hunder (%) vaksinert årlig mot parvovirusinfeksjon	36	19
Andel voksne hunder (%) vaksinert annet hvert år mot valpesyke/HCC	48	26

\*: 2 injeksjoner

\*\* : 1,3 injeksjoner (basert på resultater fra spørreundersøkelsen kap. 7.3)

Vaksineprodusentene anbefaler årlig revaksinasjon mot parvovirusinfeksjon. For denne vaksinen er antallet doser som gjenstår etter at valpene er vaksinert et gitt år, nok til å revaksinere mellom 19 og 36 % av den samlede voksne hundepopulasjonen. Dersom det kreves årlig revaksinasjon for å beskytte populasjonen, indikerer dette tallet at populasjonen er utsatt. Vaksineprodusentene anbefaler revaksinasjon hvert annet år mot valpesyke/HCC. Tallene i tabellen tilsier at på landsbasis vil mellom 26 og 48 % av den voksne hundepopulasjonen være vaksinert i henhold til produsentenes anbefalinger (vaksinesalg/hundepopulasjon antas stabil fra år til år). Dette er også betydelig under et teoretisk krav om populasjonsimmunitet dersom ikke beskyttelsen varer lengre enn to år.

#### 7.4.2 Katt

Dersom tilsvarende resonnement blir benyttet for katter, fås estimater som angitt i tabell 14.

Det forutsettes at:

- vaksinasjonsdekningen for kattunger et gitt år varierer mellom 10 og 30 % av kattunger som fødes(jfr. kap 7.3 vaksinasjonspraksis)
- det er like stor sannsynlighet for at en hvilket som helst prosentandel mellom 10 og 30 blir vaksinert
- andel vaksinerte kattunger er den samme i hele populasjonen uavhengig om de er rasekatter eller vanlige huskatter eller hvor i landet de bor
- produsentenes vaksinasjonsanbefaling blir fulgt

Vaksinasjonsdekningen hos voksne katter et gitt år regnes ut på basis av gjenværende antall doser etter at grunnvaksinasjonen av kattunger er gjennomført (Tabell 13).

**Tabell 13.** Estimert antall vaksinedoser benyttet til grunnvaksinasjon av kattunger og estimert vaksinasjonsdekning blant voksne katter basert på salgstatistikk fra 2002 og antatt størrelse på kattepopulasjonen (forutsetter at andelen kattunger som er grunnimmunisert ligger et sted mellom 10 og 30 % av beregnet totalantall kattunger)

	Vaksinasjonsdekning kattunger	
	10 %	30 %
Doser kattepestvaksine til grunnvaksinasjon* av kattunger	7644	22927
Andel voksne katter (%) vaksinert årlig mot kattepest	12	8

\*: 1 injeksjon

For katt er situasjonen som forventet dårligere enn for hund. Det er en sannsynlig reell underdekning i populasjonen, men den kan også tenkes å være betydelig mindre enn angitt dersom beskyttelsen varer lengre enn et år.

Det er viktig å understreke at beregningene er teoretiske og basert på usikre anslag. I tillegg er hele populasjonen i landet sett under ett (en epidemiologisk enhet). I praksis vil det være betydelig variasjon i dekningsgrad og smittepress mellom ulike subpopulasjoner. En høy vaksinasjonsdekning blant valper og kattunger er særlig viktig, siden mange av sykdommene det vaksineres mot er alvorlige ungdyrsykdommer.

## 8 Utredninger om vaksinasjon av hund og katt i noen andre land

I løpet av de siste 5-10 årene har myndigheter og veterinære organisasjoner i flere land gjennomgått gjeldende vaksinasjonsanbefalinger til hund og katt. Disse sammenfaller på mange punkter, men det er også forskjellige oppfatninger om enkelte forhold især når det gjelder anbefalingene om revaksinasjonsintervaller. Samtlige utredninger understreker at valg av vaksiner og vaksinasjonsregimer må basere seg på en vurdering av epidemiologiske forhold som har betydning for smitterisiko. Differensiert bruk av vaksiner er derfor påkrevet og nødvendig av faglige grunner. Mangelen på studier og overvåkingsprogrammer for viktige sykdommer hos hund og katt innebærer imidlertid en svakhet i denne sammenhengen. Når det gjelder bruken av ulike vaksiner, foreslås en differensiering i kjernevaksiner som gis til alle hunder og katter og tilleggsvaksiner som kun bør brukes til dyr som utsettes for spesiell smitterisiko. Rapportene peker på at vaksineprodusentenes dokumentasjon av varighet av beskyttelse er mangelfull. Studier som viser reell varighet av beskyttelse foreligger ikke. Anbefaling om revaksinasjonsintervaller bygger følgelig på et svakt grunnlag. Legemiddelmyndighetene i de ulike landene gir imidlertid ikke pålegg om at slike studier skal foreligge for at en vaksine skal få markedsføringstillatelse. For kjernevaksinene er det publisert enkelte serologiske studier som tyder på at varigheten av beskyttelse er betydelig lenger enn tidligere antatt. De amerikanske komiteene anbefaler derfor at årlig revaksinasjon erstattes med tre års revaksinasjonsintervaller for disse hunde- og kattevaksinene. Arbeidsgruppene i England og Canada mener at anbefalte vaksinasjonsregimer må gjelde inntil det foreligger resultater som bekrefter varighet utover det som hittil er dokumentert fra vaksineprodusentenes side. Den svenske rapporten legger vekt på studier som tyder på at



beskyttelsen varer utover det som er anbefalt for vaksiner mot parvovirusinfeksjon, HCC og valpesyke hos hund og mot kattepest. Revaksinasjonsintervallene foreslås forlenget fra to til tre år for disse vaksinene.

Bivirkninger etter vaksinasjon er et sentralt tema i alle utredningene. Ulike tiltak foreslås for å bedre kvaliteten på bivirkningsmeldingene, rapporteringsrutinene og vurdering av rapportene.

I det følgende gis en summarisk oversikt over konklusjoner og anbefalinger fra de enkelte landene.

### 8.1 Sverige

En bredt sammensatt gruppe med representanter fra Sveriges veterinærmedicinska selskap (SVS) og Statens veterinærmedicinska anstalt (SVA) foreslår en rekke tiltak for å sikre riktigere bruk av vaksiner og øke kunnskapen om vaksinasjon som sykdomsforebyggende tiltak (1). Gruppen peker blant annet på behov for:

- opprettelse av en permanent referansegruppe for vaksinespørsmål med representanter fra forskning, diagnostikk og klinisk virksomhet
- kontinuerlig etterutdanning av veterinærer og dyreeiere
- kartlegging av sykdomsprevalenser og interaksjon mellom smittestoffer i svensk hunde- og kattehold
- kartlegging av vaksinebruk og vaksiners effekt både på individuelt og populasjonsnivå
- intensivering av bivirkningsrapportering og bearbeiding av rapporterte data
- at vaksinasjonsanbefalinger tar hensyn til smitterisikoen som dyret er/blir utsatt for
- å styrke eiers informasjon og delaktighet når det gjelder bedømming av et dyrs vaksinebehov

Gruppen deler vaksinene som er på markedet i basis- og tilleggsvaksiner og angir tidspunkt for vaksinasjon av unge dyr ved høyt smittepress:

- basisvaksiner anses nødvendige til alle hunder (valpesyke, HCC og parvovirusinfeksjon), henholdsvis katter (kattepest, herpes- og calicivirusinfeksjon), mens tilleggsvaksiner kun bør brukes til dyr som utsettes for spesiell risiko
- valper som lever i et miljø med høyt smittepress, bør vaksineres mot parvovirusinfeksjon, HCC og valpesyke fra 7 ukers alder
- kattunger som lever i et miljø med høyt smittepress, bør vaksineres mot kattepest, herpes- og calicivirusinfeksjon fra 6 ukers alder

For hver enkelt sykdom det finnes vaksine mot anbefales vaksinasjonsregime. Når det gjelder revaksinasjon for basisvaksinene, anbefales følgende:

- for katt: årlig revaksinasjon når det gjelder vaksiner mot calicivirus- og herpesvirusinfeksjon, mens det anbefales minst 2-3 års intervaller for revaksinasjon mot kattepest
- for hund: revaksinasjon med 2-3 års intervaller mot valpesyke, HCC og parvovirusinfeksjon

## 8.2 England

I 1999 etablerte the Veterinary product committee en arbeidsgruppe for å undersøke mulige helseskader etter rutinevaksinasjon av hund og katt. Et sammendrag av rapporten ble publisert i 2002 (58). Rapporten omhandler i første rekke bivirkningsspørsmål og peker blant annet på:

- bivirkningsrapportering må forbedres og prosedyrer må utvikles for å bedre kvaliteten på informasjonen som gis
- langvarige overvåkingsprogrammer bør gjennomføres i form av prospektive kohortestudier for å øke informasjonstilfanget når det gjelder bivirkninger for både vaksiner og andre medisiner
- data fra bivirkningsrapportene bør analyseres av en bredt sammensatt forskergruppe
- det er behov for mer forskning når det gjelder mulige sammenhenger mellom calicivirus vaksinen og utvikling av øvre luftveissykdom hos katt
- den økende incidensen av vaksineassosiert fibrosarkom hos katt gir grunn til bekymring og nødvendiggjør kartlegging i forhold til betydningen av Al adjuvans og FeLV vaksiner, eventuelt forskning om andre årsaksfaktorer og patogenesestudier
- samarbeid med andre lands myndigheter og profesjonelle grupper, for eksempel "the Vaccine-associated feline sarcoma task force" i USA, anbefales
- veterinæren må informere dyreeier om risiko og nytte i forbindelse med vaksinasjon, herunder også om vaksineassosiert fibrosarkom
- bivirkninger bør ses i forhold til salgstall for vaksiner
- nøyaktige salgstall for vaksiner er nødvendig for å kunne beregne bivirkningsprevalenser. Legemiddelprodusentene anbefales om å gjøre reviderte talloppgaver tilgjengelig
- et framtidig bivirkningsrapporteringssystem bør muliggjøre krysskontroll mellom myndighetenes og legemiddelfirmaenes rapporter
- dersom avvik fra normal trend oppdages for en vaksine, bør myndighetene be om tilleggsinformasjon og eventuelle forklaringer fra legemiddelprodusenten

Rapporten foreslår også tiltak vedrørende vaksinasjonsregimer, blant annet:

- legemiddelprodusentene gir utilstrekkelig informasjon som grunnlag for vurdering av revaksinasjonsintervaller. Det bør gis informasjon om at foreslåtte intervaller bygger på minimal varighet av beskyttelsen og ikke reell varighet. I tillegg bør det angis at vaksinasjon og revaksinasjonsintervaller må bygge på en vurdering som omfatter smitterisiko, bivirkningsrisiko og andre epidemiologiske forhold
- både legemiddelprodusenter og andre institusjoner bør oppmuntres til å fremskaffe data om sykdomsforekomst og varighet av beskyttelse under feltforhold. Epidemiologiske studier vil være et godt verktøy for å identifisere risikofaktorer for de aktuelle sykdommene det vaksineres mot
- for å kunne tilpasse vaksinasjonsregimer etter ulike behov, oppfordres vaksineprodusentene å produsere/registrere monovalente vaksiner i tillegg til de multivalente
- myndighetene oppfordres til å lage klare lover og retningslinjer som pålegger vaksineprodusentene krav om bestemmelse av reell varighet av beskyttelsen for hver vaksine
- en grundig vurdering må ligge til grunn når det gjelder valg av vaksiner og vaksinasjonsprogrammer for å holde unødvendig vaksinerings på et minimum

Legemiddelmyndighetene i England, the Veterinary medicines directorate, har kommentert rapporten og støtter flesteparten av anbefalingene (59). Myndighetene reserverer seg mot å gå ut med en advarsel på kattevaksiner om risikoen for fibrosarkomer, da denne anses svært sjelden forekommende og det dessuten er en rekke uoppklarte forhold. Videre understreker myndighetene betydningen av at legemiddelprodusenten gir ut så mye informasjon som mulig om vaksinene slik at veterinærene får et best mulig grunnlag til å vurdere vaksinasjonsregimer og revaksinasjonsintervaller.

Engelske legemiddelmyndigheter tok opp spørsmålet om vaksine assosiert sarkom hos katt i komiteen for veterinærmedisinske produkter under European agency for the evaluation of medical products (EMA). Committee for Veterinary Medical Products (CVMP) utarbeidet en anbefaling til veterinærer om vaksinasjon av katt (60) og understreket at vaksinasjon fortsatt er den mest effektive måten å forebygge alvorlige infeksjonssjukdommer på. En rekke spørsmål må studeres videre før en kan gå ut med advarsler. CVMP legger vekt på at veterinæren har et informasjonsansvar overfor dyreeieren og må legge en nytte-risiko vurdering til grunn for sine vaksinasjonsanbefalinger. CVMP mener det ikke foreligger data som tilsier andre revaksineringsintervall enn de vaksineprodusenten anbefaler for de enkelte vaksiner.

### 8.3 USA

I USA er det foretatt utredninger for vaksinasjon av katt av The American association of feline practitioners og Academy of feline medicine advisory panel on feline vaccines (61) og for hund av The American animal hospital association (39). Dessuten har American Veterinary Medical Association gjennomført en studie om vaksinasjonsregimer for hund og katt (62).

Rapporten som omhandler vaksiner til katt (61) gir en detaljert oversikt over en rekke forhold av betydning for vaksinasjon av katt, blant annet:

- et vaksinasjonsregime må basere seg på en vurdering av kattens risiko for sykdom og omfatte informasjon om katten, omgivelsene og infeksiøse agens som katten kan bli eksponert for
- vaksiner grupperes i kjernevaksiner (kattepest, herpes- og calicivirus infeksjon, rabies) som anbefales til alle katter og tilleggsvaksiner som gis etter nærmere vurdering av risikofaktorer og dessuten vaksineeffekt og sikkerhet
- vaksiner må håndteres korrekt, og selve injeksjonen bør gis på standardisert sted (anbefalt av "Vaccine-associated feline sarcoma task force") for å øke muligheten til å klarlegge årsaker til lokale reaksjoner på stikkstedet
- forut for vaksinerings bør veterinæren skaffe opplysninger om katten i sær med hensyn på alder, ernæringstilstand, sykdom og behandling, drektighet
- vaksineprodusentene blir ikke pålagt å evaluere reell varighet av beskyttelse, og dermed blir revaksinasjonsintervall bestemt på et spinkelt grunnlag. Enkelte studier og andre opplysninger tyder på at varigheten av immunitet for kjernevaksinene er lengre enn et år. Derfor anbefales 3-årig revaksinasjonsintervaller
- rapportering av uønskede bivirkninger etter vaksinasjon er svært viktig for å dokumentere reell forekomst, stimulere studier av mulige årsaksforhold og identifisering av risikofaktorer for opptreden av bivirkninger. Epidemiologiske studier har avdekket en sammenheng mellom vaksinasjon og fibrosarkomer hos katt
- vaksinasjon må journalføres med nøkkelopplysninger om vaksinen og eventuelle bivirkninger

- informasjon til dyreeier er svært viktig og må anses som grunnlaget for informert samtykke til vaksinasjon. Dette kan gis muntlig eller skriftlig

Rapporten som omhandler vaksiner til hund (39), fokuserer blant annet på følgende forhold:

- kunnskap og praktiske erfaringer støtter uttalelsen om at ingen vaksiner alltid er sikker, alltid beskyttende eller alltid indisert å bruke
- valg av vaksiner og vaksinasjonsregime krever en balansert vurdering av på den ene side sykdommers incidens og alvorlighet, vaksineeffekt og -sikkerhet, og på den andre side hundens helsetilstand, velferd og livsstil
- tilgjengelige vaksiner grupperes i kjernevaksiner (valpesyke, HCC, parvovirusinfeksjon og rabies) som anbefales til alle hunder og tilleggsvaksiner som kun skal brukes etter en risikovurdering. En tredje kategori vaksiner går inn under de som "ikke generelt anbefalt brukt"
- flere studier, erfaringer fra felt og kunnskap om immunologisk hukommelse tyder på at varigheten av immunitet for kjernevaksinene er lengre enn et år. Derfor anbefales 3-årig revaksinasjonsintervaller
- serologisk testing for å bestemme graden av immunitet er kontroversiell av flere grunner, blant annet når det gjelder standardisering av metoder som tillater konsistent tolking av resultatene mellom laboratoriene
- bedre rapporteringsrutiner for uønskede bivirkninger er den eneste muligheten til å få kunnskap om hvilke som forekommer og incidensen av disse
- veterinær plikter å vurdere indikasjoner og kontraindikasjoner for vaksinasjon, likeledes risiko og nytte forbundet med vaksinasjon. Informasjon til eier er også et krav slik at de kan involveres i beslutningsprosessen

#### 8.4 Canada

En komite oppnevnt av den canadiske veterinærforeningen (the Canadian veterinary medical association) har drøftet spørsmålet om vaksinasjon av hund og katt og konkluderer med følgende (63,64):

- vaksinasjon av hund og katt anbefales utført i henhold til retningslinjer foreslått av vaksineprodusentene og godkjent av legemiddelmyndighetene
- veterinærer må basere valg av vaksiner og vaksinasjonsregimer på risiko – nytte vurdering
- spørsmål om varighet av beskyttelse og vaksinasjonsregimer er uavklart for mange vaksiner. Tiltak for å øke kunnskapen på dette feltet innebærer forskning, overvåking av bivirkninger etter vaksinasjon og av alvorlige sykdommer hos hund og katt, utdanning og informasjon til veterinærer og dyreeiere

### 9 Råd for vurdering av vaksinasjonsbehov og –regime

#### 9.1 Noen generelle råd

*Kvalitetssikring av vaksinasjonsarbeidet:* Korrekt bruk av vaksiner er avgjørende for å oppnå tilsiktet effekt og for å unngå uønskede bivirkninger (65). Dette omfatter blant annet riktig oppbevaring, applisering og bivirkningsberedskap. Kvalitetssikring av vaksinasjonsarbeidet innebærer også en nøye vurdering av indikasjonene for vaksinasjon som forebyggende tiltak.

*Informasjonsgrunnlaget for bruk av vaksiner:* Veterinærer baserer sin vaksinasjonspraksis i stor grad på informasjon fra vaksineprodusentene. I produktbeskrivelsene i Felleskatalogen (55) gis nøkkelinformasjon blant annet om indikasjoner, forsiktighetsregler, bivirkninger og dosering med anbefalinger for grunn- og revaksinasjon. Anbefalingene er veiledende og generelle, og de reflekterer ikke ulike epidemiologiske forhold mellom land og innen et land. Teksten baserer seg på preparatinformasjonen (SPC =Summary of Product Characteristics) som er godkjent av Legemiddelverket. En SPC er en beskrivelse av preparatets karakteristika, og den skal oppdateres kontinuerlig. På legemiddelverkets hjemmesider [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no) ligger SPC for produkter med markedsføringstillatelse.

Produktbeskrivelsene i Felleskatalogen, og annen informasjon skal være i samsvar med SPC, men er innholdsmessig vanligvis mindre fylldig enn SPC. Vaksineprodusenten kan bare påberope seg effekt og gi vaksinasjonsanbefalinger som er dokumentert og anbefalt i SPC for vaksinen. Resultater fra publiserte vitenskapelige undersøkelser er tatt med i varierende grad i dokumentasjonen for vaksinen. Veterinæren bør utforme sin vaksinasjonspraksis på bakgrunn av vaksineprodusentens informasjon, smittepress og –risiko og dessuten resultater fra vitenskapelige undersøkelser.

*Vaksiner gruppert i kjernevaksiner og tilleggsvaksiner:* Kjernevaksiner omfatter vaksiner mot alvorlige infeksjonssykdommer som er svært smittsomme og kan ha høy mortalitet (Tabell 14). Agens er som regel vidt utbredt og forekommer i hunde-/kattepopulasjonen eller kan ha reservoar blant andre dyrearter. Kjernevaksiner har tilfredsstillende kvalitet, effekt og sikkerhet, og de anbefales til alle hunder og katter. Høy vaksinasjonsdekning bidrar til god populasjonsimmunitet som vil minske smittepresset og redusere risikoen for sykdomsutbrudd betydelig.

Tilleggsvaksiner omfatter vaksiner mot mindre alvorlige infeksjonssykdommer eller sykdommer som forekommer sjelden, og disse vaksinene anbefales ikke brukt rutinemessig (Tabell 14). Tilleggsvaksiner anbefales kun til hunder og katter som har spesiell risiko for eksponering av det angjeldende agens. Vaksiner som brukes i forbindelse med reiser utenlands tilhører gruppen tilleggsvaksiner. For enkelte av tilleggsvaksinene er effekten ikke optimal, men for øvrig er kvalitet og sikkerhet tilfredsstillende.

**Tabell 14.** Vaksiner til hund og katt gruppert som kjerne- og tilleggsvaksiner

Hund		Katt	
Kjernevaksiner mot	Tilleggsvaksiner mot	Kjernevaksiner mot	Tilleggsvaksiner mot
Valpesyke		Kattepest	
HCC		Herpesvirus infeksjon	
Parvovirus infeksjon		Calicivirusinfeksjon	
	Parainfluenzavirusinfeksjon		FIP
	Leptospirose *		Klamydofila infeksjon
			Bordetellainfeksjon
	Rabies *		Rabies *
	Ringorm		Ringorm

\* Vaksiner som kreves i forbindelse med inn/tilbakeførsel av hund og katt

*Bruk av vaksiner vurdert i forhold til risiko for sykdom:* Bruk av vaksiner mot sykdommer som dyret løper liten risiko for å få, anses unødvendig og bør unngås. Derfor må anbefalinger om vaksinasjon av hund og katt ta hensyn til smitterisikoen for dyret og ikke ”skjære alle over en kam” slik at alle hunder og katter blir vaksinert etter henholdsvis samme regime.

Veterinæren har ansvar for å tilby differensierte regimer etter en vurdering av smitterisikoen

for dyret og risikoen for bivirkninger. Smitterisikoen varierer blant annet etter type av dyrehold og kontakt med andre dyr. Unge dyr er generelt sett mer utsatte og sårbare for alvorlige infeksjonssykdommer, og de utgjør en meget viktig målgruppe for vaksinasjon.

Smitterisikoen varierer mellom ytterpunktene lav og høy, og det kan være nyttig å plassere hunder og katter et sted på denne skalaen som grunnlag for valg av vaksinasjonsregime. Stort sett kan en si at en innekatt har vesentlig mindre risiko for eksponering for smittsomme agens sammenlignet med katter hos en oppdretter som deltar på utstillinger og reiser innen- og utenlands. På tilsvarende måte er det stor forskjell på smitterisiko for en tradisjonell familiehund sammenlignet med hunder i trekkhundmiljø.

Arbeidsgruppen anbefaler at veterinæren/klinikken etablerer en ordning for innhenting av opplysninger om dyreholdet som gir grunnlag for vurdering av smitterisikoen for hunden eller katten. Dyreeiere kan for eksempel fylle ut et skjema med nøkkelspørsmål som inngår i journalen til dyret. Informasjon om vaksinasjon og vaksiners effekt kan formidles til dyreeiere for eksempel i tilgjengelige brosjyrer.

*Vaksinasjon av valper i forhold til smitterisiko:* Valper i en-hunds familiesituasjon og med begrenset kontakt med andre hunder er utsatt for et lavt til moderat smittepress når det gjelder de alvorlige infeksjonssykdommene. Under slike forhold anbefales det at vaksinasjon innledes ved 12 ukers alder mot parvovirusinfeksjon, valpesyke og HCC.

Valper som har tidlig kontakt med mange hunder fra forskjellige miljøer eller er i kenneler med bred kontaktflate mot andre hundehold, er utsatt for høyt smittepress. Valper som omsettes i 8-9 ukers alder og som deretter tas med på valpekurs, er likeledes utsatt for økt smitterisiko. Under dagens forhold er beskyttelse mot parvovirusinfeksjon mest aktuell, og valper anbefales vaksinert første gang ved 7-8 ukers alder, det vil si før omsetting. Dyreeier må informeres om at ikke alle valper vil oppnå fullgod beskyttelse på grunn av interferens med maternale antistoffer, og at en ny dose er nødvendig ved 12 ukers alder. Da anbefales vaksinasjon mot valpesyke og HCC i tillegg til parvovirusinfeksjon.

Ved utbrudd av en alvorlig infeksjonssykdom (HCC, valpesyke, parvovirusinfeksjon) i et område, øker smitterisikoen til hundene som befinner seg der. Unge grunnvaksinerte hunder eldre enn seks måneder som ikke er revaksinert, bør revaksineres. Voksne hunder som er revaksinert for mer enn to år siden, bør revaksineres.

*Vaksinasjon av kattunger i forhold til smitterisiko:* Kattunger som kommer fra en-familiekatt situasjon med begrenset kontakt med andre katter, er utsatt for et lavt til moderat smittepress når det gjelder de alvorlige infeksjonssykdommene. Under slike forhold anbefales vaksinasjon første gang ved 12 ukers alder mot kattepest og calici- og herpesvirusinfeksjon. En ny dose er nødvendig etter 3-4 uker for å oppnå tilfredsstillende effekt mot calici- og herpesvirusinfeksjon.

Kattunger som har tidlig kontakt med mange katter fra forskjellige miljøer eller er i katterier med bred kontaktflate mot andre kattehold, er utsatt for et høyere smittepress og anbefales vaksinert første gang ved 7-8 ukers alder mot kattepest og calici- og herpesvirusinfeksjon. Dyreeier må informeres om at ikke alle kattunger vil oppnå fullgod beskyttelse på grunn av interferens med maternale antistoffer. Ved 12 ukers alder må kattungene vaksineres på nytt.

Ved utbrudd av kattepest i et område, øker smitterisikoen til kattene som befinner seg der. Unge grunnvaksinerte katter eldre enn seks måneder som ikke er revaksinert, bør revaksineres. Voksne katter som er revaksinert for mer enn to år siden, bør revaksineres.

## 9.2 Noen aktuelle spørsmål om vaksinasjon

### *Hvorfor skal miniatyrraser vaksineres med samme dose som store hunderaser?*

Enkelte eiere av miniatyrhunder hevder at "full" vaksinedose fremkaller til dels alvorlige bivirkninger. Statens legemiddelverk har ikke fått inn rapporter som tyder på at dette er tilfellet (H. Bergendahl, personlig meddelelse). I årsmeldingene om bivirkninger fra Sverige og England nevnes heller ikke økt hyppighet av uønskede reaksjoner etter vaksinasjon av miniatyrhunder (43,44). Gjennom forsøk har vaksineprodusenten kommet fram til hvilken mengde antigen som gir tilfredsstillende immunsvaret og beskyttelse. Eksperimentelle studier er utført på en "gjennomsnittshund", mens feltstudier omfatter hunder av forskjellige raser. Når det gjelder vaksiner, er det ikke riktig å relatere dose til vekt slik som for medisiner som skal fordele seg med en viss konsentrasjon i aktuelle organer i kroppen. Det er viktig at anbefalt vaksinedose brukes på alle hunderaser uansett vekt for å oppnå tilsiktet effekt.

### *Kan vaksiner med levende og inaktivert agens brukes om hverandre?*

På markedet foreligger både inaktiverte og levende vaksiner mot samme sykdom (for eksempel parvovirusvaksine til hund). De to typene av vaksiner stimulerer immunapparatet forskjellig, og dette kommer også til uttrykk i immunsvaret. Dessuten eksponerer vaksiner med levende agens som regel flere antigener sammenlignet med vaksiner med inaktivert agens og subenhetsvaksiner. Immunsvaret retter seg derfor mot et større spekter av antigener på det aktuelle smittestoffet. Kontrollerte forsøk er ikke foretatt, og vurderingene baserer seg derfor på generell kunnskap om vaksiner og immunsvaret. Ved grunnimmunisering med to vaksinedoser er det en fordel om dette kan gjøres med samme vaksine for å oppnå en optimal stimulering med de samme antigenene. Generelt sett vil et bytte mellom levende og inaktiverte vaksiner i et hunde- eller katteliv ikke føre til noen dramatisk negativ effekt på beskyttelsen. Det foreligger ingen studier eller rapporter som tyder på at bytte mellom inaktiverte og levende vaksiner innebærer noen økt risiko for bivirkninger for dyret.

### *Hva skal anbefales når dyr har reagert med bivirkninger etter vaksinasjon?*

Et fåtall hunder og katter reagerer med alvorlige bivirkninger etter vaksinasjon. I tilfeller med tydelig allmennpåkjenning (dyspnø, hypotensjon), må veterinæren vurdere risikoen for livstruende bivirkning ved revaksinasjon opp mot risikoen for alvorlig infeksjonssykdom. Det er sannsynlig at dyr som har reagert en gang, også vil reagere ved neste vaksinasjon. Derfor anbefales ikke revaksinasjon av dyr som har reagert med en alvorlig bivirkningsreaksjon. I slike tilfeller må veterinæren rapportere til Legemiddelverket og anmerke reaksjonen på vaksinasjonskortet.

Dyr som har reagert med en mildere, eventuelt med lokal reaksjon uten allmennpåkjenning, kan vaksineres på nytt. I slike tilfeller anbefales vaksinasjon med en vaksine fra en annen produsent (dersom tilgjengelig), og at dyret blir holdt under oppsyn de første 6-12 timene etter injeksjonen. Mildere eller lokale bivirkningsreaksjoner skal også meldes til Legemiddelverket, og det er viktig at veterinæren anmerker disse i vaksinasjonskortet.

Veterinæren må informere dyreeier om konsekvensene av utelatt vaksinasjon, først og fremst om at dette kan innebære manglende beskyttelse og dermed økt risiko for en alvorlig

infeksjonssykdom. Når det gjelder valpesyke og HCC, er imidlertid dette lite problematisk. Dessuten kan det føre til utestenging fra utstillinger og konkurranser som har krav om vaksinasjon. Dersom reaksjonen er en følge av rabies eller leptospirose vaksinasjon, vil en avbrytelse føre til at reiser i EU-området ikke kan gjennomføres.

Det har vært foreslått å undersøke serumprøver for antistofftiter fra dyr som vurderes ikke vaksinert på grunn av tidligere bivirkning (66). Enkelte laboratorier i utlandet kan utføre slike analyser for noen agens (blant annet rabies, valpesyke og parvovirusinfeksjon), men i praksis blir dette benyttet i liten grad.

*Kan dyr som kommer for en eller annen form for behandling, bli vaksinert samtidig?*

Grunnregelen er at kun friske dyr skal vaksineres. Vaksinasjon medfører en viss, om enn liten, risiko for bivirkning som i noen tilfeller kan være alvorlig. En slik komplikasjon kan være uheldig for syke dyr og dyr som medisineres. Behandling med visse medikamenter, især om den er langvarig, innebærer en mulighet for dårlig immunsvær. Dette gjelder behandling med glukokortikoider og andre medikamenter med immunmodulerende virkning. Noen infeksjoner virker inn på immunapparatet og medfører redusert immunsvær. Generelt sett anbefales ikke samtidig vaksinasjon og behandling for sykdommer. Av hensyn til behovet for overvåking av mulige bivirkningsreaksjoner, anbefales heller ikke vaksinasjon av dyr som er under sedasjon eller generell anestesi. Dersom det er ønskelig å vaksinere slike dyr, kan det gjøres etter at medikamentvirkningen er opphørt. Inngrep uten sedasjon og kun bruk av lokalbedøvelse utelukker ikke samtidig vaksinasjon.

*Kan drektige dyr vaksineres? Vaksineprodusentene angir om vaksiner kan brukes til drektige dyr etter utprøving som regel på et begrenset antall. Vaksinasjon medfører imidlertid en viss, om enn liten, risiko for bivirkning som i noen tilfeller kan være alvorlig for drektige dyr. Ved bruk av vaksiner med levende agens, er det vist for blant annet kattepestvaksinen at en viremifase kan skade fosterutviklingen. Det hender dessuten at det tilstøter komplikasjoner i drektigheten som ikke beror på vaksinasjonen, men hvor vaksinen urettmessig får "skylda" dersom injeksjonen ble gitt noen dager forut for hendelsen. Vaksinasjon i drektighetsperioden bør derfor unngås, spesielt i siste trimester. For å imøtekomme valpens/kattungens behov for maternale antistoffer anbefales vaksinasjon før parring. Dette kan innebære avvik på flere måneder fra anbefalte revaksinasjonsintervaller, men en viss fleksibilitet medfører ikke problemer når det gjelder effekten. Dersom vaksinasjon må gjøres i drektigheten, regnes det for å være tryggere å bruke inaktivert enn levende vaksine.*

*Må hunder og katter starte med ny grunnvaksinasjon dersom intervallene mellom vaksinasjon er lengre enn anbefalt? Avvik av kortere eller lengre varighet fra anbefalte revaksinasjonsintervaller forekommer. Studier som avklarer dette spørsmålet foreligger ikke. Det er imidlertid grunn til å anta at voksne dyr som er blitt revaksinert en eller flere ganger tidligere, har huskeceller som vil bli stimulert selv om intervallet er overskredet med noen år. Når det gjelder kjernevaksinene til hund og katt, er en vaksinedose tilstrekkelig til slike dyr. For enkelte av tilleggsvaksinene som skal stimulere lokal beskyttelse på slimhinner (bordetella- og parainfluensavaksinene), er det imidlertid knyttet en viss usikkerhet til varigheten av immuniteten, og for disse kan det være riktig med ny grunnvaksinasjon dersom det har gått mange år siden forrige vaksinasjon.*

*Kan hunder og katter vaksineres samtidig med flere vaksiner? Av praktiske grunner kan det være ønskelig å vaksinere et dyr med flere vaksiner samtidig. Enkelte vaksineprodusenter anfører at vaksiner fra samme produsent kan gis samtidig uten at det medfører økt fare for*



bivirkninger eller redusert effekt. Når et dyr injiseres med flere vaksiner samtidig, eksponeres det som regel for en større dose med proteiner og adjuvans sammenlignet med om disse vaksineantigenene ble gitt i en polyvalent vaccine. Dette kan innebære større risiko for bivirkninger. For polyvalente vaksiner må vaksineprodusentene dokumentere at vaksinen stimulerer tilfredsstillende beskyttelse mot hver enkelt komponent. Når flere vaksiner gis samtidig, kan det være en viss usikkerhet om immunsvaret mot de ulike komponentene blir påvirket i negativ retning. Studier om bivirkningsfare og eventuelt redusert effekt ved samtidig vaksinasjon med flere vaksiner, mangler. Derfor bør samtidig vaksinasjon med flere vaksiner praktiseres kun der hvor det foreligger spesielle grunner som vanskeliggjør et nytt besøk hos veterinæren. Et intervall på 2-4 uker anbefales mellom to vaksinasjoner med forskjellige vaksiner.

*Bør gamle hunder og katter vaksineres etter samme regime som yngre dyr?* Gamle hunder og katter utgjør en relativt stor andel av pasientene på mange klinikker. Livslengden og aldringsprosessen er avhengig av mange faktorer og må vurderes for hvert enkelt individ. Når det gjelder hunder, ser det ut til at store hunder eldes raskere i forhold til små. Dersom en grense settes ved 10 år for kategorien gamle hunder og katter (vel vitende om at dette ikke gjelder for alle), vil de da ha blitt revaksinert et varierende antall ganger avhengig av hvor godt vaksinasjon er blitt fulgt opp.

Det foreligger få undersøkelser om aldrende hunders og kattens immunfunksjon. I en nylig publisert studie ble det vist at gamle hunder hadde signifikant lavere lymfocytt proliferasjon respons etter mitogen stimulering og et annet forhold mellom T celle populasjonene enn unge hunder (67). Antistofftiteret mot rabiesvirus var høyere blant gamle hunder før vaksinasjon, og antistoffresponsen etter vaksinasjon med en polyvalent vaccine viste ingen forskjeller mellom de to aldersgruppene. Hunder og katter 10+ år som har blitt revaksinert flere ganger, har sannsynligvis oppnådd betydelig grad av beskyttelse. Behovet for revaksinasjon av gamle hunder og katter må vurderes individuelt. Helsestatus og eventuell behandling må bli tatt i betraktning, og dessuten risikoen for smitteeksponering. Gamle tidligere vaksinerte dyr som lever et mer tilbaketrukket liv, er sannsynligvis utsatt for mindre smittefare i forhold til i yngre år. Når det gjelder kjernevaksinene, anbefales revaksinasjon med tre års intervall. Dersom smittefaren endrer seg for eksempel i forbindelse med et sykdomsutbrudd, er det grunn til å vurdere revaksinasjon.

*Er det spesielle forhold som må tas hensyn til når det gjelder vaksinasjon av sports- og jakthunder?* Mange dyr utsettes for store fysiske (og kanskje psykiske) belastninger i forbindelse med trening, deltagelse i konkurranser eller på jakt. Lett fysisk aktivitet er ikke til hinder for å vaksinere hunden. Derimot anbefales ikke vaksinasjon av hunder som står i hard trening, deltar i konkurranser eller har krevende arbeidsdager på jakt. Vaksinasjon kan medføre bivirkninger som i visse tilfeller vil gi økt ubehag og nedsatt yteevne for hunder i sterk fysisk utfoldelse. Effekten av harde anstrengelser på utviklingen av immunresponsen etter vaksinasjon er studert i noen grad hos menneske, men konklusjonene er ikke helt entydige (68). Hos hest er det vist at hard fysisk aktivitet førte til signifikant reduksjon i lymfocyttenes evne til å proliferere så lenge som 12-16 timer etter et løp (69). De kliniske konsekvensene av dette er imidlertid ikke klarlagt. I en annen studie ble det påvist suppressjon av den cellulære immunresponsen etter influensavirus vaksinasjon (70). Få studier (om noen) er publisert på hund. Dagens vaksiner inneholder i større grad levende agens som formerer seg i dyret. En slik styrt infeksjon med tilhørende immunreaksjon bør foregå uten påvirkning for eksempel utløst av hard fysisk aktivitet. Derfor anbefales det å legge vaksinasjon til

perioder hvor hunden ikke er utsatt for store fysiske anstrengelser. Dersom dette er umulig, bør hunden ha ro med lett mosjon en ukes tid etter vaksinasjon.

*Hva slags behandlingsregime anbefales dersom det oppstår en alvorlig livstruende reaksjon etter vaksinasjon?* Med alvorlig bivirkningsreaksjon menes i denne sammenhengen en livstruende reaksjon som kommer i nær tilknytning til vaksinasjonen (straksreaksjon). Dyret viser da kardinalsymptomene på sjokkutvikling. Katt og hund har ulike såkalte sjokkorganer, henholdsvis luftveier/magetarmkanal og lever. Symptombildet vil derfor være noe forskjellig, men omfatter kollaps, dyspnø og/eller hypotensjon. Målet for behandlingen er å gjenopprette adekvat sirkulasjon og respirasjon. Adrenalin, eventuelt kombinert med intravenøs væsketilførsel, er mest effektiv. Behandlingen innledes så raskt som mulig etter at symptomene oppstår. Adrenalin gis alltid først. Doseringen til hund og katt er 0,01-0,02 mg/kg iv,im,sc avhengig av hvor dårlig pasienten er (71). Adrenalin foreligger i to ulike konsentrasjoner: 1 mg/ml som doseres 0,01-0,02 ml/kg i.v., i.m. eller s.c., eller 0,1 mg/ml som doseres 0,1-0,2 ml/kg. Dersom tilstanden vedvarer etter adrenalininjeksjon, kan det være aktuelt å benytte antihistaminer som mepyramin (pyrilamin). Doseringen er 1-2 mg/kg i.v., i.m. eller s.c. til hund og katt (72). Mepyramin inj 50 mg/ml sentralproduseres for tiden ved apoteket ved Universitetssykehuset i Bergen. Kortikosteroider som støtteterapi er sannsynligvis viktigst til katt, siden luftveier er sjokkorgan hos denne dyrearten. Doseringen av deksametason fosfat ved sjokk hos hund og katt er 1-4 mg/kg i.v. (73) eller eventuelt i.m. hvis i.v. tilførsel er vanskelig. Førstehjelp omfatter også sikring av frie luftveier og eventuelt oksygentilskudd. Ved utvikling av uttalt larynksødem og spasmer må dyret intuberes og eventuelt trakeotomeres (74).

## **10 Sykdommer det vaksineres mot i Norge og anbefalte vaksinasjonsregimer**

Omtalen av sykdommene som katt og hund vaksineres mot i Norge, er basert på boka "Infectious diseases of the dog and cat" (75) og oversiktsartikler i Norsk veterinærtidsskrift (76,77). Arbeidsgruppen anbefaler vaksinasjonsregime for hver enkelt sykdom med referanse til de vaksinene som blir benyttet i Norge (Tabell 2a,b). Anbefalingene blir sammenlignet med det som fremgår av preparatomtalene og hva tilsvarende arbeidsgrupper i Sverige og USA har kommet fram til. I tabell 2c er det listet vaksiner som har markedsføringstillatelse, men hvor vaksineprodusentene har valgt ikke å markedsføre produktene. Disse vaksinene har indikasjoner mot blant annet herpesvirusinfeksjon hos hund og felin leukemi. Det er stor usikkerhet om forekomsten av disse sykdommene i Norge og om vaksinenes effekt. Sykdommene omtales ikke nærmere, og vaksinene anbefales ikke brukt inntil en vet mer om utbredelsen og betydningen av sykdommene.

Marit Nesje, førsteamanuensis i rettslære og rettsmedisin, NVH, har vurdert spørsmålet om veterinæren kan stilles til ansvar dersom produsentens anbefalinger ikke følges, og hun skriver:

Lederen av "Veterinära Ansvarsnämnden" i Sverige har også uttalt seg om spørsmålet, og vurderingen samsvarer med M. Nesje sin (1).

"Om veterinæren skal kunne stilles til ansvar, må vedkommende ha handlet uaktsomt og gått utenom de faglige aksepterte normer. Det er produsenten selv som er ansvarlig for produktinformasjonen, og det kan være ulike hensyn som ligger bak et anbefalt vaksinasjonsprogram. I utgangspunktet er derfor produsentens anbefalinger kun veiledende for veterinæren. Jeg kan ikke se at det er noen vesentlig forskjell når det gjelder veterinærens ansvar om produsentens anbefaling følges, eller om veterinæren bruker faglige kriterier basert på vitenskapelige studier og faglig skjønn med hensyn til epidemiologiske forhold og smitterisiko i sin vaksinasjonspraksis. Om veterinærens vaksinasjonspraksis avviker vesentlig fra vaksineprodusentens anbefalinger, øker imidlertid kravet til aktsomhet og at veterinæren holder seg faglig oppdatert innen dette felt. Vaksinasjonsintervall har også et økonomisk aspekt, og eierens egen vilje til å akseptere økt risiko vil kunne komme inn ved vurderingen. Et samtykke fra eieren vil imidlertid ikke fritta veterinæren for ansvar om vedkommende vitterlig har handlet uaktsomt og ikke fulgt anerkjente faglige kriterier."

## 10.1 Katt

Kjernevaksinene til katt omfatter kattepestvaksine og vaksine mot herpesvirus- og calicivirusinfeksjon. Følgende tilleggsvaksiner bør kun brukes der det er særlig risiko for smitteeksponering: klamydofila-, bordetella- og FIPvaksine. Rabiesvaksinen er også en tilleggsvaksine som kun skal brukes i forbindelse med reise til land med rabies (i eller utenfor EU-området) og eventuelt tilbakeførsel til Norge fra land i EU-området.

Arbeidsgruppen anbefaler forskjellige vaksinasjonsregimer for sykdommene kattepest, infeksjon med felint herpesvirus og calicivirus og infeksjon med klamydofila. Siden vaksinene mot disse sykdommene kun foreligger som polyvalente vaksiner, er det ikke mulig å tilby differensierte regimer. Dette medfører unødig bruk av enkeltkomponenter i vaksinene. Arbeidsgruppen er kritisk til at det kun foreligger kombinasjonsvaksiner på markedet og understreker behovet for monovalente vaksiner som gir mulighet til å skreddersy vaksinasjonsregimer i større grad.

### 10.1.1 Kattepest

Kattepest forårsakes av felint panleukopenivirus (FPLV) som er et parvovirus. Parvovirus er små, nakne DNA virus som replikerer i kjernen i aktivt delende celler. Kattepest har eksistert i vesentlig lengre tid enn parvovirusinfeksjon hos hund. FPLV ble tidligere regnet for å være identisk med minkenterittvirus, men genetisk sett kan de skilles. En eller begge av disse to regnes som kilde til hundens parvovirus-2. FPLV kan sannsynligvis smitte alle arter i katteslekten (*Felidae*), samt en del gnagere. Andre dyr ser ut til å være resistente. Virus har global utbredelse.

Virus skilles først og fremst ut med avføringen, men forekommer både i spytt og urin i den akutte fasen av sykdommen. Smitteveien er fekal-oral og for øvrig gjennom virusholdige kroppsvæsker. Virus kan forurense omgivelsene, klær og skotøy, og gjør indirekte kontakt til

en aktuell smittemåte. Dette gir også mulighet for at også ”innekatter” kan bli smittet. Parvovirus er meget stabile og kan overleve i årevis i miljøet.

Kattepest er først og fremst en sykdom som rammer katter under et år. Katter i alle aldre kan bli smittet, men symptomene er som regel mildere hos eldre dyr. Det er angitt at virus kan skilles ut opptil seks uker etter gjennomgått infeksjon. Symptomfrie smittebærere forekommer. Forekomsten av kattepest i Norge er ukjent, men utbrudd opptrer av og til og er sannsynligvis vanligst i områder med lav vaksinasjonsdekning og i miljøer med stort antall katter. Villkattpopulasjonen utgjør et viktig smittereservoar.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon gir beskyttelse både mot infeksjon og klinisk sykdom. Det er god sammenheng mellom virusnøytraliserende antistoffer i serum og beskyttelse mot kattepest. De fleste studiene av varighet av beskyttelse er basert på måling av antistofftiter mot kattepestvirus. I en belastningsstudie ble 14-20 uker gamle kattunger vaksinert med en inaktivert vaksine og smittet 24 måneder etterpå (78). Alle var beskyttet. Scott og Geissinger (79) påviste høye antistofftiter i serum fra to grupper av katter fem og seks år etter at de som unger ble vaksinert med en inaktivert vaksine. Ved belastning 7.5 år etter grunnvaksinasjon var alle kattene beskyttet (80). I en oversiktsartikkel om varighet av beskyttelse konkluderer Coyne et al. med at katter vaksinert med levende eller inaktiverede vaksiner opprettholder beskyttende antistofftiter i lange perioder (14).

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Kattepestvaksinen er en kjernevaksine og anbefales til alle kattunger. Vaksiner med markedsføringstillatelse i Norge mot parvovirusinfeksjon finnes kun i polyvalente vaksiner (Tabell 2a). Vaksinene er inaktivert. Grunnvaksinasjon foretas ved 12 ukers alder, og da er en dose tilstrekkelig. Ved særlig høyt smittepress kan kattunger vaksineres allerede fra seks ukers alder, men da er det nødvendig med to doser. ”Innekatter” har en meget liten risiko for å bli smittet, og bør kun grunnvaksineres. I preparatomtalen av vaksinene som markedsføres i Norge, anbefales årlig revaksinasjon. Opplysninger som ligger til grunn for varigheten av beskyttelse går ikke fram av preparatomtalen. Flere publiserte studier tyder på at vaksinasjon gir beskyttelse som varer betydelig lenger enn et år. Revaksinasjon anbefales derfor ved et års alder og deretter med 3 års intervall. Dette er i samsvar med anbefalinger fra en amerikansk arbeidsgruppe (61). Den svenske arbeidsgruppen konkluderer med at revaksinasjonintervallet kan forlenges til ”minst tva-tre år utan risk för katten” (1).

#### 10.1.2 Infeksjon med felint calicivirus

Felint calicivirus (FCV) forårsaker en akutt infeksjon i øvre luftveier, men er også satt i sammenheng med betennelse i munnhule og andre tilstander som blant annet abort. FCV og kattens herpesvirus angis å være hovedårsaker til ”katteinfluensa”. FCV tilhører genus *Vesivirus* i familien *Caliciviridae*. Calicivirus er små, nakne, RNA virus med cytoplasmatisk replikering. Det er mange antigene varianter innen FCV, men de er blitt betraktet som varianter av en enkelt serotype. Forekomst av nye antigene varianter har vært koblet til persistente bærertilstander, og slike katter kan utgjøre et viktig virus reservoar i tillegg til villkattpopulasjonen. Virus er utbredt i hele verden.

FCV kan holde seg infektivt i miljøet i 8-10 dager. Virus skilles først og fremst ut fra øvre luftveier og munnhule, og den vanligste smittemåten er ved direkte kontakt med infiserte dyr

og sekret fra disse. Forekomsten av FCV infeksjon i Norge er ukjent, men ”katteinfluensa” er godt kjent blant smådyrpraktikere, og utbrudd ses især i miljøer med mange kattunger. I en engelsk studie av friske huskatter var FCV vanligere enn herpesvirus (81).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon med inaktivert virus reduserer de kliniske symptomene, men ser ikke ut til å forhindre infeksjon eller virusutskillelse (82). Hos vaksinerte dyr kan infeksjonen ytre seg med milde symptomer fra øvre luftveier. Vaksinasjon stimulerer dannelse av serumnøytraliserende antistoffer, og det er en viss sammenheng mellom nivået av antistoffer og beskyttelse. I en tysk studie ble det påvist serumnøytraliserende antistoffer opptil 18 måneder etter vaksinasjon med en inaktivert polyvalent vaksine (83). Scott og Geissinger påviste virusnøytraliserende antistoffer hos ti av 14 vaksinerte katter fire år etter vaksinasjon med en inaktivert polyvalent vaksine, hos åtte av 13 katter etter fem år og hos en av åtte katter etter seks år (79). Allerede 3 uker etter vaksinasjon oppnådde kattene en relativ beskyttelse på 85 %. Ved belastning 7,5 år etter grunnvaksinasjon var 63 % av kattene fortsatt delvis beskyttet (80). Coyne et al. konkluderer i oversiktsartikkelen sin med at katter vaksinert mot calicivirusinfeksjon opprettholder beskyttende antistofftiter i lange perioder (14). Men ettersom tiden fra vaksinasjon øker, avtar andelen av katter med adekvat nivå av serumnøytraliserende antistoffer.

Til tross for utbredt vaksinasjon i England, er det rapportert klinisk infeksjon relativt ofte, og dette tas som et tegn på at vaksinene ikke gir tilfredsstillende beskyttelse mot de ulike variantene av virus som sirkulerer i populasjonen. I en engelsk studie av friske utstillingskatter, var cirka 25 % virusutskillere (84). Vaksinerte katter kan i noen tilfeller utvikle persistent infeksjon og dermed spille en viktig rolle når det gjelder å opprettholde en høy prevalens av calicivirus i kattepopulasjonen. I andre land er det registrert vaksiner med attenuert levende agens, og for disse er det holdepunkter for at vaksinevirus kan persistere i kattepopulasjonen og i noen tilfeller føre til klinisk sykdom (85).

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Calicivirusvaksine er en kjernevaksine og anbefales til alle kattunger. I Norge finnes vaksiner mot calicivirusinfeksjon kun i polyvalente vaksiner (Tabell 2a). Vaksinene er inaktivert. Grunnvaksinasjon foretas med to doser med cirka tre ukers intervall, og den første dosen gis ved 12 ukers alder. Ved særlig høyt smittepress kan kattunger vaksineres allerede fra seks ukers alder. I preparatomtalen av vaksinene som markedsføres i Norge, anbefales årlig revaksinasjon. Opplysninger som ligger til grunn for varigheten av beskyttelse går ikke fram av preparatomtalen. Publiserte studier tyder imidlertid på at vaksinasjon gir en beskyttelse som varer lenger enn et år, men disse anses ikke tilstrekkelige for å endre anbefalingene fra vaksineprodusenten. Den svenske arbeidsgruppen har kommet til samme konklusjon (1), mens arbeidsgruppen i USA anbefaler 3 års intervaller mellom hver revaksinasjon (61).

#### 10.1.3 Infeksjon med felint herpesvirus

Felint herpesvirus 1 (FHV1) kan forårsake rhinotracheitt og er, sammen med calicivirus, ansett som viktige agens ved ”katteinfluensa”. Virus kan dessuten isoleres i forbindelse med keratokonjunktivitt og av og til som årsak til abort. Herpesvirus er relativt store DNA virus med kappe. De replikerer i cellekjernen hvor sammensetning av viruspartikler skjer. Produksjon av infeksjøs virus fører til destruksjon av infiserte celler. Herpesvirus gir latens

etter infeksjon, og dette skjer i nerveganglier for FHV1. Reservoaret for virus kan altså være latent infiserte dyr.

Utenfor vertedyret kan FHV1 holde seg infektivt under et døgn. Virus skilles først og fremst ut fra øvre luftveier. Aerosolsmitte er den vanligste smittemåten og dessuten ved kontakt med spytt og sekret fra nese og øye. Katter med spesifikke antistoffer (maternelle eller etter vaksinasjon) kan smittes og bli symptomfrie smittebærere. Katter i alle aldre kan bli infisert, og de fleste blir latente smittebærere etter gjennomgått infeksjon. Latent virus kan aktiveres av stressituasjoner. FHV1 infeksjon regnes for å være vanlig hos katter, og især der mange dyr holder til i samme kattehold og i -pensjonater, men kartlegging har ikke vært gjennomført i Norge.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon gir bare delvis beskyttelse, men symptomene er som regel mildere i forhold til de en ser hos uvaksinerte katter. Vaksinasjon av smittebærere eliminerer ikke virus. For herpesvirusinfeksjoner generelt er den cellulære immunresponsen av større betydning enn den humorale for beskyttelse mot infeksjon og sykdom. Det er således liten sammenheng mellom nivået av spesifikke antistoffer i serum og beskyttelse. I en tysk studie ble katter vaksinert med en inaktivert vaksine, og spesifikke serumantistoffer ble påvist 18 måneder etter vaksinasjon (83). I en annen studie ble lave titere av slike antistoffer påvist hos et flertall av vaksinerte katter som ble undersøkt henholdsvis 4, 5 og 6 år etter vaksinasjon (80). Ved belastning 7.5 år etter grunnvaksinasjon var cirka 50 % av kattene beskyttet (79). Coyne et al. konkluderer i oversiktsartikkelen sin med at katter vaksinert mot herpesvirusinfeksjon opprettholder lave antistofftiter i lange perioder (14). Men ettersom tiden fra vaksinasjon øker, avtar andelen av katter med påvisbart titer. Betydningen av disse resultatene for beskyttelse er uklar.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Herpesvirus vaksine er en kjernevaksine som anbefales til alle kattunger. Vaksiner mot FHV1 infeksjon finnes kun i polyvalente vaksiner i Norge (Tabell 2a). Vaksinene er inaktivert. Grunnvaksinasjon foretas med to doser med cirka tre ukers intervall. Den første dosen kan gis ved 12 ukers alder. Ved særlig høyt smittepress kan seks ukers gamle kattunger vaksineres. I preparatomtalen av vaksinen som markedsføres i Norge anbefales årlig revaksinasjon. Opplysninger som ligger til grunn for varigheten av beskyttelse går ikke fram av preparatomtalen. Publiserte studier tyder på at serumantistoffer persisterer betydelig lenger enn et år, men disse studiene anses ikke tilstrekkelige for å endre anbefalingene fra vaksineprodusenten. Den svenske arbeidsgruppen har kommet til samme konklusjon (1), mens arbeidsgruppen fra USA anbefaler 3 års intervaller mellom hver revaksinasjon (61).

#### 10.1.4 Klamydofilainfeksjon

*Chlamydomphila felis* (tidligere *Chlamydia psittaci* var *felis*) er en intracellulær bakterie som forårsaker konjunktivitt, men den er også isolert i forbindelse med rhinitt og luftveisinfeksjoner. Det forekommer forskjellige stammer av *C. felis* med varierende patogenitet. Bakterier som frigjøres fra cellen og skilles ut, omdannes til elementærlegemer. Disse kan til en viss grad tåle miljøpåkjenninger og overleve utenfor verten noen dager med infektiviteten i behold.

Klamydofilabakteriene skilles først og fremst ut med øyesekret og smitter ved direkte kontakt. Infeksjonen er vanligst hos kattunger og kan forekomme de første 6-12 leveukene. Voksne katter får som regel mildere symptomer, men disse kan også være friske smittebærere og utgjøre et smittereservoar. Rasekatter ser ut til å være mer utsatt for infeksjon med *C. felis*, dessuten forekommer infeksjonen oftere i kattehold med mange dyr og stor kontaktflate med fremmede katter.

I en norsk studie ble materiale fra konjunktiva av friske og syke katter undersøkt med en kommersiell test for klamydofila-antigen. I gruppen av katter med konjunktivitt ble klamydofila-antigen påvist hos 7 av 32 katter, mens 1 av 34 dyr var positive i den friske gruppen (86). I en engelsk seroepidemiologisk studie av 252 friske katter i alderen 12 uker til 17 år, ble antistoffer påvist hos 23 dyr (9,1 %) (87). Klamydofilainfeksjon regnes for å være en vanlig årsak til konjunktivitt blant katter i England.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon gir bare delvis beskyttelse. Vaksinerte katter får et mildere forløp dersom de smittes med bakterien, og de kan fortsatt være smittebærere og utgjør således et reservoar. Det er ingen sammenheng mellom nivået av antistoffer i serum og beskyttelse.

Slimhinneimmunitet og cellulært immunsvaer antas å være av størst betydning for beskyttelse. Immuniteten etter naturlig infeksjon ser ut til å være kortvarig. I en studie ble ti kattunger vaksinert og holdt i isolasjon i 12 måneder til belastning. To av disse utviklet alvorlige symptomer på konjunktivitt (88). Coyne et al. konkluderer i oversiktsartikkelen sin med at vaksinasjon mot klamydofilainfeksjon stimulerer kortvarig og ufullstendig beskyttelse (14).

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Vaksinen anbefales som tilleggsvaksine og ikke til rutinevaksinasjon av kattunger. Vaksinasjon mot denne sykdommen bør forbeholdes kattehold med mange katter hvor det har vært tilbakevendende kliniske symptomer. I Norge markedsføres en polyvalent vaksine mot infeksjon med *C. felis*, der bakterieantigenet finnes i kombinasjon med flere virusantigener (Tabell 2a). Bakteriene er inaktivert. Anbefalt vaksinasjonsregime følger anbefalingen fra vaksineprodusenten. Grunnvaksinasjon gis med to doser med cirka tre ukers intervall. Den første dosen kan gis ved 12 ukers alder (ved særlig høyt smittepress kan seks uker gamle kattunger vaksineres). Årlig revaksinasjon anbefales. Resultater fra varighetsstudier er imidlertid ikke gitt av vaksineprodusenten. Arbeidsgruppene i USA og Sverige anbefaler tilsvarende vaksinasjonsregimer (1,61).

#### 10.1.5 Infeksjon med felint coronavirus

Felint coronavirus (FCoV) er en fellesbetegnelse for felint enterisk coronavirus (FECV) og felint infeksjøs peritonitt virus (FIPV). Coronavirus er middels store kappevirus som har RNA med cytoplasmatisk replikering. Kappen erverves i endoplasmatisk retikulum. FECV replikerer i tarmceller og kan gi mild enteritt hos unge katter. FECV infeksjon er vanlig hos katter og gir oftest ikke kliniske symptomer. FIPV replikerer blant annet i makrofager og er årsaken til felin infeksjøs peritonitt (FIP). Patogenesen ved FIP er kompleks og ikke fullstendig klarlagt. Gjeldende hypotese går ut på at FIPV oppstår etter en mutasjon av FECV. Mutasjonen av FECV til FIPV foregår vanligvis i den enkelte katt. Det er infeksjonen og den påfølgende immunresponsen som fører til de kliniske ytringsformene ved FIP. FIPV smitter sjelden mellom katter.

De fleste kattene som blir infisert med FECV, forblir friske og kvitter seg med infeksjonen, men reinfeksjon forekommer. Enkelte katter blir persistent infisert med FECV, og disse blir kroniske utskillere (89). FECV skilles ut med feces og spres primært fekal-oralt. Virus kan holde seg infeksiosøst i 3-7 uker i miljøet. Unge katter og katter som er i omgivelser med mange kronisk infiserte dyr, er i risikogruppen for utvikling av FIP (90).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksineprodusenten for den eneste vaksinen som er på markedet angir at "tilfredsstillende effekt av vaksinasjon kun er vist for katter som var seronegative med hensyn til FCoV på vaksinasjonstidspunktet." Det er ingen sammenheng mellom serumantistoffer og beskyttelse, og betydningen av cellulær immunitet er heller ikke godt dokumentert. Det foreligger usikkerhet med hensyn til hvor lang tid etter grunnimmunisering dyrene er beskyttet, og varighet av immuniteten er kun dokumentert for seks måneder. I en mulitsenterstudie ble grunnvaksinerte kattunger belastet 3-4 uker etter den siste vaksinedosen og observert i to måneder. Den beskyttende effekten varierte fra 50-75% (91,92) og til nærmest upåviselig i et forsøk hvor det ble brukt en annen virusbelastningsstamme enn den som vaksinen ble utviklet fra (93). I en feltstudie ble vaksinerte og uvaksinerte katter observert i 12 måneder (94). Fire av 201 vaksinerte katter utviklet FIP, mens 14 av 219 kontrolldyr utviklet symptomer på FIP i observasjonsperioden. Det var signifikant forskjell når det gjaldt sannsynligheten for utvikling av symptomer på FIP mellom de to gruppene.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Vaksinen anbefales som tilleggsvaksine og kun til bruk i de tilfellene hvor katter fra et usmittet miljø skal flyttes til kattehold hvor smitten forekommer. En monovalent vaksine med attenuert virus for intranasal applisering blir markedsført i Norge (Tabell 2a). Anbefalt vaksinasjonsregime følger vaksineprodusentens anbefalinger. Vaksinen skal gis til katter som er over 16 uker gamle. Grunnimmunisering består av to doser med 3 ukers intervall, og dette kan gi en viss beskyttelse som inntreffer fra to uker etter siste dose. Årlig revaksinasjon anbefales, men vaksineprodusenten understreker at studier som viser effekt med et slikt regime er ufullstendige. Det er ikke indikasjon for å vaksinere kattunger fra kattehold der FECV forekommer, siden de høyst sannsynlig vil være infiserte på tidspunkt for vaksinasjon. Anbefalingene er i samsvar med utredningene fra Sverige og USA (1,61).

#### 10.1.5 Rabies

Rabiesvirus tilhører genus *Lyssavirus* i familien *Rhabdoviridae* og forårsaker rabies hos dyr. Virus har en relativt enkel oppbygning med prosjektilformede, kappeklede partikler, og det har enkeltrådet RNA. Det er kun 5 ulike proteiner i viruspartikkelen, hvorav to er viktige i beskrivelsen av virusisolater: 1) G-proteinet som penetrerer kappen og utgjør en stor del av overflaten til viruset (G for glykoprotein) og 2) N-proteinet som pakker inn virusets RNA-genom (N for nukleoprotein). Antistoffene mot glykoproteinene er virusnøytraliserende og av betydning når det gjelder beskyttende immunitet.

Virus skilles ut i spytt og overføres til andre dyr ved bitt. Om lag 80 % av smittede katter skiller ut virus i spytt. Mange forhold er av betydning om infeksjonen skal etablere seg, blant annet virusstamme, mengde virus, bittsted og alder. Sammenlignet med hund, kreves det en lavere virusdose for at katter skal bli smittet. Eksperimentelle studier tyder på at katter har en



viss aldersresistens mot infeksjon, idet katter eldre enn 18 måneder er vanskeligere å infisere enn katter yngre enn seks måneder.

Norge er fri for rabies. På Svalbard blir rabies påvist fra tid til annen, siste gang fra en polarrev i 2002. I 1994 ble det vedtatt at hunder og katter kan innføres fra eller tilbakeføres til Norge etter opphold i rabiesinfiserte land tilsluttet EU dersom kravene i regelverket fra Landbruksdepartementet tilfredsstilles (95).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon beskytter mot infeksjon og sykdom. Det er god korrelasjon mellom titer av virusnøytraliserende antistoffer i serum og beskyttelse. Verdens helseorganisasjon har således fastsatt en grense på 0,5 internasjonale enheter/ml som terskelverdi for beskyttende antistofftiter i serum hos menneske, og det samme er angitt for katt og hund. I en studie ble to grupper katter holdt isolert i 44 måneder etter vaksinasjon med henholdsvis en inaktivert adjuvansholdig vaksine en gang og en ikke-adjuvansholdig vaksine to ganger med 4 ukers intervall (96). Alle kattene overlevde belastning med virulent rabiesvirus, mens 19 av 20 ikke-vaksinerte katter døde. I en annen studie ble kattunger vaksinert med en inaktivert adjuvansholdig vaksine en gang og deretter ved et års alder (97) Alle var beskyttet ved belastning 24 måneder etter siste vaksinasjon. Coyne et al. konkluderer i oversiktsartikkelen sin med at vaksinasjon av katter mot rabies stimulerer langvarig beskyttende immunitet (14).

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Rabiesvaksinen er en tilleggsvaksine. Den skal kun brukes til dyr som reiser til land der rabies forekommer og som eventuelt skal tilbakeføres. Det vises til [www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no) om regelverket. En monovalent adjuvansholdig vaksine med inaktivert rabiesvirus brukes til vaksinasjon av katt i Norge. Ved innførsel fra eller tilbakeførsel etter reise fra rabiessmittede land i EU/EØS-området, gjelder følgende:

Det er bare tillatt å bruke vaksiner som inneholder inaktivert rabiesvirus. Katter skal være minimum 12 måneder ved første gangs vaksinasjon. I følge vaksineprodusentens anbefalinger er det tilstrekkelig med en dose. Blodprøve for måling av antistofftiter skal tas tidligst 4 måneder etter siste vaksinasjon og analyseres ved et godkjent laboratorium (liste foreligger på Mattilsynets nettsted). Det kreves et antistofftiter på minimum 0,5 IE/ml. Dessuten kreves årlig revaksinasjon, men ikke ny antistoffanalyse dersom kattens antistofftiter var tilfredsstillende etter en tidligere vaksinasjon og årlige revaksinasjonsintervaller er opprettholdt.

Vaksineprodusentene anbefaler første revaksinasjon et år etter grunnvaksinasjon og angir at beskyttelsen varer i tre år. Revaksinasjon tredje hvert år er derfor tilstrekkelig. Myndighetenes krav om årlig revaksinasjon fører derfor til hyppigere vaksinasjoner enn nødvendig. Arbeidsgruppen ønsker en revurdering av revaksinasjonsintervallene for rabiesvaksinen slik at de er i samsvar med dagens kunnskap på området. Den amerikanske arbeidsgruppen konkluderer tilsvarende (61), mens den svenske rapporten ikke har drøftet rabiesvaksinasjon (1).

#### 10.1.7 Bordetellainfeksjon

*Bordetella bronchiseptica* er en liten Gram negativ stavbakterie som er isolert fra katter med øvre luftveisinfeksjon. Årsaksforholdene er komplekse når det gjelder infeksjon i øvre

luftveier hos katt, idet mange agens kan spille en rolle. *B. bronchiseptica* kan isoleres fra friske katter som utgjør et smittereservoar. Ved naturlig infeksjon får kattunger et mer alvorlig sykdomsforløp enn eldre katter (98,99). Aerosolsmitte er vanligst, og bakteriene spres ved hoste og nysing. Bakterien kan overleve i miljøet i flere dager dersom forholdene er gunstige.

Forekomsten av infeksjon med *B. bronchiseptica* er ikke kjent i Norge. I en svensk pilotstudie ble det påvist antistoffer mot bakterien hos halvparten av kattene, men det var ikke mulig å avdekke forskjeller mellom klinisk friske og syke dyr (1). Betydningen av denne bakterien i forhold til andre infeksjøs agens som er aktuelle ved infeksjon i øvre luftveier, er uklar.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon beskytter ikke mot infeksjon, men reduserer alvorlighetsgraden av symptomene. Det er liten sammenheng mellom serumantistoffer og beskyttelse. Vaksinen antas å stimulere både lokal immunitet og et cellulært immunsvare. I et forsøk ble grupper av kattunger vaksinert en gang i alderen fire til åtte uker (100). Belastning med en patogen stamme av *B. bronchiseptica* ble utført i de ulike gruppene etter tre døgn, tre uker, seks måneder og 12 måneder. Samlet sett var det en betydelig reduksjon av symptomene i de vaksinerte gruppene sammenlignet med kontrollgruppene. Vaksinerte dyr kunne vise svakt serøst neseflod og sporadisk hoste eller nysing. Tilstedeværelse av maternale antistoffer så ikke ut til å interferere med immunresponsen. For kattungene som ble belastet allerede tre døgn etter vaksinasjon, beror beskyttelsen høyst sannsynlig på en uspesifikk immunreaksjon, idet et spesifikt immunsvare normalt tar lenger tid for å utvikles. Vaksineprodusenten oppgir at vaksinerte dyr kan spre vaksinstammen av *B. bronchiseptica* i seks uker etter vaksinasjon, og intermitterende spredning kan forekomme i minst ett år. Varighetsstudier som går ut over et år er ikke gjennomført.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Vaksinen mot bordetellainfeksjon er en tilleggsvaksine og anbefales i første rekke til katter som er i kattehold med mange dyr eller som skal omplasseres til slike og hvor det er et tilbakevendende problem med øvre luftveisinfeksjon der *B. bronchiseptica* er påvist. I Norge markedsføres en monovalent vaksine med en levende attenuert stamme av *B. bronchiseptica* for intranasal applisering (Tabell 2a). Anbefalt vaksinasjonsregime følger anbefalingen fra vaksineprodusenten. En dose gis intranasalt til kattunger før ventet smitteeksponering, og den kan gis allerede fra fire ukers alder.

Vaksineprodusenten har ikke lagt fram resultater som viser beskyttelse utover et år. Inntil det foreligger flere opplysninger om varigheten av immunitet, anbefales årlig revaksinasjon som er i samsvar med anbefalinger fra arbeidsgruppen i Sverige (1). Den amerikanske gruppen vurderte ikke denne vaksinen (61).

#### 10.1.8 Ringorm

Ringorm forårsakes av en gruppe muggsopper som kalles dermatofytter, og *Microsporum canis* er den vanligste soppen som forekommer hos katt og hund (101). Ringorm er en zoonose. Dermatofytter formerer seg i dødt keratinisert vev i epidermis og i hår, og det dannes hyfer og arthrokonidier (sporer) som avstøtes til omgivelsene. Sporene er relativt motstandsdyktige mot ulike miljøpåkjenninger, og arthrokonidier av *M. canis* kan holde seg infektive i minst 18 måneder ved romtemperatur (102). Ringorm smitter både ved direkte og indirekte kontakt. Katter og hunder kan være symptomfrie smittebærere. I forbindelse med en

katteutstilling i England ble *M. canis* påvist hos 35 % av klinisk friske dyr (102). For øvrig spiller bestanden av hjemløse katter en stor rolle som smittereservoar for huskattene.

Forekomsten av ringorm hos katt og hund i Norge er ikke kjent. I et prøvemateriale fra mistenkte ringormkasus undersøkt ved Veterinærinstituttet, ble dermatofytter påvist i 5 % av 780 innsendte prøver fra hund og 31 % av 279 prøver fra katt (103). Dette og enkelte andre forhold kan tyde på at det er en viss overdiagnostisering av klinisk ringorm. I sør- og øst-europeiske land har det vært en sterk økning i forekomsten av ringorm hos katt og hund (104).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Flere studier har vist at inaktiverede vaksiner mot *M. canis* infeksjon hos katt ikke gir tilfredsstillende beskyttelse mot klinisk ringorm (105,106). Det foreligger relativt få publikasjoner når det gjelder markedsførte *M. canis* vaksiner. Derfor omtales kort noen erfaringer ved vaksinasjon av storfe mot ringorm forårsaket av *Trichophyton verrucosum*, siden det er mange likhetstrekk mellom dermatofyttinfeksjoner når det gjelder patogenese og immunrespons. Norge har vært et foregangsland i den vestlige verden når det gjelder vaksinasjon mot ringorm hos storfe (107). Vaksinen som har blitt brukt inneholder en levende attenuert stamme av *T. verrucosum*. Vaksinen stimulerer en cellulær immunrespons som er nødvendig for å beskytte mot infeksjon (108). Vaksinen gir langvarig beskyttelse, og revaksinasjon er ikke nødvendig. I en sammenlignende eksperimentell studie med en inaktivert og en levende vaksine var infeksjonsforløpet til kalvene som ble vaksinert med den inaktiverede vaksinen, nærmest identisk med det en registrerte hos uvaksinerte kontrolldyr (109). Det antas at den inaktiverede vaksinen ikke stimulerte en cellulær immunrespons.

Når det gjelder varighet av immunitet for den inaktiverede vaksinen som markedsføres mot ringorm hos hund og katt (og hest) i Norge, anbefales det i preparatomtalen revaksinasjon hver niende måned og med to doser som er svært uvanlig.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Ringormvaksinen er en tilleggsvaksine. I Norge markedsføres en inaktivert polyvalent vaksine som inneholder mange dermatofyttarter som forekommer hos hund, katt, hest, storfe og gnagere (Tabell 2a). Arbeidsgruppen er avventende med å gå ut med klare anbefalinger om bruk av vaksinen, men det kan være aktuelt å benytte den i katterier og kenneler med meget stort smittepress og mange unge individer. Vaksinasjonsregime må følge anbefalingene i preparatomtalen, idet arbeidsgruppen ikke kan uttale seg på annet grunnlag. Basert på undersøkelser ved Veterinærinstituttet og dessuten manglende publikasjoner i internasjonale vitenskapelige tidsskrifter om den aktuelle vaksinen, er arbeidsgruppen spørrende til anbefalingene som gis og dessuten til vaksinens beskyttende effekt. I preparatomtalen angis det for øvrig at vaksinen ikke må gis til drektige og lakterende dyr, og det anbefales at ingen andre vaksiner blir gitt i et tidsrom på to uker før og etter vaksinasjon.

## 10.2 Hund

Kjernevaksinene til hund omfatter vaksiner mot parvovirusinfeksjon, valpesyke og smittsom hepatitt. Parainfluenzavaksinen er en tilleggsvaksine som kan brukes til hunder med særlig risiko for smitteeksponering. Rabies- og leptospirosevaksinene er også tilleggsvaksiner som kreves ved reiser til og tilbakekomst fra land i EU/EØS området.

Når det gjelder kjernevaksinene, anbefales et differensiert opplegg for revaksinasjon der hundene grupperes etter risiko for smitteeksponering og –press. For hunder som har bred kontaktflate med andre hunder i kenneler, deltagelse i konkurranser og utstillinger, opphold i hundepensjonater og reiser til EU-land, anbefales revaksinasjon annethvert år. For den typiske familiehunden som løper mindre risiko for smitteeksponering og lever i omgivelser med lavt smittepress, anbefales revaksinasjon tredje hvert år.

### *10.2.1 Parvovirusinfeksjon*

Parvovirusinfeksjon gir vanligvis en profus hemorrhagisk diare med akutt til perakutt forløp. Hos hund er det to kjente parvovirus, canint parvovirus type 1 (CPV1) og type 2 (CPV2). CPV1 regnes som tilnærmet apatogen, mens CPV2 er det man i dagligtale kaller hundens parvovirus. CPV2 dukket opp i 1978 som etiologisk agens for en ny sykdom hos hund. Nye antigene varianter (biotyper) kalt CPV2a og CPV2b, ble utbredt i henholdsvis 1979 til 1980 og 1984. Nå regner man med at den originale CPV2 har forsvunnet fra hundepopulasjonen og har blitt erstattet med CPV2a og CPV2b. Det nære genetiske og antigene slektskapet til kattepestvirus og minkenterittvirus indikerer at CPV2 oppsto som en genetisk mutant av en av disse enten i sine respektive vertsarter eller en mottagelig viltlevende dyreart. CPV2a skiller seg fra den opprinnelige antigene typen (CPV2) i 3 regioner i genet for kapsidproteinet VP2. Enkelte undersøkelser tyder på at i deler av Europa (England, Italia) er CPV2a dominerende type, mens i USA er CPV2b den vanligste.

Store mengder virus skilles ut med avføringen og kan vare opptil ti dager etter infeksjon. Smitteveien er fekal-oral. Virus kan overleve i lang tid i omgivelsene med infektiviteten i behold. Indirekte kontaktsmitte er derfor vanlig.

Parvovirusinfeksjon er først og fremst en sykdom som rammer hunder under et år, men dyr i alle aldre kan bli syke. Hos voksne hunder kan infeksjonen forløpe subklinisk. Parvovirus er sannsynligvis vidt utbredt i hundepopulasjonen her i landet, men kartleggingsstudier over forekomsten er ikke foretatt. Utbrudd opptrer av og til og er vanligst i hundehold med lav vaksinasjonsdekning og hvor forholdene ligger til rette for at et høyt smittepress kan bygge seg opp.

### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Både vaksiner med levende og med inaktivert virus stimulerer en humoral immunrespons som beskytter hunder mot klinisk sykdom. Det er god sammenheng mellom nivået av virusnøytraliserende antistoffer i serum og beskyttelse. I varighetsstudier er det derfor benyttet både belastning med virulent parvovirus og måling av antistoffnivå i serum. I et belastningsforsøk etter vaksinasjon med inaktivert vaksine var valper beskyttet 12 og 16 måneder etter vaksinasjon (110,111). Carmichael et al. viste at valper vaksinert med en levende vaksine var beskyttet ved belastning og hadde tilfredsstillende titernivåer av antistoffer mot parvovirus 12 og 24 måneder etter vaksinasjon (112). For levende vaksiner er det vist at serumnøytraliserende antistoffer kan persistere i opptil seks år, og dette tyder på betydelig lengre varighet av beskyttelse enn to år (113,114). I en oversiktsartikkel om varighet av beskyttelse konkluderer Coyne et al. med at hunder vaksinert mot parvovirusinfeksjon opprettholder beskyttende immunitet i flere år, men kortere enn ved rabies og valpesyke der enkelte studier viser en varighet på opptil fire år (13).

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Parvovirusvaksinen er en kjernevaksine som anbefales til alle hunder. I Norge har det blitt markedsført vaksiner både med inaktivert parvovirus og levende attenuert virus (Tabell 2b). Ved førstegangsvaksinasjon av valper 12 uker eller eldre, gis kun en dose med levende vaksine, mens bruk av inaktivert vaksine skjer med to doser med 3-4 ukers intervall. I de tilfellene hvor det foreligger økt smittepress og usikkerhet om valpen er beskyttet av maternale antistoffer fram til 12 ukers alder, anbefales vaksinasjon første gang ved 8-9 ukers alder, dvs før omsetting. Grunnvaksinasjon består da av to doser for både levende vaksiner og inaktiverte vaksiner. Den andre dosen gis ved 12 ukers alder. Første revaksinasjon foretas ved et års alder. Deretter anbefales årlig revaksinasjon dersom inaktivert vaksine brukes. For levende vaksiner anbefales 3-årig intervall for hunder i lavrisikogruppen og 2-årig intervall for hunder i den andre gruppen.

Preparatomtalene for vaksinene som blir markedsført i Norge angir årlige intervaller for inaktiverte vaksiner og to årlige intervaller for levende vaksiner. Den svenske arbeidsgruppen anbefaler 2-3-årig revaksinasjonsintervall (1), mens den amerikanske arbeidsgruppen mener det er grunnlag for å anbefale 3-årige intervaller uavhengig av om virus i vaksinen er inaktivert eller levende (39).

Valper beskyttes de første leveukene av maternale antistoffer. For å sikre et høyt nivå, anbefales vaksinasjon av tisper helst før parring. Dette kan innebære en viss tidsforskyvning i forhold til det pågående vaksinasjonsprogrammet for tisper, men fremskyndelse eventuelt forsinkelse på noen måneder har liten betydning i denne sammenhengen.

#### 10.2.2 Valpesyke

Valpesyke forårsakes av valpesykevirus (Canine distemper virus, CDV) som hører til genus *Morbillivirus* i familien *Paramyxoviridae*. Valpesyke er en B-sykdom etter Husdyrloven og er dermed rapporteringspliktig. CDV er et RNA virus med replikering i cytoplasma. Virus frigjøres fra cellen ved knoppsskyting fra plasmamembranen. Paramyxovirus har en relativt lav frekvens av genetisk reassortering/rekombinasjon sammenliknet med enkelte andre RNA virusfamilier. Valpesykevirus er nært beslektet med kvegpestvirus, meslingevirus og morbillivirus hos sjøpattedyr. CDV eller svært liknende virus kan infisere og gi sykdom hos mange viltlevende arter og er blitt rapportert hos dyr i alle familier av terrestriske karnivore dyr. I Norge kan for eksempel rev, ilder og mink bli smittet.

Valpesyke er en svært smittsom og alvorlig ungdyrsykdom, men hunder i alle aldre kan smittes. Subkliniske infeksjoner eller infeksjoner med milde forløp er relativt vanlig. Virus skilles ut først og fremst fra luftveiene og overføres til andre hunder med dråpesmitte. Som mange kappeklede virus, er det svært ømfintlig for vanlige miljøbetingelser og holder seg infektivt 1-2 dager ved romtemperatur. Indirekte smitte spiller derfor liten rolle.

Valpesyke forekommer svært sjelden i Norge, og siden 1980 er det kun rapportert om et par enkelttilfeller som sannsynligvis ble forårsaket av vaksinevirus i immunsupprimerte individer (2). I Sverige opptrer også valpesyke sporadisk, og til sammen sju tilfeller er rapportert fra 1997-2003. Valpesykeepidemier har imidlertid forekommet i Danmark på 1980-tallet og

Finland på 1990-tallet og understreker betydningen av effektive vaksiner og god vaksinasjonsdekning (9,25).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon beskytter både mot infeksjon og sykdom (115). Det er god korrelasjon mellom nivå av serumnøytraliserende antistoffer og beskyttelse. To stammer av virus har blitt brukt i vaksinene på det norske markedet; Rockbornstammen og Onderstepoortstammen.

Rockbornstammen er minst attenuert av disse to og gir derfor en bedre immunrespons etter vaksinasjon enn Onderstepoortstammen. Samtidig er det viktig å være oppmerksom på at graden av attenuering også influerer på risikoen for å fremkalle sykdom især hos immunsupprimerte individer. I eksperimentelle forsøk har imidlertid vaksiner med begge virusstammene gitt tilfredsstillende beskyttelse. Allerede fem dager etter vaksinasjon med en dose er det etablert beskyttelse (116). I et belastningsforsøk gjennomført 30 måneder etter vaksinasjon, var alle hundene beskyttet (117). I en studie av hunder som ble innført til Island fra Sverige, hadde 22 av 30 hunder (73 %) tilfredsstillende titer etter 50 måneder (118).

Coyne et al konkluderer i sin oversiktsartikkel om varighet av beskyttelse, at beskyttende antistoffnivåer persisterer hos hunder fra to til seks år. Antall hunder som opprettholder nivået over det som anses beskyttende ser ut til å avta dess lenger tid det har gått siden siste vaksinasjon (13,119). Flere studier har vist at det er forskjell mellom vaksiner når det gjelder evne til å stimulere en tilfredsstillende immunrespons (120). Under valpesykeutbruddet i Finland 1994-1995 var flertallet av hundene vaksinert med en vaksine som i eksperimentelle studier viste seg å gi betydelig svakere immunrespons sammenlignet med andre vaksiner. Denne vaksinen hadde i tillegg en stor markedsandel. Vaksinedekningen ble anslått til 50 % på det meste, og den var ikke tilstrekkelig til å demme opp for smittespredning. Serologiske undersøkelser av prøver innsamlet fra friske hunder i løpet av utbruddet viste en gradvis sviktende populasjonsimmunitet. Den aktuelle vaksinen har aldri vært på markedet i Norge.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Valpesykevaksinen er en kjernevaksine, og alle hunder bør vaksineres mot denne sykdommen selv om den forekommer svært sjelden her i landet. Vaksinene på det norske markedet finnes bare som polyvalente vaksiner (Tabell 2b), og alle inneholder levende attenuerte stammer av virus (Onderstepoort stammen per 31.12.2003) som er nødvendig for å oppnå beskyttelse. Under dagens forhold anbefales grunnvaksinasjon ved 12 ukers alder, og dette består av en dose. Første revaksinasjon foretas ved et års alder. Deretter anbefales 3-årig intervall for hunder i lavrisikogruppen og 2-årig intervall for hunder i den andre gruppen.

Vaksineprodusentene anbefaler revaksinasjon annethvert år. Undersøkelser som går utover dette ser ikke ut til å være gjennomført. Flere studier har vist at beskyttelsen kan vare lenger enn to år. Den svenske arbeidsgruppen anbefaler 2-3-årig revaksinasjonsintervall (1), mens den amerikanske arbeidsgruppen mener det er grunnlag for å anbefale 3-årige intervaller (39).

#### 10.2.3 Adenovirusinfeksjon

Smittsom hepatitt (hepatitis contagiosa canis, HCC) er forårsaket av canint adenovirus type-1 (CAV-1). Det andre adenoviruset hos hund, CAV-2, er en spesifikk luftveispatogen, og regnes for å være viktig som årsak til kennelhoste. Det er et nært antigen slektskap mellom

CAV- 1 og CAV-2. Adenovirus er nakne DNA virus med karakteristiske "antenner" i hjørnene. De replikerer i kjernen og gir intranukleære inklusjonslegemer.

HCC ses vanligst hos unge hunder, og dødeligheten kan være høy. Persistent infiserte dyr med subklinisk infeksjon forekommer. Virus skiller ut med alle kroppsvæsker. Etter gjennomgått infeksjon kan virus lokaliseres til nyrene og bli utskilt med urin i flere måneder. CAV-1 er relativt stabilt utenfor vertedyret og kan holde seg infektivt i flere uker. Hunder smittes oftest ved direkte kontakt med infiserte dyr og med virusholdige kroppsvæsker gjennom munn og nese. Dyr kan også bli smittet ved indirekte kontakt med infisert materiale. Av aktuelle dyreslag i Norge foruten hund, kan rev bli smittet (smittsom encefalitt).

HCC opptrer sporadisk i Norge. Det finnes ikke sikre tall over forekomsten, men i perioden 2000-2003 ble sykdommen påvist hos tre hunder som ble obdusert ved Seksjon for patologi, Veterinærinstituttet (121). I Sverige har det siden 1997 blitt rapportert 0-6 tilfeller per år, totalt 17 tilfeller (1).

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksiner som inneholder levende attenuert CAV-2 stimulerer et immunsvare både mot CAV-1 og CAV-2, og det er korrelasjon mellom nivå av serumnøytraliserende antistoffer mot CAV-1 og beskyttelse mot HCC. Antistoffer kan påvises mot CAV-2 allerede 5-6 dager etter vaksinasjon, mens CAV-1 antistoffer kommer noe seinere (122). I en studie ble valper vaksinert en gang med en attenuert CAV-2 vaksine og belastet etter 12 måneder i isolasjon. Alle var beskyttet og hadde høye nivåer av serumnøytraliserende antistoffer (123). I en svensk feltstudie som omfattet hunder vaksinert med forskjellige vaksiner (attenuert eller inaktivert CAV-1 eller attenuert CAV-2 vaksine), hadde 65 % av hundene et beskyttende nivå av antistoffer 36 måneder etter vaksinasjon. Resultatene kunne imidlertid ikke sammenholdes med vaksinetypen (119). Coyne et al konkluderer i oversiktsartikkelen sin med at vaksinasjon mot HCC persisterer i minst 12 måneder (13). Det er få publiserte studier om varighet av beskyttelse, men resultatene tyder på betydelig lengre varighet enn et år.

Når det gjelder CAV-2 vaksinsens effekt mot kennelhoste, foreligger det ingen publiserte undersøkelser, men en viss effekt kan antagelig påregnes.

Tidligere ble levende attenuert CAV-1 brukt i vaksinene, men dette ble erstattet med CAV-2 på grunn av risikoen for utvikling av "blue eye" (immunkompleksreaksjon) og dessuten utskillelse av vaksinevirus i urin.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Vaksinen mot HCC er en kjernevaksine, og alle hunder bør vaksineres mot denne sykdommen selv om den forekommer sjelden og sporadisk her i landet. I Norge markedsføres nå kun vaksiner som inneholder levende attenuert CAV-2 i polyvalente vaksiner (Tabell 2b). Under dagens forhold anbefales vaksinasjon ved 12 ukers alder. Grunnvaksinasjon består av en dose. Første revaksinasjon foretas ved et års alder, deretter anbefales 3-årig intervall for hunder i lavrisikogruppen og 2-årig intervall for hunder i den andre gruppen.

Preparatomtalene av vaksinene angir 2-årige revaksinasjonsintervaller. Den svenske arbeidsgruppen anbefaler 2-3-årig intervall (1). Den amerikanske arbeidsgruppen mener det er grunnlag for å anbefale 3-årige intervaller (39).

#### 10.2.4 Parainfluenzavirusinfeksjon

Parainfluenzavirus hos hund er en av årsakene til infeksiøs tracheobronkitt (kennelhoste). Canint parainfluenzavirus-2, CPiV-2 tilhører genus *Respirovirus* i familien *Paramyxoviridae* og er kappekledd.

Virus skilles ut fra luftveiene ved hoste især den første uken etter infeksjon, og smitten overføres aerogent mellom dyr ved direkte kontakt. CPiV-2 overlever kun kort tid i miljøet, og indirekte kontakt spiller liten rolle for smitteoverføring.

I Norge er det beskrevet et relativt omfattende utbrudd av kennelhoste der parainfluenzavirus ble ansett som hovedårsaken (124). Samtidig infeksjon med *Bordetella bronchiseptica* var ikke vanlig. Slike utbrudd oppstår fra tid til annen, og større ansamlinger av hunder legger forholdene til rette for effektiv smittespredning. I Sverige ble det gjennomført en seroepidemiologisk undersøkelse av friske uvaksinerte hunder for å kartlegge prevalensen av CPiV-2 antistoffer og antistoffer mot *B. bronchiseptica* (32). Blant 302 hunder hadde 28 % antistoffer mot CPiV-2 og 22 % mot *B. bronchiseptica*. Det var ingen sammenheng mellom de to infeksjonene, slik at de to agensene så ut til å opptre hver for seg. Det var signifikant korrelasjon mellom antistoffprevalensen mot CPiV-2 og visse risikofaktorer, blant annet tid tilbrakt i kennel, avlsbruk og deltagelse i konkurranser. Slike sammenhenger ble ikke påvist når det gjaldt antistoffer mot *B. bronchiseptica*.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Parenterale vaksiner stimulerer dannelsen av sirkulerende antistoffer. Nivået av slike antistoffer anses ikke å være en god parameter for beskyttende effekt, idet lokal immunitet basert på IgA antistoffer er avgjørende for beskyttelse ved infeksjon med CPiV-2. Ifølge preparatomtalene for vaksinerne på det norske markedet reduserer vaksinasjon graden av symptomer og gir et kortere og mildere sykdomsforløp, men hindrer ikke infeksjon. Belastningsstudier utført 28 dager etter vaksinasjon med en kombinasjonsvaksine mot CPiV-2- og bordetellainfeksjon viste at beskyttelse inntreffer i løpet av få uker (125). For øvrig er det ikke publisert studier som viser varigheten av beskyttelse (13), men den antas å være kortvarig og høyst et år.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Parainfluenzavaksinen er en tilleggsvaksine som anbefales til hunder med økt risiko for smitteeksponering, det vil si hunder i kenneler og i hundesportmiljøer, hunder som deltar på utstillinger og konkurranser eller som skal oppholde seg i hundepensjonat. I Norge er det registrert både monovalente og polyvalente parenterale vaksiner mot parainfluenzavirusinfeksjon (Tabell 2b). Alle inneholder levende attenuert virus. Valper anbefales vaksinert ved 12 ukers alder, og da er en dose tilstrekkelig. Valper i miljøer med bred kontaktflate og økt risiko for smitteeksponering, kan vaksineres allerede fra 7-8 ukers alder. Disse må få en ny dose ved 12 ukers alder på grunn av mulig interferens med maternale antistoffer. Første revaksinasjon anbefales etter et år. Dokumentasjonen når det gjelder varighet av beskyttelse er mangelfull, men den antas å være kortvarig slik at revaksinasjon anbefales årlig, eventuelt oftere og forut for økt smitteeksponering. Disse anbefalingene er i tråd med hva vaksineprodusenten anfører og samsvarer dessuten med anbefalingen fra den svenske arbeidsgruppen. Den amerikanske arbeidsgruppen anbefaler imidlertid 3-årige intervaller.



### 10.2.5 Rabies

Kort innledende omtale er gitt i kapitel 10.1.5.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

Vaksinasjon beskytter mot infeksjon og sykdom. Det er relativt god korrelasjon mellom titer av virusnøytraliserende antistoffer i serum og beskyttelse. Verdens helseorganisasjon har således fastsatt en grense på 0,5 internasjonale enheter/ml som terskelverdi for beskyttende antistofftiter i serum hos menneske, og det samme er angitt for hund. Vaksinasjon stimulerer også et cellulært immunsvær som er av betydning for beskyttelse, og i flere forsøk er det vist at hunder kan overleve belastning uten at det er påvist nøytraliserende antistoffer i serum. Varighetsstudier er basert både på belastningsforsøk og antistoffmålinger etter vaksinasjon. I en studie ble hunder belastet med virulent rabiesvirus 36 måneder etter en-gangs vaksinasjon med en inaktivert adjuvansholdig vaksine (96). I alt 15 av 16 hunder overlevde, mens alle kontrollhundene døde. I en annen studie ble valper vaksinert en gang med en inaktivert adjuvansholdig vaksine og deretter revaksinert ved et års alder (97). Samtlige vaksinerte hunder var beskyttet ved belastning 24 måneder etter siste vaksinasjon, mens alle kontrollhundene døde. I et annet forsøk døde en av 24 hunder etter belastning 26 måneder etter vaksinasjon (123). Chomel et al (126) fant at av 198 hunder vaksinert med en inaktivert adjuvansholdig vaksine, hadde 192 hunder et titer på 0,5 IE eller mer 12 måneder etter vaksinasjon. I en finsk studie hvor hunder ble vaksinert en gang med en av to inaktiverede vaksiner, var 88 av 106 seropositive med et titer på 0,5 IE eller mer 12 måneder etter vaksinasjon (127). Coyne et al (13) konkluderer i sin oversiktsartikkel med at nøytraliserende antistoffer persisterer lenge etter vaksinasjon med inaktiverede vaksiner og kan påvises hos flertallet av vaksinerte hunder opp til 39 måneder.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Rabiesvaksinen er en tilleggsvaksine som kun anbefales til dyr som reiser til land der rabies forekommer og som eventuelt skal tilbakeføres. Det vises til [www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no) om regelverket. I Norge benyttes en monovalent og en bivalent adjuvansholdig vaksine med inaktivert rabiesvirus til vaksinasjon av hund. Følgende krav om vaksinasjon gjelder ved innførsel fra eller tilbakeførsel etter reise fra rabiessmittede land i EU/EØS området:

Det er bare tillatt å bruke vaksiner som inneholder inaktivert rabiesvirus. Hunder skal være minimum 12 uker ved første gangs vaksinasjon. I følge preparatomtalene skal grunnimmunisering foretas med en dose for den monovalente vaksinen, mens det for den bivalente vaksinen skal gis to doser med cirka 4 ukers intervall. Blodprøve for måling av antistofftiter skal tas tidligst 4 måneder etter siste vaksinasjon og analyseres ved et godkjent laboratorium (liste foreligger på Mattilsynets nettsted). Det kreves et antistofftiter på minimum 0,5 IE/ml. Dessuten kreves årlig revaksinasjon, men ikke ny antistoffanalyse dersom hundens antistofftiter var tilfredsstillende etter en tidligere vaksinasjon og årlige revaksinasjonsintervaller er opprettholdt.

Vaksineprodusentene anbefaler første revaksinasjon et år etter grunnvaksinasjon og angir at beskyttelsen varer i tre år for den monovalente vaksinen og et år for den bivalente vaksinen. Dersom den monovalente vaksinen benyttes, fører myndighetenes krav om årlig revaksinasjon til unødvendig vaksinebruk. Arbeidsgruppen ønsker en revurdering av revaksinasjonsintervallene for rabiesvaksinen slik at de er i samsvar med dagens kunnskap på området. Den amerikanske arbeidsgruppen konkluderer tilsvarende (39), mens den svenske gruppen ikke har drøftet denne vaksinen (1).

### 10.2.6 Leptospirose

Leptospirose forårsakes av spiralformete bakterier som tilhører familien *Leptospiraceae*. Leptospirose er en B-sykdom etter Husdyrloven og en zoonose. Etter det nye klassifiseringssystemet inndeles genus *Leptospira* i 13 arter, der *L. interrogans* inneholder serovariantene Canicola og Icterohemorrhagiae (i tillegg til en rekke andre serovarianter) som oftest er blitt isolert i forbindelse med leptospirose hos hund. Disse to serovariantene forekommer imidlertid også hos andre arter i genus *Leptospira* (128). Klinisk forløp avhenger til dels av hvilken serovariant dyret er infisert med. Hunder som overlever sykdommen kan bli kroniske smittebærere og skille ut bakterier periodevis med urinen.

Leptospirene er strikt aerobe bakterier. Infiserte hunder skiller ut bakteriene først og fremst med urin, men spytt og andre sekreter kan også være smittefarlige. Overføring mellom dyr skjer oftest ved direkte kontakt med infisert materiale, men kan også forekomme etter bitt og ved parring. Leptospirene er lite motstandsdyktige mot ulike miljøpåvirkninger som tørke, sollys og varme, men kan allikevel overleve i vann og jord i flere uker dersom betingelsene er gunstige. Dette spiller en viktig rolle for smitteoverføring i endemiske områder (129). De ulike serovariantene har forskjellig vertspreferanse. Serovar Canicola har hund som hovedvert og fører ofte til en kronisk infeksjon med nefritt, nedsatt nyrefunksjon og utskillelse av bakterier i urinen (128). Rotte er hovedverten for serovar Icterohemorrhagiae og utgjør et viktig reservoar idet infeksjonen forløper subklinisk.

Leptospirose påvises sporadisk i Norge. Men i løpet av de siste årene har det forekommet flere tilfeller med mistanke om leptospirose, og nylig ble to verifiserte kasus beskrevet (128). Sykdommen var imidlertid mer utbredt for 50-60 år siden (130). I Sverige påvises årlig 8-13 tilfeller (1). Leptospirose forekommer langt oftere i Sør- og Mellom-Europa. I en italiensk studie var seroprevalensen 3.4 % blant privateide hunder, mens 30 % av innfangede løshunder var seropositive (131). I Hellas var vel 11 % av hundene seropositive mot en eller flere serovarianter (132). Norske hunder på reise utsettes for en økt smitterisiko, og dette er en viktig årsak til at myndighetene krever vaksinasjon mot leptospirose. Vaksinen inneholder imidlertid kun bakterier av de to serovariantene Canicola og Icterohemorrhagiae og vil ikke beskytte mot infeksjon med andre serovarianter. I enkelte land som har benyttet denne vaksinen, har det skjedd en utvikling mot flere tilfeller av infeksjon med andre serovarianter som ikke omfattes av vaksinen.

#### Vaksinasjon og varighet av immunitet

En eksperimentell belastingsstudie viste at vaksinasjon beskyttet mot utvikling av kliniske symptomer, men ikke mot infeksjon (133). Leptospirer ble påvist i blodkultur og dessuten i urin fra vaksinerte hunder på ulike tidspunkter etter belastning. Forsøkene tyder derfor på at vaksinerte hunder kan være smitteutskillere. Agglutinerende antistoffer i serum påvises i varierende grad etter vaksinasjon, men det ser ikke ut til å være noen sammenheng mellom antistofftiter og beskyttelse. Det har vært en generell oppfatning om at varigheten av beskyttelse etter vaksinasjon har vært kortvarig. I en fersk studie ble vaksinerte hunder belastet med virulente stammer av serovariantene Canicola og Icterohemorrhagiae 5, 27 og 56 uker etter vaksinasjon (134). Vaksinasjon beskyttet hundene mot utvikling av kliniske symptomer i begge belastningsgruppene og dokumenterte varighet av beskyttelse opptil 13 måneder. Vaksinen ser ut til å hindre urinutskillelse av serovariant Canicola i hele perioden, mens dette ikke var tilfelle for serovariant Icterohemorrhagiae.

#### Anbefalt vaksinasjonsregime

Leptospirosevaksinen er en tilleggsvaksine som kun anbefales til hunder som utsettes for økt smitterisiko ved reiser til land i EU (jfr gjeldende forskrifter om vaksinasjon). I Norge brukes monovalente og bivalente vaksiner med inaktiverede bakterier av *L. interrogans* serovar Canicola og Icterohemorrhagiae. Hunder grunnvaksineres med to doser fra 12 ukers alder (eventuelt eldre) med 2-4 ukers intervall. Revaksinasjon anbefales årlig og i nær tilknytning til reise spesielt dersom hunden skal oppholde seg i skog og mark eller kommer i kontakt med husdyr og hunder hvor risikoen for smitteeksponering er stor. Dette vil si at intervallet i noen tilfeller kan være kortere enn et år. De svenske og amerikanske arbeidsgruppene har konkludert på tilsvarende måte (1,39). Preparatomtalene for vaksiner på det norske markedet anbefaler årlig revaksinasjon. For en vaksine differensieres det imidlertid mellom de to serovariantene idet årlig revaksinasjon anbefales for serovariant Canicola, men halvårlig for Icterohemorrhagiae.

#### 10.2.7 Ringorm

Se omtale under katt 10.1.8.

### 11 Referanser

1. Englund L. et al. Vaccination av hund och katt i Sverige. Sveriges veterinærmedicinska selskap (SVS) og Statens veterinærmedicinska anstalt (SVA). 2003: s. 1-74 ([www.sva.se](http://www.sva.se))
2. Gudding R. Vaksinasjon av hund. Vaksinasjon av katt. Gudding R, ed. Immunprofylakse i veterinærmedisinen. Oslo: Scandinavian Veterinary Press, 2000: 222-263
3. Smith CA. Are we vaccinating too much? JAVMA 1995; 207: 421-425
4. Hustead DR. et al. Vaccination issues of concern to practitioners. JAVMA 1999; 214: 1000-1002
5. Strøm H. Vaccination hvert år? Dansk Vet Tidsskr 2003; 86: 20-22
6. Houser G. Vaccination nu og i fremtiden. Dansk Vet Tidsskr 2003; 86: 22-25
7. Offit PA, Coffin SE. Communicating science to the public: MMR vaccine and autism. Vaccine 2003; 22: 1-6
8. Jansen VAA. et al. Measels outbreaks in a population with declining vaccine uptake. Science 2003; 301: 304
9. Blixenkrone-Møller M. et al. Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. Vet Microbiol 1993; 37: 163-173
10. Tizard IR. Veterinary immunology: an introduction. 5<sup>te</sup> utgave. WB Saunders, Philadelphia, 2000
11. Day MJ. Clinical Immunology of the Dog and Cat. Manson Publishing, London, 1999
12. Esser MT. et al. Memory T cells and vaccines. Vaccine 2003; 21: 419-430
13. Coyne MJ. et al. Duration of immunity in dogs after vaccination or naturally acquired infection. Vet Rec 2001; 149: 509-515
14. Coyne MJ. et al. Duration of immunity in cats after vaccination or naturally acquired infection. Vet Rec 2001; 149: 545-548
15. Chappuis G. Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. Vaccine 1998; 16: 1468-1472

16. Casal ML. et al. Transfer of colostral antibodies from queens to their kittens. *Am J Vet Res* 1996; 57: 1653-1658
17. Gudding R, Grøndalen J. Levende eller inaktiverte vaksiner til hund. *Norsk Vet Tidsskr* 2001; 113: 403
18. Strasser A. et al. Immune modulation following immunization with polyvalent vaccines in dogs. *Vet Imm Immunopath* 2003; 94: 113-121
19. Nesse LL. et al. Antistoffrespons hos hunder vaksinert med forskjellige kombinasjonsvaksiner. *Norsk Vet Tidsskr* 1995; 107: 5-10
20. Hoel K. Adjuvans i vaksiner til dyr. *Norsk Vet Tidsskr* 1996; 108: 227-233
21. Frölich K. et al. Epizootical investigations of canine distemper virus in free-ranging carnivores from Germany. *Vet Microbiol* 2000; 74: 283-292
22. Giesecke J. *Modern infectious disease epidemiology*. Oxford University Press Inc. New York, 1994
23. Coleman PG, Dye C. Immunization coverage required to prevent outbreaks of dog rabies. *Vaccine* 1996; 14: 185-186
24. Patronek GJ. et al. Canine distemper infection in pet dogs: II A case-control study of risk factors during a suspected outbreak in Indiana. *J Am Anim Hosp Ass* 1995; 31: 230-235
25. Ek-Kommonen C. et al. Outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland. *Vet Rec* 1997; 141: 380-383
26. Mejdell C. Katt eller kanarifugl? – 37 % av norske hjem holder dyr. *Nor Vet Tidsskr* 2003; 115: 104-105
27. Lawler DF. Prevention and management of infection in kennels. I: Greene CE. (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co., Philadelphia, 2000, s. 706-717
28. Lawler DF. Prevention and management of infection in catteries. I: Greene CE (ed) *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co., Philadelphia, 2000, s. 701-706
29. Om dyrehold og dyrevelferd. Oslo 2002. St.meld.nr. 12 (2002-2003)
30. Bohm J. et al. A serious outbreak of canine distemper virus among sled dogs in Northern Greenland. *Arct Med Res* 1989; 48: 195-203
31. Damien BC. et al. Prevalence of antibodies against distemper virus among red foxes in Luxembourg. *J Wildlife Dis* 2002; 38: 856-859
32. Englund L. et al. Seroepidemiological survey of *Bordetella bronchiseptica* and canine parainfluenza-2 virus in dogs in Sweden. *Vet Rec* 2003; 152: 251-254
33. Directive 2001/83/EC of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary medicinal products (implementert i det norske regelverket)
34. EMEA/CVMP/042/97 revised. Position paper on indications and specific claims for veterinary vaccines under the Centralised Procedure. London 2002
35. CVMP/IWP/52/97 Note for guidance: Requirements for combined veterinary vaccines. London 2000
36. EMEA/CVMP/682/99 Note for guidance: Duration of protection achieved by veterinary vaccines. London 2000
37. EMEA/CVMP/550/02 Requirements for Concurrent Administration of Immunological Veterinary Medicinal Products. London 2003
38. CVMP/IWP/043/97 Note for Guidance: The Use of Adjuvanted Veterinary Vaccines. London 1998
39. The American animal hospital association. Report of The American animal hospital association canine vaccine task force: Executive summary and 2003 canine vaccine guidelines and recommendations. *J Am Animal Hosp Ass* 2003; 39: 119-131
40. van Oirschot JT. Classical inactivated vaccines. Classical attenuated vaccines. I: Pastoret P. et al. *Veterinary Vaccinology*. Elsevier 1997. 258-262

41. Dodds WJ. More bumps on the Vaccine Road. *Adv Vet Med* 1999; 41: 715-729
42. Duval D og Giger U. Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the Dog. *J Vet Intern Med* 1996;10: 290-295
43. Gray AK. et al. Suspected adverse reactions, 2002. *Vet Rec* 2003; 153: 251-254
44. Tjälve H. Läkemedelsbiverkninger hos djur rapporterade under 2001 och 2002, del 2. *Sv Vettidn* 2003; 55(10): 25-33
45. Hendrick MJ. Historical review and current risk factors involved in feline vaccine-associated sarcomas. *JAVMA* 1998; 213: 1422-1423
46. EMEA/CVMP/205/03 Advisory Note to Veterinary Surgeons regarding the development of fibrosarcomas at sites of injection of Veterinary Medicinal Products in cats. 2003
47. Kass PH. et al. Multicenter case-control study of risk factors associated with development of vaccine-associated sarcomas in cats. *JAVMA* 2003; 223: 1283-1292
48. Holst BS. et al. Vaccinassocierade sarkom hos katt. *Sv Vettidn* 2001; 53: 573-577
49. Ford RB. Vaccines and Vaccinations. The Strategic Issues. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2001; 31: 439-453
50. Dodds WJ. Vaccination Protocols for Dogs Predisposed to Vaccine Reactions. *J Am Animal Hosp Ass* 2001; 37: 211-214
51. HogenEsch H. et al. Vaccine-Induced Autoimmunity in the Dog. *Adv Vet Med* 1999; 41: 733-747
52. Tjälve H. Läkemedelsbiverkninger hos djur rapporterade under 2001 och 2002, del 3. *Sv Vettidn* 2003; 55(11): 31-36
53. Stridh G. et al. Vacciner før hund och katt, del 1. *Sv Vettidn* 2003; 55(11): 11-16
54. Tjälve H. Läkemedelsbiverkninger hos djur rapporterade under 1991-1995, del 2. *Sv Vettidn* 1996; 48: 227-235
55. Felleskatalog 2002-03 over preparater i veterinærmedisinen. Felleskatalogen AS, Oslo, 2002
56. Preparatomtaler [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)
57. Norsk Kennel Klubb [www.nkk.no](http://www.nkk.no)
58. Gaskell RM. et al. Veterinary products committee working group report on feline and canine vaccination. *Vet Rec* 2002; 150: 126-134
59. Anonymt. Government response on cat and dog vaccination. *Vet Rec* 2003; 153: 35-36
60. The Committee for veterinary medicinal products. CVMP advice on injection-site fibrosarcomas in cats. *Vet Rec* 2003; 152: 381-382
61. 1998 Report of the American Association of Feline Practitioners and Academy of Feline Medicine Advisory Panel on Feline Vaccines. *JAVMA* 1998; 212: 227-241
62. Klingborg DJ. et al. AVMA Council on Biologic and Therapeutic Agents' report on cat and dog vaccines. *JAVMA* 2002; 221: 1401-1407
63. The Canadian veterinary medical association. Key issues on the Council agenda: Vaccine protocols, alternative therapies, bovine somatotropin (BST). *Can Vet J* 1998; 39: 75-76
64. The Canadian veterinary medical association. Vaccine protocol change deemed premature. *Can Vet J* 1998; 39: 203-206
65. Lund A, Lillehaug A. Kvalitetssikring av vaksinasjonsarbeidet. *Norsk Vet Tidsskr* 1995; 107: 1023-1029
66. Twark L, Dodds WJ. Clinical use of serum parvovirus and distemper virus antibody titers for determining revaccination strategies in healthy dogs. *JAVMA* 2000; 217: 1021-1024
67. HogenEsch H. et al. Effect of age on immune parameters and the immune response of dogs to vaccines: a cross-sectional study. *Vet Imm Immunopath* 2004; 97: 77-85

68. Whitham M, Blannin AK. The effect of exercise training on the kinetics of the antibody response to influenza vaccination. *J Sports Sci* 2003; 21: 991-1000
69. Nesse LL. et al. Effects of racing on lymphocyte proliferation in horses. *Am J Vet Res* 2002; 63: 528-531
70. Lunn DP. et al. Safety, efficacy and immunogenicity of a modified-live equine influenza virus vaccine in ponies after induction of exercised-induced immunosuppression. *JAVMA* 2001; 218: 900-906
71. Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. 4 utg. 2002: 330
72. Adams HR (ed). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8 utg. Ames: Iowa State University Press 2001: 409
73. Maddison J, Page S, Church D (eds). *Small Animal Clinical Pharmacology*. London: Saunders 2002: 226
74. Mueller DL, Noxon JO. Anaphylaxis: pathophysiology and treatment. I: *Comp Cont Educ Pract Vet* 1990; 12: 157-170
75. Greene CE. Ed. *Infectious diseases of the dog and cat*. WB Saunders Co. Philadelphia, 1998
76. Ueland K. Virussykdommer hos katt. *Nor Vet Tidsskr* 1993; 105: 1039-1051
77. Grøndalen J. et al. Andre viktige infeksjonssjukdommer hos hund. *Nor Vet Tidsskr* 1996; 108: 755-759
78. Ackermann O, Dörr W. Prüfung der Schutzdauer gegen die Panleukopenie der Katze nach Impfung mit Felidovac P. *Die Blauen Hefte* 1983; 66: 263-267
79. Scott FW, Geissinger C. Long-term immunity in cats vaccinated with an inactivated trivalent vaccine. *Am J Vet Res* 1999; 60: 652-658
80. Scott FW, Geissinger C. Duration of immunity in cats vaccinated with an inactivated feline panleukopenia, herpesvirus and calicivirus vaccine. *Fel Pract* 1997; 25: 12-19
81. Harbour DA. et al. Isolation of feline calicivirus and feline herpesvirus from domestic cats 1980-1989. *Vet Rec* 1991; 128: 77-80
82. Pedersen NC, Floyd Hawkins K. Mechanisms of persistence of acute and chronic feline calicivirus infections in the face of vaccination. *Vet Microbiol* 1995; 47: 141-156
83. Franke V, Danner K. Erfahrungen mit einem neuen Katzenschnupfen-panleukopenie-tollwut-kombinationsimpfstoff. *Tierärztliche Praxis* 1990; 18: 629-632
84. Coutts AJ. et al. Isolation of feline respiratory viruses from clinically healthy cats at UK cat shows. *Vet Rec* 1994; 135: 555-556
85. Radford AD. et al. Endemic infection of a cat colony with a feline calicivirus closely related to an isolate used in a live attenuated vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 4358-4362
86. Åkerstedt J. et al. Chlamydia som årsak til konjunktivitt hos katt. *Nor Vet Tidsskr* 1996; 108: 235-237
87. Gunn-More DA. et al. Prevalence of *Chlamydia psittaci* antibodies in healthy pet cats in Britain. *Vet Rec* 1995; 136: 366-367
88. Wasmoen T. et al. Demonstration of one year duration of immunity for an inactivated feline *Chlamydia psittaci* vaccine. *Fel Pract* 1992; 20: 13-16
89. Foley JE. et al. Patterns of feline coronavirus infection and shedding from cats in multiple-cat environments. *JAVMA* 1997; 210: 1307-1312
90. Foley JE. et al. Risk factors for feline infectious peritonitis among cats in multiple-cat environments with endemic feline enteric coronavirus. *JAVMA* 1997; 210: 1313-1318
91. Hoskins JD. et al. Independent evaluation of a modified live feline infectious peritonitis virus vaccine under experimental conditions (Louisiana experience). *Fel Pract* 1995; 23: 72-73
92. Scott FW. et al. Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions (Cornell experience). *Fel Pract* 1995; 23: 74-76

93. McArdle F. et al. Independent evaluation of a modified live FIPV vaccine under experimental conditions (University of Liverpool experience). *Fel Pract* 1995; 23: 67-71
94. Fehr D. et al. Placebo controlled evaluation of a modified live virus vaccine against infectious peritonitis: safety and efficacy under field conditions. *Vaccine* 1997; 15: 1101-1109
95. Mattilsynet. Generell informasjon om vilkår for innførsel av hund og katt til Norge (versjon 01.2003). 1-12. [www.mattilsynet.no](http://www.mattilsynet.no)
96. Precausta A. et al. Modalites de production et immunite conferee par un vaccin antirabique inactive provenant de culture cellulaire. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 1982; 5: 217-226
97. Ganiere JP. et al. Vaccination antirabique de chien et du chat: taux d'anticorps et resistance a l'epreuve virulente deux ans après l'injection de rappel d'un vaccin additionne d'adjuvant. *Rev Med Vet* 1989; 140: 281-285
98. Coutts AJ. et al. Studies on natural transmission of *Bordetella bronchiseptica* in cats. *Vet Microbiol* 1996; 48: 19-27
99. Welsh RD. *Bordetella bronchiseptica* infections in cats. *J Am Animal Hosp Ass* 2001; 32: 153-158
100. Williams J. et al. Studies of the efficacy of a novel intranasal vaccine against feline bordetellosis. *Vet Rec* 2002; 150: 439-442
101. Lund A. et al. Ringorm hos dyr. *Nor Vet Tidsskr* 1996; 108: 659-665
102. Moriello KA, DeBoer DJ. Feline dermatophytosis. Recent advances and recommendations for therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 901-921
103. Stenwig H. Isolation of dermatophytes from domestic animals in Norway. *Nord Vet Med* 1985; 37: 161-169
104. Lunder M, Lunder M. Is *Microsporum canis* infection about to become a serious dermatological problem? *Dermatology* 1992; 184: 87-89
105. DeBoer DJ, Moriello KA. Investigations of a killed dermatophyte cell-wall vaccine against infection with *Microsporum canis* in cats. *Res Vet Sci* 1995; 59: 110-113
106. DeBoer DJ. et al. Safety and immunologic effects after inoculation of inactivated and combined live-inactivated dermatophytosis vaccines in cats. *Am J Vet Res* 2002; 63: 1532-1537
107. Gudding R, Lund A. Immunoprophylaxis of bovine dermatophytosis. *Can Vet J* 1995; 36: 302-306
108. Lund A. et al. *In vitro* release of interferon- $\gamma$  by trichophytin-stimulated whole blood cell cultures from ringworm-vaccinated and control calves experimentally inoculated with *Trichophyton verrucosum*. *Vet Dermatol* 2001; 12: 75-80
109. Bratberg AM. et al. Jämförelse mellan levande och inaktiverat ringormsvaccin. *Sv Vettidn* 1999; 51: 471-473
110. Povey R. et al. The duration of immunity to an inactivated adjuvanted canine parvovirus vaccine. *Can Vet J* 1983; 25: 245-248
111. Wallace BL, McMillen JK. An inactivated canine parvovirus vaccine: duration of immunity and effectiveness in presence of maternal antibody. *Can Pract* 1985; 12: 14-19
112. Carmichael LE. et al. A modified live canine parvovirus vaccine. II. Immune response. *Cornell Vet* 1983; 73: 13-29
113. Carmichael LE. Canine viral vaccines at a turning point – a personal perspective. *Adv Vet Med* 1999; 41: 377-381
114. Schultz RD. Considerations in designing effective and safe vaccination programs for dogs. I: Recent advances in canine infectious diseases. Ed: Carmichael LE. [www.ivis.org](http://www.ivis.org) 2000 (Document No. A0110.0500) s. 9



115. Chalmers WSK, Baxendale W. A comparison of canine distemper vaccine and measles vaccine for the prevention of canine distemper in young puppies. *Vet Rec* 1994; 135: 349-353
116. Chappuis G. Control of canine distemper. *Vet Microbiol* 1995; 44: 351-358
117. Auby JC. et al. Vaccinations associees du chien. Duree d'immunité Carre-Rubarth. *Receuil Med Vet* 1974; 150: 33-36
118. Olson P. et al. Duration of antibodies elicited by canine distemper vaccinations in dogs. *Vet Rec* 1997; 141: 654-655
119. Olson P. et al. 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* 1988; 49: 1460-1466
120. Rikula U. et al. Canine distemper virus neutralising antibodies in vaccinated dogs. *Vet Rec* 2000; 147: 598-603
121. Anonym. Aktuelle sykdomsutbrudd og diagnoser. *Nor Vet Tidsskr* 2003; 115: 235-238
122. Appel MJ. Canine adeovirus 2. I: Appel MJ. (ed) *Virus infections of carnivores*. Elsevier Amsterdam, 1987, s. 45-51
123. Cooper PE. et al. Comparaison de l'efficacite des differents vaccines du chien, utilises sous forme monovalente ou associee, par evaluation des reponses serologiques et après epreuves virulentes 12, 22 et 26 mois après vaccination. *Bull Mens Soc Vet Prat France* 1991; 75: 131-152
124. Ueland K. Serological, bacteriological and clinical observations on an outbreak of canine infectious tracheobronchitis in Norway. *Vet Rec* 1990; 126: 481-483
125. Chladek DW. et al. Canine parainfluenza-Bordetella bronchiseptica vaccine: immunogenicity. *Am J Vet Res* 1987; 42: 266-270
126. Chomel B. et al. Serological results of a dog vaccination campaign against rabies in Peru. *Rev Sci Techn – Off Int Epizooties* 1987; 6: 97-113
127. Sihvonen L. et al. Rabies antibodies in vaccinated dogs. *Acta Vet Scand* 1995; 36: 87-91
128. Sunde M. et al. Leptospirose – en infeksjon med ny aktualitet? *Nor Vet Tidsskr* 2003; 115: 563-570
129. Levett P. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 296-326
130. Saxegaard F, Ødegaard Ø. Leptospirose. *Nor Vet Tidsskr* 1996; 108: 667-671
131. Scanziani E. et al. Serological survey of leptospiral infection in kennelled dogs in Italy. *J Small Anim Prac* 2002; 43: 154-157
132. Burriel AR. et al. Prevalence of *Leptospira* species among farmed and domestic animals in Greece. *Vet Rec* 2003; 153: 146-148
133. Andre-Fontaine G. et al. Comparison of the efficacy of three commercial bacterins in preventing canine leptospirosis. *Vet Rec* 2003; 153: 165-169
134. Klaasen HLBM. et al. Duration of immunity in dogs vaccinated against leptospirosis with a bivalent inactivated vaccine. *Vet Microbiol* 2003; 95: 121-132