



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Kennelhosta hos hund

Etiologi, spridning och prevention



Evelina Andersson

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:01

Kennelhosta hos hund – etiologi, spridning och prevention

Canine infectious respiratory disease – etiology, contagion and prevention

Evelina Andersson

Handledare: Mikael Berg, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:01

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: kennelhosta, patogener, Canine parainfluenzavirus-2, Bordetella bronchiseptica, Canine respiratory coronavirus, utbrott, vaccin

Key words: kennel cough, pathogens, Canine parainfluenzavirus-2, Bordetella bronchiseptica, Canine respiratory coronavirus, outbreaks, vaccine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsvetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
METOD OCH MATERIAL.....	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	3
Allmänt om kennelhosta.....	3
Spridning av kennelhosta	4
Traditionella patogener i kennelhostkomplexet	5
Bordetella bronchiseptica	5
Canine parainfluenzavirus-2.....	5
Canine adenovirus-2.....	6
Canine herpesvirus-1	6
Nya patogener associerade med kennelhosta	7
Canine respiratory coronavirus	7
Canine pneumovirus.....	7
Canine influenza virus.....	8
Streptococcus spp.....	8
Mycoplasma spp.....	8
Saminfektioner	8
Patogener som ännu behöver utredas	9
Prevention.....	9
Genomgångna patogener i kennelhostkomplexet.....	11
Tabell 1: Sammanfattande tabell över genomgångna patogener i kennelhostkomplexet.....	11
DISKUSSION	11
LITTERATURFÖRTECKNING	14

SAMMANFATTNING

Kennelhosta är en respiratorisk sjukdom med hög prevalens hos hund, med en symtombild som innefattar torrhosta, näsflöde och dyspné. Sjukdomen utbryter ofta i miljöer där hundar med olika bakgrunder introduceras och när individer vistas nära inpå varandra. Komplicerade fall av kennelhosta kan leda till fatala pneumonier, vilka ofta är ett resultat av en sekundär bakteriell infektion. Kennelhosta smittar både via direkt och indirekt kontakt från hund till hund. Många agens kan också infektera via aerosoler vilket ytterligare underlättar sjukdomens spridning. I kennelhostkomplexet finns både virus och bakterier beskrivna, där Canine adenovirus-2, Canine parainfluenzavirus-2 och *Bordetella bronchiseptica* har ansetts vara de huvudsakliga agensen. Nyare studier har dock påvisat att fler patogener är inblandade. Det styrks av faktumet att trots rutinmässig vaccinering mot de traditionella kennelhost-patogenerna så fortsätter kennelhosta vara ett problem.

Syftet med den här litteraturstudien är att utreda etiologin bakom kennelhosta och försöka fastställa vilka agens som nu är de viktigaste i komplexet. Den ämnar också att granska de tillgängliga vaccinen utvecklade mot agens i kennelhostkomplexet och se hur intervallen mellan vaccinationstillfällena bör se ut för att bästa möjliga skydd ska erhållas.

Canine parainfluenzavirus-2 och *Bordetella bronchiseptica* visar på högst prevalens vid kennelhostutbrott. Canine parainfluenzavirus-2 ger milda symtom, men kan predisponera för sekundära infektioner. *Bordetella bronchiseptica* är den vanligaste bakterien som detekteras i samband med utbrott, och ger allvarligare symtom än Canine parainfluenzavirus-2. Hos valpar och äldre individer finns det hög risk för utveckling av bronkopneumoni. Canine adenovirus-2 upptäcks sällan vid kennelhostutbrott med anledning av utbredda vaccineringsrutiner.

Bland de nyare agensen associerade med kennelhostkomplexet så är Canine respiratory coronavirus den vanligaste patogenen vid utbrott. Viruset har visat sig vid studier vara bland de tre vanligast detekterade patogenerna, tillsammans med *Bordetella bronchiseptica* och Canine parainfluenzavirus-2. Även andra virus och bakterier har blivit associerade med kennelhosta på senare tid, men det finns fortfarande okända patogener i komplexet som måste utredas, där metoder som metagenomik erbjuder nya möjligheter.

Intranasalt vaccin mot Canine parainfluenzavirus-2 och *Bordetella bronchiseptica* är effektivt både genom skydd mot sjukdomssymtom och förhindrande av utsöndring av agens. FASS rekommenderar att hunden vaccineras årligen för att ett gott skydd ska bibehållas, och studier visar att detta råd kan följas då hunden fortfarande är skyddad mot agensen 56 veckor efter vaccinationstillfället. Dock skyddar bara vaccinet mot två av alla agens som är associerade med kennelhosta, vilket resulterar i att hunden ändå kan utveckla sjukdomen. Därför krävs mer forskning på området så att ett bredare och effektivare vaccin kan utvecklas.

SUMMARY

Canine infectious respiratory disease (CIRD), or "kennel cough", is a disease with high prevalence in dogs, with symptoms including dry cough, nasal discharge and dyspnea. Outbreaks are associated with environments where dogs with different backgrounds are introduced and when individuals are staying close together. Complicated cases of CIRD can lead to fatal pneumonia, which often is the result of a secondary bacterial infection. CIRD is contagious through both direct and indirect contact between dogs. Many agents can also infect through aerosols which facilitates the spread of the disease. Both viruses and bacteria are described in the kennel cough complex, where Canine adenovirus-2, Canine parainfluenzavirus-2 and *Bordetella bronchiseptica* have been considered the main agents. However, recent studies have shown that additional pathogens are involved. This is supported by the fact that despite vaccination against the traditional CIRD pathogens, kennel cough continues to be a problem.

The aim of this literature study is to investigate the etiology of CIRD and based on that determine which agents that currently are the most important in the complex. It also intends to review the available vaccines developed against the agents of the kennel cough complex, and determine how long the intervals between the vaccination sessions should be to establish the best possible protection.

Canine parainfluenzavirus-2 and *Bordetella bronchiseptica* show the highest prevalence in kennel cough outbreaks. Canine parainfluenzavirus-2 produces mild symptoms, but may predispose to secondary infections. *Bordetella bronchiseptica* is the most common bacteria detected in outbreaks of kennel cough, and it causes more severe symptoms than Canine parainfluenzavirus-2. In puppies and older individuals there is a high risk of developing bronchopneumonia. Canine adenovirus-2 is seldom detected at kennel cough outbreaks and the reason seems to be widespread vaccination routines.

Among the newer agents associated with CIRD, Canine respiratory coronavirus is the most common pathogen. Studies have shown that the virus is one of the top three highest detected pathogens, together with *Bordetella bronchiseptica* and Canine parainfluenzavirus-2. Many other viruses and bacteria have been associated with kennel cough, but there are still unknown pathogens that remains to be investigated. In this matter, methods like metagenomics offer new and needed possibilities.

Intranasal vaccine against Canine parainfluenzavirus-2 and *Bordetella bronchiseptica* is effective through both protection against development of symptoms and prevention of excretion of agents. FASS recommends that all dogs should be vaccinated annually to maintain a good protection, and studies shows that this advice can be trusted since the dog is still protected against the pathogens 56 weeks after the vaccination. However, the vaccine only establish a protection against two of all agents that are associated with kennel cough, which result in that the dog still is able to catch the disease. Therefore, more research is needed in this area, so that a wider and more effective vaccine can be developed.

INLEDNING

Kennelhosta är en respiratorisk sjukdom med hög morbiditet som drabbar hundar i alla åldrar (Chalker *et al.*, 2003). Det anses vara en av de mest prevalenta sjukdomarna globalt hos hund (Buonavoglia & Martella, 2007). Symtomen på kennelhosta är hosta, näsflöde och andningssvårigheter, men i svåra fall kan det utvecklas till fatala pneumonier. Sjukdomen smittar via näsflöde från hund till hund, men kan också spridas i luften med aerosoler. Detta gör att kennelhosta lätt sprids, vilket möjliggör stora utbrott i en hundpopulation (Quinn *et al.*, 2011). Sjukdomen innebär lidande för djuret, men är också ett ekonomiskt bekymmer avseende behandlingskostnader och fördröjning gällande försäljning av hundar (Mitchell & Brownlie, 2015).

Canine parainfluenzavirus-2, *Bordetella bronchiseptica* och Canine adenovirus-2 är de agens som traditionellt sett har ansetts vara de huvudsakliga patogenerna bakom kennelhosta (Appel & Bemis, 1978). Mot alla dessa finns vaccin att tillgå, men trots rutinmässig användning så fortsätter kennelhosta att vara ett problem. Detta tyder på att det finns ytterligare agens i sjukdomskomplexet (Buonavoglia & Martella, 2007). Upptäckten av nya patogener i samband med utbrott av kennelhosta innebär nya mål inom vaccinutvecklingen för att åstadkomma ett effektivare skydd mot sjukdomen (Mitchell & Brownlie, 2015).

Denna litteraturstudie ämnar att utreda de vanligaste patogenerna i samband med utbrott av kennelhosta och utifrån det avgöra vilka som verkar vara de huvudsakliga agensen. Arbetet kommer begränsa sig till de agens som har undersökts och upptäckts i de studier om kennelhosta som har granskats i den här litteraturstudien. Utöver detta så kommer de tillgängliga vaccinnöjligheternas effektivitet att undersökas samt hur vaccinationsintervallen bör se ut för att ett optimalt skydd ska erhållas.

Då detta arbete kommer använda sig av många förkortningar, hänvisas läsare till Tabell 1 för redovisning av patogenernas namn och förkortningar.

METOD OCH MATERIAL

De vetenskapliga databaserna Web of Science, PubMed och Scopus har använts för att hitta litteratur om ämnet. Sökorden som användes var "Kennel cough", "Canine infectious respiratory disease", "CIRD" och "Canine infectious tracheobronchitis". När prevention/vaccinnöjligheter undersöktes så lades även "prevention" OR vaccin* till.

LITTERATURÖVERSIKT

Allmänt om kennelhosta

Kennelhosta benämns ofta som "kennelhostkomplexet" på grund av sjukdomens multifaktoriella etiologi, där både virus och bakterier finns beskrivna (Priestnall *et al.*, 2014). Ett bevis på detta är en epidemiologisk studie i Italien som visade att alla hundar där fler än en kennelhosta-patogen kunde detekteras samtidigt, hade märkbara respiratoriska symtom (Decaro *et al.*, 2016). Denna hundsjukdom har även en motsvarighet hos gris och nöt, nämligen "Porcine respiratory disease complex" och "Bovine respiratory disease complex" (Mitchell and

Brownlie, 2015). Det finns två beskrivna former av kennelhosta. Den okomplicerade varianten är vanligast och innefattar symtomen torrhosta och näsflöde som oftast orsakas av en viral infektion i trachea och bronker. Den komplicerade formen innebär en sekundär bakterieinfektion i lungorna, vilket huvudsakligen är en risk för valpar och immunosupprimerade individer (Buonavoglia & Martella, 2007). De traditionellt sett vanligaste patogenerna bakom utbrott av kennelhosta är *Bordetella bronchiseptica*, Canine adenovirus-2 (CAV-2), Canine parainfluenzavirus-2 (CPIV-2) och mer sällan Canine herpesvirus-1 (CHV-1) som snarare är associerad med dödlighet hos små valpar. Canine distemper virus/valpsjukevirus (CDV) och Canine adenovirus-1 (CAV-1) kan också vara involverade, men de ger oftast mer systemiskt utbredda sjukdomsförlopp (Decaro *et al.*, 2016). CDV och CAV-1 är dock ovanliga nu för tiden på grund av rutinmässig vaccination av hundar (Erles *et al.*, 2004).

Spridning av kennelhosta

Sjukdomen sprids via sekret från luftvägarna, både genom direkt och indirekt kontakt, samt via aerosoler. Den infekterade hunden kan utsöndra patogener i flera månader efter det att symtomen har försvunnit. Ett viktigt första steg är att försöka isolera hunden om den visar tecken på kennelhosta. En grundlig rengöring av miljön som hundarna vistas i kan minska spridningen av de flesta patogener, men denna grad av hygienivå är ofta svår att upprätthålla (Mitchell & Brownlie, 2015). Kennelhosta är framförallt ett problem i djurhem, hundkennlar eller andra miljöer där hundar vistas nära inpå varandra och där nya djur ofta introduceras (McCandlish *et al.*, 1978). En studie visade att 90% av en grupp på 424 hundar fick kennelhosta under de tre första veckorna efter att de hade kommit till ett djurhem (Chalker *et al.*, 2003b). Faktorer så som miljöombyte och stress, vilka båda är associerade med djurhem, kan också vara bidragande till kennelhostutbrott (Mitchell & Brownlie, 2015).

Förståelse för mikroorganismers interaktion med värdens immunförsvar är viktigt både för kartläggning av kennelhostas infektionsväg och för utveckling av vaccin. Hundens medfödda immunförsvar är det första som skyddar när en patogen når den nasala slemhinnan. Det medfödda försvaret är framförallt viktigt när hunden stöter på en patogen för första gången. Det består av dels fysiskt försvar i form av epitelbarriär och ciliära mekanismer, och dels kemiska komponenter så som defensiner, lysozymer och komplementkaskad som kan inhibera och/eller döda invaderande patogener. Mikroorganismer har ofta mekanismer för att undkomma detta, och genom att de orsakar förstörelse av det respiratoriska epitelet så förloras en viktig skyddande barriär. Makrofager och neutrofila granulocyter kommer snabbt till infektionsstället och har som uppgift att fagocytera mikroorganismer (Mitchell & Brownlie, 2015). Produktion av interferon är viktigt gällande försvar mot virus. Interferon förhindrar den virala replikationen, och har vid studier upptäckts ha stor betydelse vid bland annat infektion av influensavirus (McNab *et al.*, 2015). Det adaptiva immunförsvaret är antigenspecifikt och ger upphov till immunologiskt minne, vilket leder till att antikroppar kan produceras snabbare nästa gång hunden exponeras för samma antigen. Kennelhostkomplexet ger upphov till både lokalt immunsvaret i slemhinnan, och ett systemiskt immunsvaret när infektionen har fått fäste. Antikroppen IgA dominerar vid den lokala immuniteten i nässlemhinnan, i de nedre luftvägarna finns även IgM och IgG. Det cellulära försvaret är viktigt framförallt vid virala patogener. T-

lymfocyter kan inte förhindra att patogener kommer in i vävnaden, men är viktiga för att få bort mikroorganismer när de väl har infekterat värdceller (Mitchell & Brownlie, 2015).

Traditionella patogener i kennelhostkomplexet

Bordetella bronchiseptica

McCandlish et al. presenterade år 1978 en studie i *Veterinary record* där de undersökte 35 hundar med kennelhosta. 27 av dessa hundar hade histologiska bevis för att ha en respiratorisk sjukdom, varav 15 hade bakterier som kunde isoleras. Den vanligaste bakterien var *Bordetella bronchiseptica* (11/15 hundar). Alla hundar i vilka *B. bronchiseptica* kunde isoleras hade tracheobronkit med purulent exsudat (McCandlish et al., 1978). En studie har kunnat påvisa att isolering av *B. bronchiseptica* ökar med nivå av respiratoriska symtom (Chalker et al., 2003b). I en seroepidemiologisk studie i Sverige med 304 hundar var prevalensen av *B. bronchiseptica* 22% (Englund et al., 2003). En annan studie visade att bakterien var den vanligast förekommande patogenen i fall med kennelhosta, då den kunde detekteras i 78,7% hundar med kliniska symtom. Det visade sig också finnas en skillnad mellan privatägda hundar och djurhemshundar, där *B. bronchiseptica* var signifikant vanligare hos privatägda hundar (Schulz et al., 2014). *B. bronchiseptica* är gramnegativa stavar som är strikta aerober. Bakterien har adhesiner som gör så att de kan fästa till cilier i de övre luftvägarna, där de sedan kan förhindra cilierörelse med hjälp av cytotoxin. Kliniska symtom uppträder omkring tre till fyra dagar efter infektion och brukar vara i maximalt 14 dagar. Det finns dock risk för valpar och äldre hundar att utveckla bronkopneumoni. Lokala antikroppar (IgA) börjar produceras cirka fyra dagar efter infektion, men IgA kan bara förhindra att ytterligare bakterier binder in till cilier och klarar inte av att eliminera de som redan har fått fäste (Quinn et al., 2011). Det är istället det cellmedierade svaret som är det viktigaste vid *B. bordetella* infektion. Bakterien har också immunomodulerande mekanismer. Dendritiska celler (DC) plockar upp *Bordetella bronchiseptica* och bakteriens förmåga att kvarleva i DC kan försena det immunologiska svaret. Det försämrar också DCs funktion vilket kan resultera i att sekundära infektioner lättare får fäste (Guzman et al., 1994). *B. bronchiseptica* kan ge kliniska symtom på egen hand, men saminfektion med andra bakterier eller virus kan försvåra allvarlighetsgraden (Decaro et al., 2016). Denna bakterie tenderar också att finnas hos friska hundar och hos infekterade hundar utan symtom (Chalker et al., 2003b). Detta på grund av dess förmåga att kunna reglera sin virulens (Joffe et al., 2016).

Canine parainfluenzavirus-2

Canine parainfluenzavirus-2 (CPIV-2) tillhör genus Rubulavirus i subfamiljen Paramyxovirinae i familjen Paramyxoviridae. Det är ett enkelsträngat RNA-virus med hölje som replikerar i cytoplasman hos värdcellen (Quinn et al., 2011). Canine parainfluenzavirus-2 var den kennelhost-patogen som var mest frekvent i en undersökning i Italien som publicerades år 2016. Den återfanns i 18/138 provtagna hundar, varav 16 hade respiratoriska symtom (Decaro et al., 2016). CPIV-2 tenderar att ge mildare symtom än *B. bronchiseptica*, men kan ofta agera i saminfektion med bakterien vilket resulterar i allvarligare sjukdomsförlopp. Virusets utsöndras i en kortare period när hunden är sjuk än vad *B. bronchiseptica* gör, men på grund av dess höga morbiditet så kan den ge utbredda utbrott snabbt (Englund et al., 2003). Symtom som associeras med viruset är torrhosta, vattnigt näsflöde, tonsillit och pharyngit, men då den ofta

deltar i saminfektioner så kan svårare symtom uppstå. Symtom uppstår två till åtta dagar efter infektion och varar i omkring åtta dagar om det inte blir några komplikationer i form av sekundära patogener (Buonavoglia & Martella, 2007).

Canine adenovirus-2

Canine adenovirus-2 (CAV-2) är en globalt spridd och viktig patogen framförallt hos valpar och äldre hundar som inte har blivit vaccinerade (Appel & Bemis, 1978). CAV-2 har tropism för respiratoriskt epitel samt tarmepitel och ger milda kliniska symtom. Det smittar oro-nasalt och det tar lång tid innan antikroppar börjar produceras (ofta inte före nio dagar efter infektion). Ensam ger viruset sällan märkbara symtom, men det kan trots det ge upphov till lunglesioner hos hunden (Buonavoglia & Martella, 2007). Adenovirus är dubbelsträngade DNA-virus utan hölje. De replikerar i värdcellens nukleus vilket resulterar i intranukleära inklusionskroppar. De är tåliga och kan överleva flera veckor i miljön, de kan också smitta via aerosoler. Virusutsöndring hos den infekterade hunden pågår i cirka nio dagar efter infektion (Quinn *et al.*, 2011). CAV-2 isoleras allt mer sällan i samband med kennelhosta på grund av utbredda vaccineringsrutiner (Erles & Brownlie, 2005). Ett exempel på det här är en studie med 86 hundar där ingen individ visade sig vara positiv för CAV-2 (Joffe *et al.*, 2016).

Canine herpesvirus-1

Herpesviridae är en virusfamilj med hölje (vilket gör dem känsliga i miljön) och de replikerar i nukleus i värdcellen. Viruset av intresse i kennelhostkomplexet är Canine herpesvirus-1 (CHV-1) som återfinns i subfamiljen Alphaherpesvirinae. Det smittar oronasalt och vaginalt. Valpar kan smittas in utero eller vid födseln (Quinn *et al.*, 2011). Infektion hos valpar under två veckors ålder resulterar i en fatal systemisk sjukdom som leder till nekros och hemorrhagiska processer i flera organ. Latenta infektioner hos äldre hundar kan reaktiveras av stress eller immunosupprimerande läkemedel så som glukokortikoider, vilket gör så att hunden börjar utsöndra virus som sedan kan infektera andra individer (Buonavoglia & Martella, 2007). CHV-1 upptäckts ofta i samband med kennelhostutbrott, men dess fullständiga betydelse för sjukdomen är fortfarande oklar. Vid experimentella infektionsförsök så har CHV-1 gett upphov till rhinit, pharyngit och klassiska kennelhostsymtom. I en serologisk studie där man tittade på antikropps nivåer i serum hos hundar från två olika kennlar, upptäcktes det att hundar efter kennelhostutbrott hade serokonverterat mot CHV-1 (Erles & Brownlie, 2005). I en longitudinell studie av virus associerade med kennelhostutbrott var CHV-1 vanligare i sjukdomsfall med måttliga till svåra symtom, tillskillnad från CPIV-2 som detekterades oftare i hundar med inga eller milda kliniska symtom. Det identifierades också att infektion med CHV-1 tenderar att uppstå senare än infektioner med övriga patogener associerade med kennelhosta. CHV-1 upptäcktes sällan under det två första veckorna efter att nya hundar hade ankommit till ett djurhem, men blev vanligare vid den tredje och fjärde vistelseveckan. Därför var saminfektion med CHV-1 och andra mikroorganismer ovanlig, eftersom CHV-1 cirkulerade senare än de andra (Erles *et al.*, 2004). I Japan har det identifierats en CHV-1 med högre virulens än tidigare testade virus av samma art, och denna stam låg bakom ett allvarligt utbrott av respiratorisk sjukdom där många hundar dog. Hundarna blev svårt sjuka och vid undersökningar kunde man enbart detektera CHV-1. Den troligaste bakomliggande orsaken till det svåra sjukdomsförloppet var att individerna var stressade och immunosupprimerade (Kawakami *et al.*, 2010).

Nya patogener associerade med kennelhosta

Canine respiratory coronavirus

Hos nötkreatur är coronavirus en viktig patogen i "Bovine respiratory disease complex" vilket kan liknas vid kennelhosta hos hund. Coronavirus tillhör familjen *Coronaviridae* som är höljeförsedda virus. Första gången coronavirus associerades till kennelhosta var i en studie i Storbritannien år 2003. De serologiska testerna med ELISA gjordes med antigen från just Bovine corona virus. Resultatet var att 99% av hundarna var positiva efter 21 dagars vistelse på en kennel. Med PCR kunde man upptäcka Canine coronavirus i både trachea och lunga, vilket indikerar att viruset kan infektera både övre och nedre luftvägar. Det här coronaviruset tillhör grupp β coronavirus på grund det har hemagglutinin/esteras-glykoprotein, vilket bara återfinns i grupp β . Detta gör så att det har ganska låg likhet med Enteric canine coronavirus som tillhör grupp α . Studien visade också att hundar som redan hade antikroppar mot detta virus när de kom till kenneln hade mindre risk att utveckla respiratorisk sjukdom. Dock utvecklade 50% (17/34) av de seropositiva hundarna ändå respiratorisk sjukdom, jämfört med 83,1% (64/77) av de seronegativa hundarna. Författarna diskuterade om detta kan bero på att andra patogener låg bakom dess fall, eller om nivån eller kvaliteten (ej neutraliserande) av antikroppar inte var tillräcklig som skydd hos dessa individer (Erles *et al.*, 2003). Det har nu bevisats ett kausalt samband mellan Canine respiratory coronavirus (CRCoV) och respiratoriskt syndrom hos hund. Infektion av viruset resulterar oftast i milda symtom, med torrhosta och näsflöde. CRCoV har vid experimentiellt inducerade infektioner gett ihopklumpade, förkortade och skadade cilier samt inflammation i de övre luftvägarna (Priestnall *et al.*, 2014). En studie gjord i Italien visade att CRCoV var den näst vanligaste detekterade patogenen vid kennelhostutbrott efter CPIV-2 (Decaro *et al.*, 2016). I en annan studie där hundar delades upp i fall/kontroll beroende på om de hade symtom av kennelhosta eller ej, upptäcktes CRCoV i 9,4% av fallen, men inte i någon av kontrollhundarna (Joffe *et al.*, 2016). Det har också uppmärksamats att CRCoV tillsammans med CPIV-2 är de vanligaste patogenerna de två första veckorna efter att nya hundar har introducerats till en hundkennel, men att de sedan minskar i prevalens och ersätts av exempelvis *B. bronchiseptica* och CHV-1 (Erles *et al.*, 2004).

Canine pneumovirus

Fortsättningsvis har även ett annat virus med en motsvarighet i "Bovine respiratory disease complex" identifierats vid kennelhostutbrott hos hund. Canine pneumovirus (CnPnV) tillhör familjen *Paramyxoviridae* och subfamiljen *Pneumovirinae* och är väldigt likt Bovine respiratory syncytial virus. I en studie visades det att alla hundar under sex månaders ålder var seronegativa, sen skedde en gradvis ökning fram till att hundarna blev sju till tolv år. Majoriteten av hundar som var positiva för Canine pneumovirus utvecklade respiratoriska symtom och graden på dem var milda till måttliga. Det detekterades också att hundar som var seropositiva hade signifikant lägre risk att utveckla respiratorisk sjukdom (Mitchell *et al.*, 2013). Men virusets fullständiga roll i kennelhostkomplexet måste ännu utredas. De respiratoriska symtom som viruset ger upphov till kopplas till ett kraftigt inducerat svar av neutrofiler och proinflammatoriska cytokiner. Pneumovirus har också en del immunomodulerande mekanismer, bland annat genom dess undvikande av interferon-1 (Priestnall *et al.*, 2014).

Canine influenza virus

Canine influenza virus (CIV) tros ha smittat direkt från häst till hund, detta på grund av att viruset har många genetiska likheter med Equine influenza virus/Ekvint influensavirus H3N8, då alla åtta genomsegment är identiska. Speciellt för CIV är att det tenderar att återfinnas i de lägre andningsvägarna, snarare än de övre likt de andra respiratoriska virusen. Infekterade hundar kan utveckla en hyperplastisk, nekrotiserande tracheit och bronkit, i vissa fall även pneumoni. Det verkar dock finnas en högre känslighet hos hundrasen Greyhound gällande utveckling av fatal pneumoni av viruset (Priestnall *et al.*, 2014). Det är dock bara i USA som detta virus är endemiskt (Priestnall & Smith, 2012). I en fall-kontrollstudie som gjordes i Kanada var ingen av hundarna positiva för CIV (Joffe *et al.*, 2016). Den milda formen av influensa hos hund ger feber och ofta slemmig hosta i omkring 10-14 dagar, vilket kan likna symtomen vid kennelhosta (Buonavoglia & Martella, 2007).

Streptococcus spp.

Det har även isolerats betahemolytiska *Streptococcus* i fall med kennelhosta. De arter som har detekterats är *Streptococcus canis* och *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, men aldrig samtidigt. I en studie upptäcktes *S. canis* hos hundar både med och utan symtom, medan isolering av *S. equi* subsp. *zooepidemicus* istället innebar ökad svårighet av symtom. *S. canis* har inte varit associerat med kennelhosta tidigare, och det är fortfarande inte klarlagt om den kan agera som en primär patogen. *S. equi* subsp. *zooepidemicus* tenderar att finnas i de nedre luftvägarna och kan ge upphov till hemorragisk pneumoni (Chalker *et al.*, 2003a). Infektion med *S. equi* subsp. *zooepidemicus* är associerad till en svår, ibland fatal, form av kennelhosta (Buonavoglia & Martella, 2007). Det anses att virus kan predisponera för infektion av den här bakterien (Priestnall *et al.*, 2014).

Mycoplasma spp.

Mycoplasma cynos har detekterats vid fall av kennelhosta, men den är svår att isolera och kan lätt döljas bakom en massiv växt av *S. equi* subsp. *zooepidemicus*. *M. cynos* verkar ha högst prevalens hos hundar under ett års ålder och upptäcks sällan hos äldre hundar. Bakterien har isolerats i cilierat epitel i trachea, men kan även finnas i lunga, konjunktiva och tonsiller. Bakterien ger upphov till måttliga respiratoriska symtom (Chalker *et al.*, 2004). I en studie av vilka patogener som kunde detekteras i fall av kennelhosta upptäcktes två trippelinfektioner med *B. bronchiseptica*, CPIV och *M. cynos*, och två dubbelinfektioner med *B. bronchiseptica* och *M. cynos*. I denna studie var det allvarligare kliniska symtom när *M. cynos* var inblandad. I några hundar kunde man även detektera en annan *Mycoplasma*, nämligen *M. canis*. *M. canis* roll i kennelhostkomplexet verkar dock vara minimal (Decaro *et al.*, 2016).

Saminfektioner

I en studie som utfördes i Italien hade 48 av 138 provtagna hundar minst en kennelhostpatogen som kunde isoleras. Hos kliniskt sjuka hundar kunde patogener isoleras i 37/78 fall. Saminfektion upptäcktes i nio djur, där alla visade symtom. Det detekterades också att saminfektion tillsammans med *M. cynos* gav upphov till de allvarligaste symtomen. *M. cynos* upptäcktes både tillsammans med CRCoV och *M. canis* (Decaro *et al.*, 2016). I en fall-kontroll studie i Kanada identifierades det att 32/64 av fall-hundarna hade två eller fler

kennelhostpatogener som kunde isoleras. Det här kunde jämförelsevis bara upptäckas i 3/22 av kontrollhundarna (Joffe *et al.*, 2016). Liknande resultat upptäcktes av Schulz *et al.* då de identifierade att hundar med respiratoriska symtom hade två eller fler patogener i 23/61 fall, medan friska hundarna enbart hade det i 2/90 fall (Schulz *et al.*, 2014). CnPnV verkar vara ett virus som ofta uppträder i saminfektioner. Vid en undersökning så detekterades viruset i 29/205 hundar, där nio fall var tillsammans med CrCoV och åtta fall tillsammans med CPIV-2 (Mitchell *et al.*, 2013).

Patogener som ännu behöver utredas

Canine bocavirus tillhör subfamiljen Parvovirinae i familjen *Parvoviridae*. Viruset delas upp i tre grupper; A, B och C, där B och C har identifierats hos hundar med respiratoriska symtom. Men ett tydligt samband mellan kennelhosta och Canine bocavirus har ännu ej kunnat fastställas. Canine hepacivirus är ett annat virus vars roll i kennelhostkomplexet inte har kunnat kartläggas. Viruset upptäcktes i samband med att 33 hundar med kennelhosta undersöktes, där Canine hepacivirus detekteras i nio av hundarna (Priestnall *et al.*, 2014). Canine reovirus är ett dubbelsträngat RNA-virus i familjen *Reoviridae*. Tre serotyper inom viruset har kunnat upptäckas, där typ 2 och 3 har detekterats hos hundar med respiratoriska symtom och samtidig diarré. Dock så har experimentella försök inte lyckats ge några symtom hos djuren, och det diskuteras därför om Canine reovirus inte är en primär patogen utan endast ger synergisk effekt tillsammans med andra agens (Buonavoglia & Martella, 2007).

I takt med att nya metoder för detektion av virus utvecklas så kommer sannolikt fler patogener i kennelhostkomplexet att upptäckas, där istället många svabbprov idag klassificeras som negativa (Mochizuki *et al.*, 2008). Metagenomik är ett exempel på ett forskningsområde som har gett upphov till nya möjligheter gällande detektion av nya virus och andra mikroorganismer. Metagenomik innebär en genetisk analys som detekterar alla genetiska sekvenser i ett prov av intresse. Detta ger en mycket bredare kapacitet än många andra metoder som ofta bara ställs in på en enda gensekvens, exempelvis 16sRNA-genen. Vidare användning av metagenomik kommer leda till en bredare förståelse av mikroorganismer och deras diversitet (Thomas *et al.*, 2012).

Prevention

Enligt The World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) så finns det grundvaccin som alla hundar bör få vid rekommenderade intervall, för att skyddas mot sjukdomar av globalt intresse. Grundvaccin för hund innefattar skydd mot Canine distemper virus/valpsjukevirus, Canine adenovirus typ 1 och 2 och Canine parvovirus-2 (Day *et al.*, 2016). AniCura rekommenderar på sin hemsida att djurägaren ska vaccinera hunden med grundvaccin i två omgångar, med första tillfället då djuret är runt sex till åtta veckor och andra när den är cirka tolv veckor. Grundvaccinet mot sjukdomarna ovan kallas DHP-vaccin och skyddar mot CAV-2 som är en av komponenterna i kennelhostkomplexet (AniCura, 2014). Det finns även en utökad variant av det vaccinet, DHPPi, som administreras subkutant och även ger skydd mot Canine parainfluenzavirus-2 (FASS, 2012). KC-vaccin och PI-vaccin är vaccin som endast riktar in sig på patogener i kennelhostkomplexet. KC innehåller en stam av *Bordetella bronchiseptica* och en levande attenuerad stam av CPIV, och det administreras intranasalt

(FASS, 2015). En positiv aspekt med intranasalt vaccin är att det ger lokal immunitet hos hundarna och interfererar därför inte med maternella antikroppar vilket gör att man även kan ge det till valpar (Gore *et al.*, 2005). PI skyddar endast mot CPIV och ges subkutant. Båda dessa vacciner ska ges årligen. Det finns även vaccin mot sjukdom orsakad av herpesvirus. Vaccinet innehåller antigen från Canine herpesvirus-1 och administreras första gången vid tidpunkten då tiken ska paras, och andra gången en till två veckor före valpning (FASS, 2015). Vid en studie isolerades inte CHV-1 hos någon av valparna där tiken hade blivit vaccinerad mot Canine herpesvirus-1. Herpesvaccinet skyddar valparna mot sjukdom genom passiv immunitet via moderns råmjölk. Viruset i vaccinet är svagt immunogent, därför är det rekommenderat att vaccinera tiken så nära inpå valpning som möjligt så att antikropps nivåerna är höga när valparna diar (Poulet *et al.*, 2001). Det har även visats att vaccinering mot herpes hos äldre individer kan minska utsöndring av virus om reaktivering av latent infektion skulle ske (Kawakami *et al.*, 2010).

En studie visade att hundar som vaccinerats både mot CPIV och *B. bronchiseptica* hade i genomsnitt symtom av kennelhosta i en dag efter exponering av patogener, medan hundar som inte var vaccinerade hade symtom i 18,6 dagar. Det visades också att intranasalt och subkutan/intramuskulär administrering av vaccin gav lika gott immunologiskt skydd, men hundens utsöndring av agens var mindre efter intranasalt vaccin (Kontor *et al.*, 1981). WSAVA rekommenderar därför intranasalt vaccin framför subkutant. Positivt med den intranasala varianten är att det ger upphov både till både lokalt och systemiskt immunförsvar (Mitchell and Brownlie, 2015). I en annan studie undersöktes känslighet mot exponering av *B. bronchiseptica* och CPIV hos hundar som 1) blivit vaccinerade med KC-vaccin 56 veckor innan försök, 2) hundar i samma ålder som inte blivit vaccinerade, och 3) 10 veckor gamla valpar som ej blivit vaccinerade. Hundarna i grupp 3 utvecklade kraftiga symtom och det var också hos de individerna som högst antal *B. bronchiseptica* kunde isoleras. Hundarna i grupp 1 hade 61% lägre klinisk bedömningsgrad än hundarna i grupp 2, och 90% lägre än de i grupp 3. Det kunde därför konstateras att vaccination skyddar mot både symtom och utsöndring av virus och bakterier. Det påvisades också att motståndskraften mot *B. bronchiseptica* är svagare hos valpar (Jacobs *et al.*, 2005). Studien ovan visade att hundar har ett gott skydd mot CPIV och *B. bronchiseptica* 56 veckor efter vaccinationstillfället. En annan studie testade istället att exponera intranasalt vaccinerade hundar mot *B. bronchiseptica* endast några timmar efter vaccinationstillfället. Det kunde inte påvisas någon signifikant skillnad gällande symtom hos ovaccinerade hundar och hundar som hade vaccinerats 48 timmar innan exponering. Men hundarna som testades 72 timmar efter vaccination visade på gott skydd och utvecklade knappt några kliniska symtom (Gore *et al.*, 2005).

Genomgångna patogener i kennelhostkomplexet

Tabell 1: Sammanfattande tabell över genomgångna patogener i kennelhostkomplexet

Bakterie/virus	Namn	Svenskt namn	Förkortning	Vaccin
Bakterie	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	Ja
Virus	Canine parainfluenzavirus-2	Hundens parainfluenzavirus-2	CPIV-2	Ja
Virus	Canine adenovirus-2	Hundens adenovirus-2	CAV-2	Ja
Virus	Canine herpesvirus-1	Hundens herpesvirus-1	CHV-1	Ja
Virus	Canine respiratory coronavirus	Hundens respiratoriska coronavirus	CRCoV	Nej
Virus	Canine pneumovirus	Hundens pneumovirus	CnPnV	Nej
Virus	Canine influenza virus	Hundens influensavirus	CIV	Nej
Bakterie	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	<i>Streptococcus equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	Nej
Bakterie	<i>Mycoplasma cynos</i>	<i>Mycoplasma cynos</i>	<i>M. cynos</i>	Nej

DISKUSSION

Kennelhosta är en svår sjukdom att undvika på grund av dess höga morbiditet. Det är framförallt en risk när hundar med olika bakgrunder möts, vilket möjliggör att nya smittor introduceras och sprids. Studier bekräftar att en multietiologisk infektion har högre risk att ge kliniska symtom hos hunden, vilket visar på att kennelhosta är ett komplex av agens som kan samverka. Det man kan göra är att försöka isolera djuret när det visar tecken på symtom och försöka hålla så god hygien som möjligt där hundarna vistas. Då sjukdomen smittar via sekret från luftvägarna så är vattenskålen ett typiskt smittbärande objekt som bör beaktas. Kennelhosta avtar ofta efter cirka tio dagar, men har man otur kan sekundära infektioner inträffa vilket kan leda till pneumoni. *B. bronchiseptica* utsöndras en lång tid efter det att symtomen har avtagit, därför kan det vara klokt att undvika att låta hunden träffa utomstående hundar nära inpå tillfrisknandet (Quinn *et al.*, 2011).

Studier visar att CAV-2, som tidigare var en vanlig patogen bakom kennelhostutbrott, inte längre har så hög prevalens på grund av skydd från grundvaccin till hund. *B. bronchiseptica* och CPIV-2 är fortfarande vanligt förekommande, men då det nu finns vaccin som ger gott skydd mot dem båda så kan det möjligtvis innebära att de också blir ovanligare i samband med sjukdomen. CPIV-2 associeras ofta med milda symtom, men kan verka predisponerande för sekundära patogener. I studier har den visat på hög prevalens, och den kan finnas hos både friska och sjuka djur. Om hunden är vaccinerad med exempelvis DHPPi så kan den ändå vara bärare av, och utsöndra, CPIV-2, eftersom subkutan vaccin ej skyddar mot infektion utan bara mot sjukdomssymtom (Buonavoglia & Martella, 2007). En mer frekvent användning av intranasalt KC-vaccin, som både ger lokalt och systemiskt immunsvaret och minskar utsöndring av virus, kan på så sätt minska prevalensen av CPIV-2 hos hundar. Herpesvirus finns det också vaccin mot, och det skyddar effektivt mot den fatala sjukdomen hos nyfödda valpar som viruset kan ge upphov till. Oroande är dock det allvarliga sjukdomsutbrottet som orsakades av en höggradigt virulent form av herpesvirus, vilket visar på att herpesvirus även kan innebära en risk för vuxna individer.

Nya agens som har detekterats är Canine respiratory coronavirus, *Mycoplasma cynos*, *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*, Canine pneumovirus och Canine influenzavirus, där *S. equi* subsp. *zooepidemicus* är den som tenderar att ge allvarligast sjukdomsförlopp. CRCoV har vid etiologiska studier visat sig ha hög prevalens i samband med kennelhosta och är ofta en av de tre vanligaste patogenerna, tillsammans med *B. bronchiseptica* och CPIV-2. Trots upptäckten av nya agens så klassificeras fortfarande många svabbprov som negativa, vilket tyder på att det finns ytterligare okända patogener i kennelhostkomplexet (Mochizuki *et al.*, 2008). Nyare studier har försökt att dra samband mellan andra virus och kennelhosta. Canine bocavirus, Canine hepacivirus och Canine reovirus är tre virus som har detekterats i samband med respiratoriska symtom hos hund, men där inget kausalt samband har kunnat fastställas. Många av de studier som har undersökts i denna litteraturstudie har inte testat för de här virusen, vilka annars kanske hade kunnat förklara en del av de negativa proven.

Studier visar att vaccin ger ett effektivt skydd mot både CPIV-2 och *B. bronchiseptica*, där intranasal administrering är att föredra då det även förhindrar utsöndring av agens. Även om CPIV-2 och *B. bronchiseptica* vid undersökningar har visat sig ha högst prevalens i utbrott av kennelhosta, bör det beaktas att kennelhostkomplexet består av fler patogener som vaccinet inte skyddar mot. Ett exempel är CRCoV som har visat sig vara vanlig i sjukdomsfall, men som inte hindras av vaccinet. En annan faktor gällande vaccinets effektivitet är huruvida hunden har varit utsatt för agens innan vaccinering eller ej. En studie visade att hundar som tidigare har exponerats för antigen av *B. bronchiseptica*, naturligt eller via vaccin, svarade med en högre ökning av antikroppar vid vaccineringen. Det betyder att en booster-dos kan vara avgörande för naiva hundars chans att erhålla ett effektivt skydd (Ellis *et al.*, 2014).

Intranasalt vaccin mot *B. bronchiseptica* ger ett gott skydd så snart som 72 timmar efter vaccinationstillfället. Detta är en positiv aspekt i djurhem och liknande där hundar snabbt måste skyddas mot cirkulerande patogener. FASS rekommenderar att vaccin mot CPIV-2 och *B. bronchiseptica* ska ges årligen för att ett effektivt skydd ska upprätthållas. Det stöds av undersökningar som visar att hundarna efter 56 veckor fortfarande är skyddade mot CPIV-2 och *B. bronchiseptica*. Det betyder också att hundägare inte behöver stressa för att nästa dos

ska ges maximalt ett år efter den förra för att behålla ett gott skydd. Vetskapen om vaccinet snabba verkan gör också så att man med gott samvete kan vänta någon vecka.

Avslutningsvis så verkar CPIV-2, *B. bronchiseptica* och CRCoV nu vara de huvudsakliga agensen i kennelhostkomplexet. Det har även upptäckts att CPIV-2 och CRCoV tenderar att ge milda symtom, men att de kan predisponera för sekundär infektion med exempelvis CHV-1 eller *B. bronchiseptica* vilket resulterar i allvarligare symtom. Det upptäcks dock hela tiden nya agens som kan vara associerade med kennelhosta, och nya metoder så som metagenomik kan leda till att hela komplexet så småningom kan utredas. Mot CPIV-2 och *B. bronchiseptica* finns ett effektivt, intranasalt vaccin utvecklat som både skyddar mot sjukdomssymtom och utsöndring av agens. Det rekommenderade intervallet för vaccinering är ett år, studier har dock visat att hundarna har ett gott skydd även efter 56 veckor. Trots användning av det här vaccinet så utvecklar hundar fortfarande kennelhosta, därför krävs ytterligare kartläggning av mikrober för att ett bredare och effektivare vaccin i framtiden ska kunna tillverkas.

LITTERATURFÖRTECKNING

- AniCura, (2014-09-02) *När är det dags att vaccinera?*. <http://www.anicura.se/vastra-djursjukhuset/aktuellt/nyheter/2014/nar-ar-det-dags-att-vaccinera/> [2017-03-01]
- Appel, M., Bemis, D., 1978. Canine Contagious Respiratory-Disease Complex (kennel Cough). *Cornell Vet.* 68, 70–75.
- Buonavoglia, C., Martella, V., 2007. Canine respiratory viruses. *Vet. Res.* 38, 355–373. doi:10.1051/vetres:2006058
- Chalker, V.J., Brooks, H.W., Brownlie, J., 2003a. The association of *Streptococcus equi* subsp *zooepidemicus* with canine infectious respiratory disease. *Vet. Microbiol.* 95, 149–156. doi:10.1016/S0378-1135(03)00155-X
- Chalker, V.J., Owen, W.M.A., Paterson, C., Barker, E., Brooks, H., Rycroft, A.N., Brownlie, J., 2004. Mycoplasmas associated with canine infectious respiratory disease. *Microbiol.-Sgm* 150, 3491–3497. doi:10.1099/mic.0.26848-0
- Chalker, V.J., Toomey, C., Opperman, S., Brooks, H.W., Ibuoye, M.A., Brownlie, J., Rycroft, A.N., 2003b. Respiratory disease in kennelled dogs: Serological responses to *Bordetella bronchiseptica* lipopolysaccharide do not correlate with bacterial isolation or clinical respiratory symptoms. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10, 352–356. doi:10.1128/CDLI.10.3.352-356.2003
- Day, M.J., Horzinek, M.C., Schultz, R.D., Squirez, R.A., 2016. Guidelines for vaccination of dogs and cats., *Journal of Small Animal Practice*, 57.
- Decaro, N., Mari, V., Larocca, V., Losurdo, M., Lanave, G., Lucente, M.S., Corrente, M., Catella, C., Bo, S., Elia, G., Torre, G., Grandolfo, E., Martella, V., Buonavoglia, C., 2016. Molecular surveillance of traditional and emerging pathogens associated with canine infectious respiratory disease. *Vet. Microbiol.* 192, 21–25. doi:10.1016/j.vetmic.2016.06.009
- Englund, L., Jacobs, A. a. C., Klingeborn, B., Chriel, M., 2003. Seroepidemiological survey of *Bordetella bronchiseptica* and canine parainfluenza-2 virus in dogs in Sweden. *Vet. Rec.* 152, 251–254.
- Erles, K., Brownlie, J., 2005. Investigation into the causes of canine infectious respiratory disease: antibody responses to canine respiratory coronavirus and canine herpesvirus in two kennelled dog populations. *Arch. Virol.* 150, 1493–1504. doi:10.1007/s00705-005-0533-x
- Erles, K., Dubovi, E.J., Brooks, H.W., Brownlie, J., 2004. Longitudinal study of viruses associated with canine infectious respiratory disease. *J. Clin. Microbiol.* 42, 4524–4529.
- Erles, K., Toomey, C., Brooks, H.W., Brownlie, J., 2003. Detection of a group 2 coronavirus i dogs with canine infectious respiratory disease. *Virology.* 310, 216-223
- FASS, (2015-10-20), *Nobivac KC vet.*
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20070314000021>, [2017-03-01]
- FASS, (2015-03-25), *Nobivac Pi vet.*
<http://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20030516000045>, [2017-03-01]
- FASS, (2015-09), *Eurican Herpes 2015*,
<https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=20010326000015>, [2017-03-01]
- Gore, T., Headley, M., Laris, R., Bergman, J., Sutton, D., Horspool, L.J.I., Jacobs, A. a. C., 2005. Intranasal kennel cough vaccine protecting dogs from experimental *Bordetella bronchiseptica* challenge within 72 hours. *Vet. Rec.* 156, 482–483.

- Guzman, C., Rohde, M., Bock, M., Timmis, K., 1994. Invasion and Intracellular Survival of *Bordetella-Bronchiseptica* in Mouse Dendritic Cells. *Infect. Immun.* 62, 5528–5537.
- Jacobs, A. a. C., Theelen, R.P.H., Jaspers, R., Horspool, L.J.I., Sutton, D., Bergman, J., Paul, G., 2005. Protection of dogs for 13 months against *Bordetella bronchiseptica* and canine parainfluenza virus with a modified live vaccine. *Vet. Rec.* 157, 19–23.
- Joffe, D.J., Lelewski, R., Weese, J.S., McGill-Worsley, J., Shankel, C., Mendonca, S., Sager, T., Smith, M., Poljak, Z., 2016. Factors associated with development of Canine Infectious Respiratory Disease Complex (CIRDC) in dogs in 5 Canadian small animal clinics. *Can. Vet. J.-Rev. Veterinaire Can.* 57, 46–51.
- Kawakami, K., Ogawa, H., Maeda, K., Imai, A., Ohashi, E., Matsunaga, S., Tohya, Y., Ohshima, T., Mochizuki, M., 2010. Nosocomial Outbreak of Serious Canine Infectious Tracheobronchitis (Kennel Cough) Caused by Canine Herpesvirus Infection. *J. Clin. Microbiol.* 48, 1176–1181. doi:10.1128/JCM.02128-09
- Kontor, E., Wegrzyn, R., Goodnow, R., 1981. Canine Infectious Tracheobronchitis - Effects of an Intranasal Live Canine Parainfluenza-Bordetella-Bronchiseptica Vaccine on Viral Shedding and Clinical Tracheobronchitis (kennel Cough). *Am. J. Vet. Res.* 42, 1694–1698.
- McCandlish, I.A., Thompson, H., Cornwell, H.J., Wright, N.G., 1978. A study of dogs with kennel cough. *Vet. Rec.* 102, 293–301.
- McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A., O'Garra, A., 2015. Type 1 interferons in infectious disease. *Nature Reviews Immunology.* 15, 87-103
- Mitchell, J.A., Brownlie, J., 2015. The challenges in developing effective canine infectious respiratory disease vaccines. *J. Pharm. Pharmacol.* 67, 372–381. doi:10.1111/jphp.12380
- Mitchell, J.A., Cardwell, J.M., Renshaw, R.W., Dubovi, E.J., Brownlie, J., 2013. Detection of Canine Pneumovirus in Dogs with Canine Infectious Respiratory Disease. *J. Clin. Microbiol.* 51, 4112–4119. doi:10.1128/JCM.02312-13
- Mochizuki, M., Yachi, A., Ohshima, T., Ohuchi, A., Ishida, T., 2008. Etiologic study of upper respiratory infections of household dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 70, 563–569. doi:10.1292/jvms.70.563
- Poulet, H., Guigal, P.M., Soulier, M., Leroy, V., Fayet, G., Minke, J., Merial, G.C., 2001. Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dams. *Vet. Rec.* 148, 691–695.
- Priestnall, S.L., Mitchell, J.A., Walker, C.A., Erles, K., Brownlie, J., 2014. New and Emerging Pathogens in Canine Infectious Respiratory Disease. *Vet. Pathol.* 51, 492–504. doi:10.1177/0300985813511130
- Priestnall, S.L., Smith, K.C., 2012. Canine infectious respiratory disease: Tackling the unknown unknowns. *Vet. J.* 191, 271–272. doi:10.1016/j.tvjl.2011.12.013
- Quinn, P., Markey, B.K., Leonard, F.C., Fitzpatrick, E.S., Fanning, S., Hartigan, P.J., 2011. *Veterinary microbiology and microbial disease.* 2. uppl. Wiley-Blackwell.
- Schulz, B.S., Kurz, S., Weber, K., Balzer, H.-J., Hartmann, K., 2014. Detection of respiratory viruses and *Bordetella bronchiseptica* in dogs with acute respiratory tract infections. *Vet. J.* 201, 365–369. doi:10.1016/j.tvjl.2014.04.019
- Thomas, T., Gilbert, J., Meyer, F., 2012. Metagenomics - a guide from sampling to data analysis. *Microb. Inform. Exp.* 2, 3–3. doi:10.1186/2042-5783-2-3

Cover: AdobeStock