

WSAVA GUIDELINES

FOR VACCINATION OG TITERTESTNING
AF HUND UNDER DANSKE FORHOLD





Formål med folderen

Danske (DDD/Faggruppe Familiedyr) vaccinationsanbefalinger er baseret på guidelines udarbejdet af The Vaccination Guideline Group nedsat af The World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). Disse guidelines opdateres løbende (senest i 2015) og kan findes på WSAVAs hjemmeside: www.WSAVA.org. (Day et al., 2010).

Formålet med denne folder er at forklare WSAVAs vaccinationsguidelines, da der er opstået usikkerhed om indholdet i deres anbefalinger. Derudover skærpes retningslinjer og anbefalinger for serologiske tests (titerests), da der her er kommet ny viden siden 2015.

Baggrund

Vacciner inddeles i henholdsvis kernevacciner og ikke-kerne vacciner. Kernevacciner bør gives til alle individer i populationen, i de anbefalede intervaller, for at sikre livslang beskyttelse mod infektionssygdomme af global relevans. Kernevacciner for hund inkluderer Hundesyge (Canine Distemper Virus (CDV)), Smitsom leverbetændelse (Canine Adenovirus type 1 (CAV)) samt parvovirus diarré (Canine Parvovirus (CPV)). Øvrige ikke-kerne vacciner tilvælges ud fra en individuel vurdering af smitterisikoen i lokalområdet. Producentens anbefalede program for ikke-kerne vacciner bør altid følges og omtales ikke yderligere i denne folder.

Alle danske registrerede kernevacciner indeholder modificerede levende virus (MLV) (også kaldet attenuerede virus). Dette betyder at virus i vaccinen er intakt, men med reduceret virulens. Der induceres således en mild infektion og virus replikation ved injektion i immunkompetente individer, men uden signifikant vævsspatologi eller kliniske tegn til følge. Denne vaccinetype efterligner den naturlige infektion, og er således mere effektiv end non-infektiose (også kaldet dræbte eller inaktiverede) vacciner. MLV vacciner kan derfor oftest stå alene og kræver som udgangspunkt ikke en "booster" i immunkompetente individer.

ANBEFALINGER

Nedenstående anbefaling gælder for vaccination af hund med MLV kernevacciner.

Vaccinationsprogram for hund

- » 8-ugers vaccination
- » Revaccination hver 4. uge indtil ≥ 16 -ugers alder
- » Unghundevaccination ved 6-8 måneders alderen
- » Revaccination af voksne hunde maksimalt hvert 3. år

Hvalpevaccinationer

8-ugers vaccinationen foretages i 6-8 ugers alderen inden ejerskifte. Det bør tilstræbes at vaccinere så tæt på 8-ugers alderen som muligt, med mindre hvalpen ikke har modtaget colostrum indenfor de første 24 timer efter fødsel. I sådanne tilfælde vil en vaccination ved 6-ugers alderen være at foretrække, da hvalpen ikke har et passivt overført immunforsvar i form af maternelle antistoffer (MDA) fra colostrum. Mængden af MDA hos hvalpe svinger meget både indenfor- og imellem hvalpekuld (Rokkedal, upublicerede data), og vil bl.a. være afhængigt af tævens antistofniveauer samt mængden af optaget colostrum hos den enkelte hvalp (Chastant and Mila, 2019; Mila et al., 2014). Det vil derfor også være individuelt hvornår den enkelte hvalp responderer tilstrækkeligt på en vaccination, da et meget højt MDA niveau kan neutralisere MLV vacciner inden virusreplikation, og dermed inden induktion af et robust immunologisk respons, finder sted. Desuden modnes hvalpes immunforsvar løbende fra fødslen og til kønsmodenhed ved 6 måneders alderen (Pereira et al., 2019). Der kan derfor ses en større variation i hvalpes respons på vaccination i forhold til den voksne immunkompetente hund.

Revaccination foretages derefter hver 2.-4. uge indtil hvalpen når 16-ugers alderen eller derover. I Danmark er smittepresset for CDV, CAV og CPV relativt lavt, hvorfor vaccination hver 4. uge anses som tilstrækkeligt. Befinder hvalpen sig i øget risiko, eller ved udbrud kan intervaller ned til 2 uger overvejes. Antallet af hvalpevacciner afhænger derfor af startalder og valgte vaccinationsintervaller. For de fleste hvalpes vedkommende falder revaccinationerne derfor i eller lige efter 12- og 16-ugers alderen.

Vaccination af hvalpe > 16 uger med ukendt vaccinationshistorik

Er hvalpen over 16 uger, men vaccinationshistorikken er ukendt vil en enkelt MLV kernevaccine sandsynligvis give tilstrækkelig dækning i perioden indtil unghundevaccinationen.

Unghundevaccination

Denne vaccination anbefales til unghunde i alderen 6 mdr til 1 år for at sikre immunitet i de unghunde, der ikke har opnået tilstrækkelig beskyttelse af hvalpevaccinationerne. Nyere data fra Danmark viser at 8,5% (10/118) af hvalpe ikke serokonverterer alene mod CPV efter hverken 8- eller 12-ugers vaccinationen (Rokkedal, upublicerede data). Hvor stor en andel det gælder for hvalpe der er vaccineret ved 16 ugers alderen vides dog ikke. Det mest optimale tidspunkt for unghundevaccinationen er 6-8 mdrs alderen idet mange alvorlige kliniske tilfælde af parvovirusdiarré ses hos unghunde under 12 mdr. (Ling et al., 2012).

Vaccination og revaccination af voksne hunde

Voksne hunde anses for immunkompetente og bør maximalt revaccineres med kernevacciner hvert 3. år. Er vaccinationshistorikken ukendt vil en enkelt MLV kernevaccine være tilstrækkelig, som opstart, hvorefter revaccination anbefales med ovenstående interval.

Hunde over 10 år kan have faldende immunkompetence (immunosenesescense) (Pereira et al., 2019), og det kan derfor være usikkert om de enkelte ældre hunde kræver hyppigere vaccination, eller om de kan reagere tilstrækkeligt på en revaccination (se afsnit om serologisk test).

Serologisk test til monitorering af immunitet for kernesygdomme

Serologiske tests (titertests) kan anvendes som erstatning for revaccination forudsat at unghundene har modtaget hvalpevaccinationer, eller den voksne hund er vaccineret tidligere.

En serologisk test (titertest) kan anvendes til at

- » Påvise beskyttende immunitet i unghunde*
- » Bestemme nødvendigheden af revaccination hos voksne hunde
- » Håndtere sygdomsudbrud i kenneler o.lign.

Titertestinterval

- » Hvert 3. år (samme interval som kernevaccinationerne), dog årligt for hunde over 10 år

*Vær opmærksom på tolkningproblematik

Brug af titertest hos hvalpe og unghunde versus voksne hunde

Det er vigtigt at være opmærksom på, at titertest ikke kan skelne passive (MDA) og aktive (vaccineinducerede) antistoffer fra hinanden, hvorfor det frarådes at tolke enkeltstående antistofniveauer på hvalpe under 20 uger.

Hos de fleste hunde over 20 uger vil et enkeltstående antistofniveau være udtryk for aktiv immunisering. Man skal dog være opmærksom på, at det ikke gælder alle hunde, da der er konstateret formodede MDA på en lille procentdel af unghunde over 6 måneder (Rokkedal, upublicerede data). Seriel antistofmåling er således den mest sikre måde at teste for aktiv immunisering i unghunde. Ved seriel antistofmåling forstås titertest før vaccination og mindst tre uger efter vaccination, for at etablere om dyret er serokonverteret og dermed immuniseret. Ved serokonvertering forstås en stigning i antistofniveauet efter vaccination.

En enkeltstående positiv test hos en voksen hund betyder at hunden kan anses for beskyttet, og en revaccination ikke er nødvendig. Tolkningen af et positivt svar vil dog afhænge af testmetoden, som beskrevet nedenfor.

En negativ test betyder at revaccination er nødvendig, uanset hvilken test man anvender.



Hvilke titertest kan anvendes?

Gold standard metoden er fortsat virus neutralisation (VN) for CDV og CAV, samt hæmagglutinin inhibition (HI) for CPV antistoffer. Tolkningen af disse som værende positive (tydeligt målbar titer) eller negative beror på de enkelte laboratoriers metode og kvalitetskontrol, hvorfor anvisningen fra det valgte laboratorium bør følges når titerresultatet fortolkes.

Der er flere patientnære (in-house) tests til rådighed på det danske marked i dag. Fordelen ved disse test er at svaret kan aflæses inden for et kort tidsrum. Uafhængige feltstudier har dog vist at nøjagtigheden af disse test er svingende. Når man ser på de tilgængelige feltstudier (Tabel 1) er der især er problemer med falsk positive CDV antistoffer (lav specificitet eller lav positiv prædiktiv værdi (PPV)). Det vil sige at testen fejlagtigt viser at hunden har beskyttende antistoffer selvom det ikke er tilfældet, hvilket indebærer en risiko for undervaccination.

Tabel 1-3. Feltstudier på nøjagtigheden af tilgængelige in-house titertests målt i forhold til gold standard analyser (virus neutralisation og hæmagglutinin inhibition). Parenteser angiver 95% konfidensintervaller.

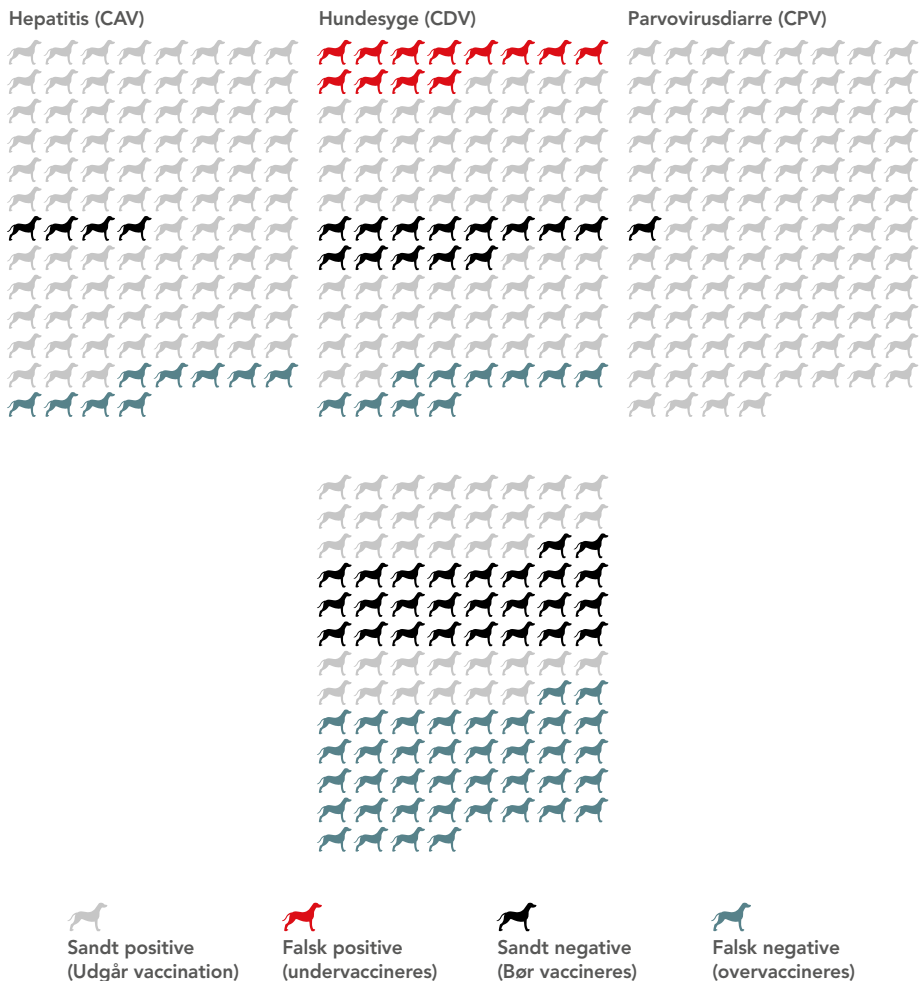
CDV	n	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
VacciCheck ^{®1}	105 (a)	100 (29-100)	97 (92-99)	50 (12-88)	100 (96-100)
	189 (b)	96 (95-97)	8 (6-10)	81 (79-83)	33 (31-36)
	82 (c)	87 (78-93)	52 (33-77)	84 (75-91)	58 (37-77)
TiterCheck ^{®2}	105 (a)	100 (29-100)	81 (54-96)	100 (29-100)	100 (97-100)
	189 (b)	63 (60-66)	54 (51-57)	85 (82-87)	26 (24-29)
	431 (d)	88 (83-92)	95 (92-98)	93 (89-97)	91 (88-95)
	200 (e)	76 (68-84)	92 (86-98)	-	-
FASTest ³	189 (b)	98 (97-99)	15 (13-18)	83 (80-85)	67 (64-70)

CPV	n	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
VacciCheck ^{®1}	105 (a)	88 (79-94)	81 (54-96)	96 (90-99)	54 (33-75)
	198 (f)	70	50	98	5
	82 (c)	100 (96-100)	100 (5-100)	100 (96-100)	100 (5-100)
TiterCheck ^{®2}	105 (a)	89 (80-95)	100 (79-100)	100 (95-100)	62 (41-80)
	198 (f)	63	67	98	5
	431 (d)	98 (96-99)	98 (96-100)	99 (98-100)	95 (92-99)
	200 (e)	92 (88-96)	94 (85-100)	-	-
FASTest ³	198 (f)	95	33	98	18
CanTiCheck ⁴	198 (f)	80	83	99	12

CAV	n	Sens (%)	Spec (%)	PPV (%)	NPV (%)
VacciCheck ^{®1}	82 (c)	91 (84-96)	100 (37-100)	100 (96-100)	30 (9-61)
	198 (g)	55 (47-62)	65 (41-83)	94 (86-96)	12 (6-19)

¹Biogal Lab, semi-quantitativ ELISA, ²Zoetis, kvalitativ ELISA, ³Megacor, kvalitativ Lateral flow immunoassay, ⁴Fassissi, kvalitativ Lateral flow immunoassay, ^aKim et al. (2017), ^bHartman, upubliceret (ECVIM 2019), ^cVasby, upubliceret, ^dGray et al. (2012), ^eLitster et al. (2012), ^f(Bergmann et al., 2020), ^gBergmann et al. (2021).

Det anbefales derfor at sende titerprøver til analyse på et laboratorium som anvender gold standard metoder. Hvis man ønsker at anvende in-house test, anbefales at anvende kvantitative eller semikvantitative in-house test idet cut-off på CDV kan reguleres for at øge specificiteten, og dermed fange alle hunde, der ikke er beskyttede. Upublicerede danske data viser f.eks. at ved at sætte cut-off på CDV på 5 kan specificiteten øges til 100% for VacciCheck[®], hvorved undervaccination af hunde som ikke er beskyttede mod parvovirus undgås. Eksempliceret i figur 1 ses konsekvensen af forskellige sensitiviteter/specificiteter ift over- og undervaccination.



Figur 1. Konsekvens for tolkninger af in-house VacciCheck® serologitest hos hund. Hvis 100 hunde titertestes og tolkes som producenten anbefaler (cut-off på 3 og dermed sensitivitet og specificitet som angivet i tabel 1-3) ses i øverste række hvilken konsekvens dette får ift. over- og undervaccination. Mange hunde undgår unødigt vaccination, men for CDV risikerer 12% at blive undervaccineret. Hæver man derimod grænseværdien (cut-off på 5 øger specificiteten for CDV til 100% (95% CI: 87-100%)) for CDV ses nederst at man kan undgå risikoen for undervaccination, om end ca. en tredjedel af hundene fortsat overvaccineres. (Vasby, upubliceret).

Referencer

- M. Bergmann; Y. Zablotzki; A. Rieger; S. Speck; U. Truyen; K. Hartmann, Bergmann, M., Freisl, M., Zablotzki, Y., Speck, S., Truyen, U., Hartmann, K., 2020. Antibody Response to Canine Adenovirus-2 Virus Vaccination in Healthy Adult Dogs. *Viruses* vol. 12.
- Bergmann, M., M. Holzheu, Y. Zablotzki, S. Speck, U. Truyen, and K. Hartmann. 2021. 'Evaluation of a Point-of-Care Test for Pre-Vaccination Testing to Detect Antibodies against Canine Adenoviruses in Dogs', *Viruses*, 13.
- Chastant, S., Mila, H., 2019. Passive immune transfer in puppies. *Anim Reprod Sci* vol. 207, pp. 162-170.
- Day, M., Horzinek, M., Schultz, R., 2010. WSAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice* vol. 51, pp. e1-e32.
- Gray, L.K., Crawford, P.C., Levy, J.K., Dubovi, E.J., 2012. Comparison of two assays for detection of antibodies against canine parvovirus and canine distemper virus in dogs admitted to a Florida animal shelter. *J Am Vet Med Assoc* vol. 240, pp. 1084-1087.
- Kim, S.G., Kang, M.H., Park, H.M., 2017. Comparative Study of Two Point-of-Care Enzyme-Linked Immunosorbent Assays for the Detection of Antibodies against Canine Parvovirus and Canine Distemper Virus. *Pakistan Veterinary Journal* vol. 37, pp. 405-410.
- Ling, M., Norris, J.M., Kelman, M., Ward, M.P., 2012. Risk factors for death from canine parvoviral-related disease in Australia. *Vet Microbiol* vol. 158, pp. 280-290.
- Litster, A.L., Pressler, B., Volpe, A., Dubovi, E., 2012. Accuracy of a point-of-care ELISA test kit for predicting the presence of protective canine parvovirus and canine distemper virus antibody concentrations in dogs. *Vet J* vol. 193, pp. 363-366.
- Mila, H., Grellet, A., Desario, C., Feugier, A., Decaro, N., Buonavoglia, C., Chastant-Maillard, S., 2014. Protection against canine parvovirus type 2 infection in puppies by colostrum-derived antibodies. *J Nutr Sci* vol. 3, p. e54.
- Pereira, M., Valério-Bolas, A., Saraiva-Marques, C., Alexandre-Pires, G., Pereira da Fonseca, I., Santos-Gomes, G., 2019. Development of Dog Immune System: From in Uterus to Elderly. *Veterinary sciences* vol. 6, p. 83.

Udarbejdet af Simon Rokkedal,
Lisbeth Rem Jessen og Tina Møller Sørensen

