



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för Biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap (BVF)

Bluetongue

Europeiska utbrott och kontrollmetoder

Sara Fjellstad

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:20

Bluetongue

Europeiska utbrott och kontrollmetoder

Bluetongue

European outbreaks and control methods

Sara Fjellstad

Handledare: *Susanna Sternberg Lewerin, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

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: 2017:20

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

Nyckelord: *Bluetongue, utbrott, kontrollmetoder, övervakning, restriktioner*

Key words: *Bluetongue, outbreaks, control methods, surveillance, restrictions*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för BVF

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Patogenes och patologiska förändringar	3
Kliniska tecken.....	4
Spridningens historia	5
<i>Tabell 1.</i>	<i>5</i>
<i>Tabell 1. Fortsättning.....</i>	<i>6</i>
<i>Introduktionen av BTV i Europa.....</i>	<i>7</i>
<i>BTV:s spridning ändras drastiskt i Europa</i>	<i>7</i>
<i>BTV-8 når Europa</i>	<i>7</i>
<i>Fler utbrott 2014 och 2015</i>	<i>7</i>
Spridningsvägar	8
<i>Culicoides och BTV:s förflyttningmöjligheter</i>	<i>8</i>
<i>Spridning inom en region.....</i>	<i>8</i>
<i>Långväga spridning.....</i>	<i>8</i>
<i>BTV-8.....</i>	<i>8</i>
<i>BTV-8 och Sverige</i>	<i>9</i>
Bekämpning och kontrollmetoder	9
<i>Vacciner.....</i>	<i>9</i>
<i>Vektorkontroll</i>	<i>11</i>
<i>Restriktioner.....</i>	<i>11</i>
<i>Övervakning.....</i>	<i>12</i>
DISKUSSION.....	13
REFERENSLISTA	18

SAMMANFATTNING

Bluetonguevirus (BTV) är ett vektorburet virus som orsakar sjukdom hos idisslare, främst får. På senare år har BTV oväntat spridits långt norrut i Europa med flera olika serotyper delaktiga. Virusets spridning är komplicerad och ofta svår att härleda då det sprids med svidknott av vissa *Culicoides* arter som både kan transporteras långa sträckor med vinden men också genom transport ombord på bl.a. flygplan och båtar. Därtill diskuteras det vilken inverkan de pågående klimatförändringarna kan ha då effektiv spridning av viruset kräver ett varmt klimat. BTV har orsakat stor ekonomisk påverkan speciellt i Europa sen dess spridning norrut.

Denna litteraturstudie inriktar sig på att granska hur spridningen av bluetongue har skett i Europa, hur de europeiska utbrotten har hanterats genom åren, vilka kontrollmetoder som står till buds och inom vilka områden forskning har skett för att bättre kunna hantera och förhindra framtida utbrott.

För att kontrollera spridningen av BTV har förordningar och direktiv instiftats av den Europeiska Unionen, men exakt hur olika länder har hanterat olika utbrott har dock skiljt sig ganska mycket. De kontrollmetoder som har stått till buds har varit vaccination, passiv och klinisk övervakning av tamdjur, övervakning av vilda djur, entomologisk övervakning, vektorkontroll och restriktioner i form av skydds- och övervakningszoner med begränsningar av transporter av djur.

Vaccinering har visat sig vara den mest effektiva metoden för att kontrollera spridningen av BTV och därmed även dess ekonomiska konsekvenser. Dock har det visat sig finnas problem med de vacciner som använts och används. Problemen har inte endast setts i form av biverkningar utan även genom att det inte har gått att skilja på vaccinerade och infekterade djur. Dessutom är det ett problem att det finns många olika serotyper. Även om vaccinering skett mot en specifik serotyp, har det visat sig att spridningen av en serotyp ibland följts av en annan. Arbetet med att få fram nya bättre vacciner går framåt och på senare år har även forskning skett inom entomologisk övervakning och övervakning av vilda djur. Dock saknas fortfarande kunskaper inom vissa områden som behövs för att bättre kontrollmetoder för BTV ska kunna utvecklas.

SUMMARY

Bluetongue virus (BTV) is a vector-borne virus which causes clinical disease in ruminants, especially in sheep. In recent years, BTV unexpectedly spread far north in Europe with several different serotypes involved. The spread of the virus is complex and often difficult to trace as it is spread by midges of certain *Culicoides* species, which can be transported long distances by the wind, but they can also be transported on e.g. airplanes and boats. In addition, it is discussed what impact the ongoing climate change has had since the transmission of the virus requires a warm climate. Especially in Europe BTV has caused great economic impact since the virus spread north and caused severe outbreaks.

The aim of this study is to review how the transmission of bluetongue has occurred in Europe, how the European outbreaks have been managed through the years, what control methods are available and also what research has been done to better manage or prevent future outbreaks.

To be able to control BTV, regulations and directives have been issued by the European Union. However, exactly how different countries have managed different outbreaks has varied quite a lot. One of the control methods that has been available is vaccination, but there are also others such as passive and clinical surveillance of domestic animals, surveillance of wild animals, entomological surveillance, vector control, restrictions of animal movements in surveillance and protection zones.

Vaccination has proven to be the most effective control method of BTV, and thereby also its economic consequences. However, problems have been seen with the vaccines used. Both side effects, and inability to distinguish between vaccinated and infected animals, have been problematic. The many different serotypes also cause problems, even if an animal has been vaccinated against one serotype it is not protected from subsequent infections with other serotypes. The progress with obtaining new better vaccines is going forward and in recent years, research has also been done within entomological and wildlife surveillance. However, there is still a lack of knowledge within certain areas needed for progression with development of better control methods.

INLEDNING

Bluetonguevirus (BTV) är ett vektorburet virus som orsakar sjukdom hos idisslare (Maclachlan, 2011) och sprids genom bett från vuxna honliga svidknott, av vissa *Culicoides* arter (Kyriakis *et al.*, 2015; F. Vandenbussche *et al.*, 2009). Bluetongue anses vara en av de viktigaste sjukdomarna hos tamboskap (Mellor *et al.*, 2008) och viruset har påvisats på alla kontinenter utom Antarktis (Maclachlan, 2011). Det har på senare år oväntat spridits långt norrut i Europa med flera olika serotyper delaktiga. Anledningen till denna dramatiska förändring av virusets spridning är komplicerad och länkas bl.a. till huvudvektorn *Culicoides imicolus* nyliga expanderings i geografisk utbredning, medverkan av nya *Culicoides* arter och pågående klimatförändringar (Mellor *et al.*, 2008). Hittills är 24 serotyper identifierade med varierad virulens (Ruiz-Fons *et al.*, 2014; OIE, 2013). Många olika serotyper med endast en liten benägenhet att ge korsimmunitet innebär att vaccinationsstrategier är komplicerade (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008). Att kontrollera spridningen av viruset är komplicerat just pga. att det sprids med svidknotten *Culicoides* som har ett opportunistiskt ätbeteende och därtill ständigt finns närvarande i vissa områden (Maclachlan & Mayo, 2013). Målet med litteraturstudien är att granska hur spridningen av bluetongue har skett i Europa, hur de europeiska utbrotten har hanterats genom åren, vilka kontrollmetoder som står till buds och inom vilka områden som forskning skett för att bättre kunna hantera och förhindra framtida utbrott.

På grund av virusets stora ekonomiska påverkan är det en OIE-listad sjukdom (Office International des Epizooties) (OIE, 2013). Att sjukdomen orsakar så stor ekonomisk påverkan beror på att den resulterar i minskad produktion och död bland djuren men också p.g.a. att den leder till restriktioner vid förflyttningar av djur vilket medför förluster inom handeln. Det tillkommer även kostnader för kontrollmetoder som vaccinering och övervakning (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008).

MATERIAL OCH METODER

Litteratur till studien erhöles genom databaserna Web of Science, Google scholar, Pubmed och Primo. Sökord som använts är bland annat (outbreak* AND bluetongue* AND control*), (eradicate* AND bluetongue* AND vector*) och (bluetongue* AND vaccin*).

Reviewartiklar har också använts för att finna fler referenser och grundinformation har även hämtats från OIEs hemsida och boken Veterinary Microbiology and Microbial Disease (Quinn *et al.*, 2011).

LITTERATURÖVERSIKT

Patogenes och patologiska förändringar

BTV är ett orbivirus som tillhör familjen *Reoviridae*. Viruset är vektorburet och orsakar klinisk sjukdom främst hos får men även hos nötkreatur och en del hjortarter, dock kan alla idisslare infekteras. I vissa sammanhang kan viruset även överföras via placentan och via sädesvätska (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008). Efter bett från ett infekterat svidknott prolifererar viruset först i den lokala lymfvävnaden i mononukleära fagocyter, endotelceller och lymfocyter och fäster

därtill vid erythrocyter för att sedan proliferera i lungorna och i huden där de mindre blodkärlen skadas. Orsakerna bakom den relaterade cytolysen och de virusinducerade vasoaktiva mediatorerna som orsakar endotelskada är dock ännu oklara, men p.g.a. att endotelcellerna skadas induceras en sammandragning. Sammandragningen följs av stas, sekretion, försämrad lokal cirkulation, diapedes blödning, inflammatoriska ödem och kapillär koagulationsnekros, vilka följs av chock (Ganter, 2014). Inkubationstiden är upp till tio dagar hos får (Quinn *et al.*, 2011). P.g.a. erythrocyternas livslängd varar viremin i ungefär 40 dagar hos får och 80 dagar hos nötkreatur. Enligt Terrestrial Animal Health Code bedöms viruset kunna tas upp vid bett från *Culicoides*-svidknott och på så vis spridas vidare under 60 dagar efter infektion hos både får och nötkreatur (OIE, 2016a).

Patologiska förändringar karakteriseras av utbredda ödem och blödningar i lymfknutor, lungor, hjärta och skelettmuskulatur (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008). Senare under förloppet bildas lesioner i nos och munhåla samt interdigitalt vilket leder till hälta och att djuret får svårt att äta (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008; Quinn *et al.*, 2011). Hur pass allvarlig sjukdomen blir beror på djurets hälsotillstånd och ålder (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008). Äldre djur tenderar att vara mer mottagliga för infektion än yngre och symtomens allvarlighetsgrad verkar variera med rasen hos de drabbade djuren och serotypen och stammen av det infekterande viruset (Mellor *et al.*, 2008). Även exponering för solljus verkar ha en inverkan på graden av lesionerna (Quinn *et al.*, 2011).

Kliniska tecken

Sjukdomen kan uttrycka sig kliniskt på olika sätt, från subklinisk infektion eller mild sjukdom till akut sjukdom med eventuell dödlig utgång. Djur som överlever sjukdomen kan utveckla kronisk dermatit och vesikulära och eroderande lesioner interdigitalt och i mukosan. Nötkreatur utvecklar vanligtvis inte kliniska tecken förutom vid infektion med serotyp 8, men kan däremot utveckla IgE-medierade överkänslighetsreaktioner. De är därtill viktiga reservoarer för viruset och bidrar därmed till spridningen. Kliniska tecken hos infekterade djur kan vara: feber, trötthet, ödem och erosioner i mukosan i munhåla, näshåla och kring nos och öron (Schwartz-Cornil *et al.*, 2008) samt ökad salivering, nästäppa, hyperemi och hälta. BTV kan även leda till reproduktionsproblem i form av abort eller att ungarna föds svaga eller missbildade (Quinn *et al.*, 2011).

Spridningens historia

Tabell 1. Översikt av BTV serotyper dokumenterade i Europa fram till 2016. (Mellor et al., 2008; Saegerman et al., 2008; De Clercq et al., 2009 OIE, 2016b; OIE, 2016c; OIE, 2016,d)

BTV Serotyp	Land	Årtal
BTV-1	Grekland	1998 – 2001 & 2009 – 2010
	Italien	2000 – 2004, 2006 – 2007 & 2010 – 2016
	Portugal	2007 – 2010, 2012 & 2015
	Frankrike	2007 – 2010 & 2013 – 2014
	Spanien	2007 – 2015
	Kroatien	2014 – 2015
BTV-2	Spanien	2000 & 2003 – 2004
	Frankrike	2000 – 2001 & 2003 – 2004
	Italien	2000 – 2004
	Portugal	2004
	Italien	2007 – 2015
BTV-3	Cypern	1924 – 2003*
BTV-4	Cypern	1924 – 2003* & 2011
	Grekland	1979 – 1980, 1989, 1998 – 2001 & 2011 – 2014
	Turkiet	1977 – 1979, 1999 – 2002 & 2014 – 2015
	Spanien	2000, 2003 – 2004, 2005 & 2010 – 2016
	Frankrike	2000 – 2001 & 2003 – 2004
	Italien	2000 – 2004, 2007 – 2008 & 2010 – 2016
	Portugal	2004, 2006 – 2007 & 2013
	Albanien	2014
	Bulgarien	2014
	Serbien	2014
	Ungern	2014 – 2015
	Makedonien	2014 – 2015
	Kroatien	2014 – 2016
	Rumänien	2014 – 2016
	Bosnien och Hercegovina	2015
Österrike	2015 – 2016	
Slovenien	2015 – 2016	
BTV-6	Tyskland	2008 – 2009
	Nederländerna	2008 – 2009
BTV-8	Nederländerna	2006 – 2007 & 2009
	Belgien	2006 – 2008
	Luxemburg	2006 – 2008
	Tyskland	2006 – 2009
	Frankrike	2006 – 2009 & 2015 – 2016
	Storbritannien	2007 – 2008
	Tjeckien	2007 – 2009
	Danmark	2007 – 2009
	Schweiz	2007 – 2010
	Ungern	2008

Tabell 1. Fortsättning

BTV Serotyp	Land	Årtal
	Grekland	2008 – 2009
	Österrike	2008 – 2009
	Sverige	2008 – 2009
	Spanien	2008 – 2010
	Italien	2008 – 2010 & 2013
	Norge	2009 – 2010
	Cypern	2016
BTV-9	Grekland	1998 – 2001
	Bulgarien	1999 & 2001 – 2002
	Turkiet	1999 – 2002
	Italien	2000 – 2004 & 2010 – 2013
	Kroatien	2001 & 2004
	Serbien	2001 – 2002
	Montenegro	2001 – 2002
	Makedonien	2001 – 2004
	Albanien	2002
	Bosnien och Hercegovina	2002 – 2003
BTV-10	Portugal	1956 – 1959
	Spanien	1956 – 1960
BTV-11	Belgien	2008
BTV-16	Grekland	1998 – 2001
	Turkiet	1999 – 2002 & 2010 – 2011
	Frankrike	2000 – 2001, 2003 – 2004 & 2005
	Italien	2000 – 2004, 2006 & 2012
	Kroatien	2001 & 2004
	Cypern	2003 – 2004, 2010 & 2014
	Grekland	2008 – 2012
Ej angivet	Malta	2005
	Spanien	2005
	Cypern	2005 – 2007
	Bulgarien	2006 – 2008
	Portugal	2011
	Rumänien	2014
	Kroatien	2014 – 2015
	Makedonien	2014 – 2015
	Bosnien och Hercegovina	2014 – 2016
	Italien	2015
	Albanien	2015 – 2016

*Serotyp 3 & 4 har rapporterats flera gånger mellan dessa år.

Introduktionen av BTV i Europa

Bluetongue beskrevs för första gången 1880 hos får i Sydafrika (Verwoerd, 2012). Virusets ansågs till en början vara begränsat till delar av Afrika och Cypern men 1943 upptäcktes det även i Israel och därefter även i USA, Indien, Australien, Spanien, Portugal, de grekiska öarna och Turkiet. (OIE, 2016b; Mellor *et al.*, 2008; Geering *et al.*, 1975). Utbrotten i Spanien och Portugal pågick mellan 1956 till 1960, orsakades av serotyp 10 och ledde då till allvarlig sjukdom med hög dödlighet, nästan 180 000 får dog. Åren 1979 till 1980 skedde mindre allvarliga utbrott på de grekiska öarna Rhodos och Lesbos och var då orsakade av serotyp 4. Två år tidigare, 1977 hade serotyp 4 även rapporterats i Turkiet, men inte från den europeiska delen av landet och Cypern verkade fortfarande vara det enda området i Europa där BTV orsakade återkommande utbrott (Mellor *et al.*, 2008).

BTV:s spridning ändras drastiskt i Europa

Utbredningen av BTV i Europa ändrades dock efter 1998 då serotyp 9 spreds från Turkiet till de grekiska öarna och det grekiska fastlandet och 2000 nådde Italien. Under det följande årtiondet skedde utbrott med totalt åtta serotyper i Europa; 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 och 16. Dessa upptäcktes i flertalet europeiska länder (se Tabell 1). Det totala antalet får som dog av dessa utbrott mellan 1998 och 2005 uppskattades vara långt över en miljon, inkluderat fåren i Nordafrika och Israel, och gjorde detta till det dittills allvarligaste utbrottet av BTV som registrerats (Mellor *et al.*, 2008).

BTV-8 når Europa

I augusti 2006 påvisades serotyp 8, först i Nederländerna och därefter i Belgien, Tyskland, Frankrike och Luxemburg. Det var första gången utbrott skedde av denna serotyp i Europa och första gången utbrott förekom så långt norrut. Viruset lyckades övervintra och 2007 spreds det vidare till Storbritannien, Danmark, Schweiz och Tjeckien. (OIE, 2016d; OIE, 2016e; Saegerman *et al.*, 2008). Året därpå spreds det även till Österrike, Ungern, Sverige, Italien, Grekland och Spanien och året därefter även till Norge (OIE, 2016d; OIE, 2016e). Denna serotyp förorsakade sjukdom, inte bara hos får utan även hos getter och nötkreatur (Belbis *et al.*, 2013). Den orsakade dessutom stor ekonomisk skada (Vandenbussche *et al.*, 2009), i exempelvis Nederländerna beräknades förlusterna vara 32,4 miljoner euro, 2006 och mellan 164-175 miljoner euro, 2007 (Velthuis *et al.*, 2010). Framför allt får och nötkreatur påverkades allvarligt och mer än 1,5 miljoner får uppskattades ha dött av serotyp 8 under åren 2006 till 2008 (Ganter, 2014). År 2008 isolerades BTV-6 i Nederländerna och Tyskland och BTV-11 i Belgien (Ganter, 2014; Vandenbussche *et al.*, 2009). År 2007 upptäcktes även BTV-1 i Spanien, det spreds även till Portugal och Frankrike (OIE, 2016d; OIE, 2016e).

Fler utbrott 2014 och 2015

År 2014 diagnosticerades BTV-4 på nytt i Grekland och därefter även i Bulgarien, Albanien, Kroatien, Makedonien, Ungern, Rumänien, Serbien och Turkiet (OIE, 2016d; OIE, 2016e). BTV-8 rapporterades återigen i Frankrike sommaren 2015 (Spedicato *et al.*, 2017) och denna stam visade sig vid fylogenetiska studier vara nära besläktad med den BTV-8 stam som tidigare cirkulerat i Frankrike. Det är oklart var det senare utbrottet härstammade från men det är möjligt

att BTV-8 cirkulerat i en låg förekomst hos vilda djur och/eller boskap sedan BTV-8 först spreds till Frankrike (Sailleau *et al.*, 2015).

Spridningsvägar

***Culicoides* och BTV:s förflyttningsmöjligheter**

Spridningen av BTV genom bitt av *Culicoides* spp. kan ske på flera olika sätt. Vektorena *Culicoides* spp. kan antingen sprida det vidare efter att ha blivit infekterade genom att själva flyga men också genom att transporteras långa sträckor med vinden eller genom att komma med in i flygplan eller båtar och på så vis transporteras långa sträckor. Viruset kan även spridas genom att infekterade djur, vilda eller tama förflyttas till nya områden och att *Culicoides* spp. därifrån sprider det vidare. (Saegerman *et al.*, 2008)

Spridning inom en region

Om viruset etableras i det nya området beror på antalet mottagliga värdar i området, viremins varaktighet och titern, vektorkapaciteten och klimatet (Saegerman *et al.*, 2008). Spridningen begränsas därför till tidpunkter och regioner där *Culicoides* finns närvarande. Vuxna *Culicoides* aktivitet varierar med årstiderna, temperaturen och tiden på dygnet. Temperaturen är dessutom en viktig faktor för replikationen av BTV hos vektorena och en ökad temperatur i och med klimatförändringarna skulle kunna öka förmågan att sprida viruset hos fler *Culicoides*-arter (Maclachlan, 2010). I vissa regioner är *Culicoides* aktiva, året runt i och med det varma klimat vissa länder har medan de i andra länder kan lyckas övervintra i många regioner. De har en ökad aktivitet under vår och höst (Mellor *et al.*, 2008) och då speciellt under soluppgång och solnedgång. Under natten minskar aktiviteten och under dagen begränsas den eller upphör helt (Mullens *et al.*, 2015).

Långväga spridning

För att ta upp några exempel spreds utbrotten med BTV-10 till Spanien och Portugal 1956-1960 med BTV-10 från Nordafrika. Av BTV-1, -4, -9 och -16 som upptäcktes först i Grekland, 1998 skulle BTV-4, -9 och -16 kunna ha spridits dit från Turkiet, Syrien och Jordanien, då dessa serotyper tidigare bekräftats där. BTV-1 skulle kunna ha introducerats via idisslare som förflyttats från södra Asien via Eurasian ruminant street, ett område som sträcker sig från centrala Asien till östra medelhavsområdet. Introduktionen av BTV-2 är även den oviss men skulle kunna ha nått Algeriet på ett liknande sätt som mul- och klövsjukan tros ha gjort d.v.s. via insmuggade nötkreatur och därefter vidare norrut med vindburna *Culicoides*. Även BTV-4 skulle kunna ha spridits via vindburna *Culicoides* men då ursprungligen från Marocko. (Mellor *et al.*, 2008)

BTV-8

Det speciella med BTV-8 är att den kan spridas vidare över placentan och infekterar på så vis fostret, vilket tros vara ovanligt jämfört med andra fältstammar. Tidigare ansågs det vara en egenskap som främst hörde till levande försvagade virusvaccin, vilket har lett till frågor om var serotypen härstammar ifrån. Likväl som införseln av BTV-8 är okänd är även införseln av BTV-6 och -11 det, men mänskliga aktiviteter skulle kunna vara inblandad då dessa två serotyper

innehåller gensegment från antingen laboriestedammar eller från levande försvagade vacciner framtagna från dessa (Maclachlan, 2010). Det finns även misstankar om att BTV-6:s introduktion skulle kunna vara länkat till olaglig användning av levande försvagat vaccin (Vandenbussche *et al.*, 2009).

BTV-8 och Sverige

I en studie undersöktes sannolikheten för att BTV-8 introducerades till Sverige via vindburna BTV-infekterade *Culicoides*, med hjälp av två atmosfäriska spridningsmodeller. Spridningsmodellerna var de så kallade Numerical Atmospheric-dispersion Modelling Environment och Multiscale Atmospheric Transport and Chemistry. BTV-8 identifierades för första gången i Sverige i september 2008 och båda modellerna i studien visade att vindar sannolikt hade kunnat föra knott från områden med infekterade djur i Tyskland och Danmark till södra Sverige i augusti 2008. Resultaten från studien tyder på att det skett flera introduktioner av infekterade knott på olika platser och på det sättet orsakat infektion hos spridda besättningar utan tecken på att BTV spridits vidare från dessa platser. (Ågren *et al.*, 2010)

Bekämpning och kontrollmetoder

Vacciner

Utbrötten under åren mellan 1998 till 2006 i Europa ledde till stora ekonomiska förluster och myndigheterna i de drabbade europeiska länderna genomförde vaccinering av boskapen utefter hur serotyperna spridits och med de vacciner som fanns tillgängliga. Europeiska unionen utfärdade ett direktiv (2000/75/EC) för kontroll och utrotning av BTV. Varje land kunde sedan föreslå egna metoder för att införa detta direktiv vad gällde bl.a. vaccinationsprogram för att kunna anpassa det till landets specifika behov beroende på geografi och djurpopulation. Vaccinationsstrategier kunde väljas att omfatta endast får, endast nötkreatur eller båda. Vid vaccinering av endast får, vilket valdes i vissa områden, kontrolleras dock inte cirkulationen av viruset mellan nötkreatur och vektorer. I andra områden som i Italien utfördes vaccination däremot av alla mottagliga idisslare. (Patta *et al.*, 2004)

Det finns än så länge två olika typer av vacciner tillgängliga, modifierade levande virusvacciner och inaktiverade vacciner. Modifierade levande virus vacciner består av en attenuerad form av BTV och inaktiverade vacciner består av en avdödad form av BTV samt någon form av adjuvans. Båda vaccintyperna har sina för och nackdelar. (Anderson, 2014)

Modifierade levande virus (MLV) vacciner

Efter de europeiska utbrötten 1998, importerades fyra monovalenta MLV-vacciner från Sydafrika, vilka användes i stor utsträckning till både får och nötkreatur. MLV-vaccinerna är billiga att producera och de visade sig generera en stark skyddande immunitet hos vaccinerade idisslare. Dock visade de sig också ge en del biverkningar hos främst får. En del vaccinerade får utvecklade kliniska symtom på bluetongue, som feber, huvudödem och hälsa. Lakterande får som utvecklade feber fick minskad mjölkproduktion. MLV-vacciner som innehållit en kombination med BTV-16 har gett allvarliga biverkningar och vaccinering med dem har därmed avbrutits (Savini *et al.*, 2008). Cypern som har haft utbrott av BTV sedan 1924, med en

majoritet som verkar ha varit serotyp 4, vaccinerade fåren med ett monovalent levande virus vaccin mot serotyp 4, mellan 1946-1957. Därefter avbröts dock vaccineringen p.g.a. ett flertal aborter till följd av vaccineringarna (Mellor *et al.*, 2008).

Otillräcklig attenuering av vacciner har länkats till teratogena effekter hos vaccinerade djur (Noad & Roy, 2009) och dessutom skulle vaccinstammen potentiellt kunna överföras via vektorerna till naiva djur. Det möjliggör att vaccinstammen blir virulent igen eller att en omsortering sker av dess gener med vildtypsstammar. Både MLV-stammar av typ BTV-2 och -16 har visat sig spridits lokalt i Europa och det finns misstanke om att spridning av MLV-vacciner utanför Europa har orsakat teratogena effekter hos ovaccinerade nötkreatur. Hur vanligt detta är och vilken betydelse det har är dock dåligt definierat (Savini *et al.*, 2008).

Attenuerade levande vacciner har använts vid många historiska utbrott (Mellor *et al.*, 2008; Savini *et al.*, 2008). När exempelvis Spanien och Portugal drabbades av utbrott 1956 självdog ungefär 133 000 får i Spanien och 46 000 i Portugal under de första fyra månaderna. En vaccineringskampanj sattes in, alla fåren i båda länderna vaccinerades och under 1957 rapporterades endast 51 får ha dött i Portugal och 168 i Spanien (Geering *et al.*, 1975). Turkiet drabbades av ett utbrott med serotyp 4 år 1977 och använde då ett lokalt producerat attenuerat vaccin. Utbrottet ansågs ha upphört i slutet av 1980, men fram till 1982 och möjligtvis ända fram till 1988, visade serologiska prover från ovaccinerade nötkreatur positiva svar. År 2000 upptäcktes BTV-2 på den franska ön Korsika och fram till 2004 skedde flera utbrott med serotyperna 2, 4 och 16. Under dessa år startades fyra olika vaccinationskampanjer, den första och den andra med monovalent levande vaccin mot BTV-2, den tredje med bivalent levande vaccin mot BTV-2 och -4 och den fjärde med levande vaccin mot BTV-2, -4 och -16. Efter september 2004 har inte ytterligare spridning av dessa tre serotyper detekterats på ön. Bulgarien använde ett sydafrikanskt attenuerat pentavalent vaccin mot serotyperna 3, 8, 9, 10 och 11, efter att landet drabbats av spridda utbrott i 85 byar, år 1999 med serotyp 9. I oktober samma år, när temperaturen drastiskt sjönk, upphörde cirkulationen av BTV, men 2001 drabbades landet på nytt av utbrott med serotyp 9, nu i 76 byar (Mellor *et al.*, 2008).

Inaktiverade vacciner

Inaktiverade (avdödade) vacciner som numera generellt används är väldigt säkra om de är korrekt producerade (Savini *et al.*, 2008). Jämfört med MLV-vacciner anses de vara säkrare eftersom de inte är associerade med viremi och inte kan medföra att en omsortering sker av dess gener med vildtypsstammar (Anderson, 2014). Dock kräver grundimmunisering två doser då den inducerade immuniteten inte är generellt långvarig och de är dessutom dyrare att producera än MLV-vacciner. En dos med inaktiverat vaccin mot BTV-4 visade sig förhindra viremi vid exponering två veckor senare, men sju månader senare var skyddet inte längre fullständigt (Savini *et al.*, 2008). Å andra sidan visade en studie utförd på får med inaktiverat BTV-8 vaccin att man kunde förhindra viremi när fåren utsattes för vildtypstammen om fåren dessförinnan fått två vaccindoser med två veckors mellanrum (Spedicato *et al.*, 2017).

Vektorkontroll

Spridningen av BTV i Europa sedan 1998 har lett till en ökad utveckling av kontrollen av *Culicoides*. Tidigare forskning har fokuserat på insekticidbehandlingar som appliceras på värdjuret, men det egentliga målet vad gäller BTV är inte att kontrollera vektorerna utan att minska överföringen av smittämnet (Mullens *et al.*, 2015). Kontrolltekniker av *Culicoides* kan sammanfattas till kemisk kontroll med insekticider för att döda vektorer eller avbryta blodsugning, biologisk kontroll med naturliga fiender som kan minska populationerna, kulturell kontroll genom att hålla djur inne och torrlägga våta områden samt molekylär kontroll där vektorernas arvs massa eller fysiologi ändras (Mullens *et al.*, 2015; Carpenter *et al.*, 2008).

Användningen av insekticider har implementerats som en kontrollmetod vid bl.a. utbrotten i Grekland 1998 (Mellor *et al.*, 2008). Därtill har vektorkontroll bl.a. införts vid utbrotten i Grekland 2008-2014, i Österrike 2008-2009 och 2015-2016, i Bosnien och Hercegovina 2014-2016, i Bulgarien 2006-2008 och 2014, i Storbritannien 2007-2008 och i Norge 2009-2010. Det har däremot inte införts vid utbrotten som skett bl.a. i Sverige och Danmark (OIE, 2016d). Vektorkontroll infördes även i restriktionszonen på 20 km i Belgien, Nederländerna och Tyskland vid utbrotten av serotyp 8, år 2006 (Mintiens *et al.*, 2008).

Restriktioner

Direktivet (2000/75/EC) som den Europeiska unionen utfärdade efter utbrotten som började 1998 för kontroll och utrotning av BTV, föreskrev att gårdar med utbrott och gårdar med bekräftad viruscirkulation skulle omges av en skyddszon med en radie på 100 km. Runt skyddszonen skulle en övervakningszon inrättas, 50 km från skyddszonen. Infekterade djur skulle därtill slaktas, brännas och begravas och mottagliga djur förbjöds att flyttas från skyddszoner till övervakningszoner (Patta *et al.*, 2004). En studie som utfördes över hanteringen av BTV-8 utbrottet 2006 visade att kontrollmetoderna som infördes inte räckte för att stoppa vidare spridning av viruset och kontrollera epidemin då det är svårt att begränsa förflyttningen av vektorer. Samtidigt visade studien även att restriktioner av förflyttning av djur är ett viktigt redskap för att kontrollera utbrott (Mintiens *et al.*, 2008).

Restriktioner har tillämpats vid flertalet utbrott genom historien (Mellor *et al.*, 2008; Geering *et al.*, 1975; Mintiens *et al.*, 2008), vid bl.a. utbrotten på de grekiska öarna 1979 kontrollerades spridningen genom begränsning av djurförflyttningar och förbud av export av levande idisslare. På ön Lesbos slaktades dessutom alla infekterade, tillfrisknade och seropositiva djur och 1991 förklarades Grekland fritt från bluetongue (Mellor *et al.*, 2008). De restriktioner som först sattes in i Belgien, Nederländerna och Tyskland vid utbrotten av BTV-8, år 2006, innefattade fullständiga restriktioner av förflyttning av idisslare i områden på 20 km, förbud av export av idisslare utanför skyddszonerna på 100 och 150 km och förbud mot att exportera idisslarprodukter från något av dessa tre restriktionsområden. Under epidemins gång lättades det dock på dessa restriktioner. Frankrikes restriktioner såg lite annorlunda ut och detaljerad lagstiftning fanns redan på plats efter tidigare utbrott av BTV. Alla djur som importerades från länder med utbrott testades och om de var positiva avlivades de. Dessutom tillät Frankrike endast import av levande idisslare från drabbade länder till bestämda slakterier (Mintiens *et al.*, 2008). Dock rapporterades BTV-8 återigen i Frankrike sommaren 2015 (Spedicato *et al.*, 2017).

Därtill har restriktioner även tillämpats i situationer av utbrott med misstänkta MLV-vaccinstammar. BTV-11 som isolerades 2008 visade sig efter genetisk analys kombinerad med serologiska och epidemiologiska analyser med största sannolikhet ha kommit från en MLV-vaccinstam och var därmed troligen inte en virulent fältstam. De belgiska myndigheterna avgränsade det BTV-11-positiva området i mitten på februari 2009 med en temporär kontrollzon. Handel med idisslare som fanns inom zonen eller som lämnat zonen efter den 1:a november 2008 var endast tillåtet efter att de testats negativa. I slutet av februari drogs slutsatsen att BTV-11 inte cirkulerade i området och kontrollzonen och handelsrestriktionerna lyftes i början av mars. (De Clercq *et al.*, 2009)

Övervakning

Aktiv övervakning av tamdjur

Kontrollen i delar av Europa är väldigt komplicerad på grund av samexistensen av flera olika serotyper i samma område. Därav behövs snabba, känsliga och specifika analyser för att korrekt kunna identifiera cirkulerande serotyper i fältprov och för att med rätt information kunna sätta in rätt kontrollmetoder. Olika serotyper ger olika konsekvenser och bör därför hanteras olika (Vandenbussche *et al.*, 2009). EU-direktivet (2000/75/EC) föreskrev utöver vaccinering och restriktioner, att serologisk och entomologisk övervakning skulle ske i skydds- och övervakningszonerna. Varje land kunde sedan föreslå egna metoder för att införa detta direktiv vad gällde serologisk och entomologisk övervakning, precis som de fick vad gällde vaccineringsprogram, för att även övervakningen skulle kunna anpassas till landets specifika behov (Patta *et al.*, 2004).

Efter utbrotten av BTV-8 i Europa föreskrevs genomförandet av obligatoriska övervakningssystem i EU förordningen (1266/2007/EC). Denna förordning innefattade de aktiva övervakningsmetoderna sentinelövervakning, en kombination av en serologisk och/eller en virologisk övervakning samt en målinriktad riskbaserad övervakning. Dessa var minimikrav som sedan anpassades och implementerades i respektive berört land. De aktiva övervakningsmetoderna som implementerades i Belgien år 2007 var screening vintertid, sentinelövervakning och exporttestning. I en studie (Welby *et al.*, 2013) utvärderades dessa metoders effektivitet vad avser tidig upptäckt, bevis för infektionsfrihet och den riskbaserade designen för landet. Författarna till studien kom fram till att sentinelprogram är effektiva för att tidigt upptäcka infektion och för att detektera frihet från infektion, såvidare tillräckligt många prov tas tillräckligt ofta. Screening vintertid anser författarna vara användbart för att bevisa frihet från infektion och vid tolkning av utbredningen i slutet av ett år.

Passiv (klinisk) övervakning av tamdjur

EU-förordningen (1266/2007/EC) innefattade även passiv klinisk övervakning. I studien om Belgiens övervakningsmetoder undersöktes även den övervakningsmetoden och författarna kom fram till att klinisk övervakning är effektiv för att tidigt upptäcka infektion och för att detektera frihet från infektion, men endast om tydligt kliniska tecken förväntas och hög medvetenhet om sjukdomen föreligger (Welby *et al.*, 2013). I en annan studie som också värderade övervakningsmetoder påpekar författarna nyttan av att informera lantbrukare med

djur om BTV och att involvera dem i övervakningen. Genom att informera lantbrukare om BTV:s potentiella förekomst och kliniska tecken kan de hjälpa till att rapportera och upptäcka utbrott (Souza Monteiro *et al.*, 2012).

Entomologisk övervakning

Övervakning av *Culicoides* kan ske med olika typer av fällor. Fällor som lockar till sig svidknotten med hjälp av koldioxid eller UV-ljus och sedan stänger in dem, eller genom mekanisk aspiration direkt från värddjuret (Mullens *et al.*, 2015). Systemisk övervakning av *Culicoides* har skett i flertalet europeiska länder där BTV har identifierats, med hjälp av ljusfällor. I en studie som bl.a. utfördes för att undersöka effektiviteten av denna övervakningsmetod visade det sig dock att metoden inte reflekterade antalet bitande *Culicoides* närvarande (Carpenter *et al.*, 2008). I en annan studie om vektorkontroll, poängterar författarna, som tidigare nämnts, att målet med att kontrollera *Culicoides* i själva verket är att minska överföringen av smittämnet som de orsakar som vektorer. För att göra det behövs det mål som specificerar hur mycket antalet bett från *Culicoides* måste minskas för att avbryta eller minska smittspridningen (Mullens *et al.*, 2015).

Övervakning av vilda djur

Likväl som spridningen av BTV efter 1998 ledde till en ökad utveckling av kunskapen kring *Culicoides* har den även gjort det vad gäller forskning om vilken roll vilda djur spelar i cirkulationen och spridningen av BTV. Vilda djur spelar en roll för indikationen om BTV:s cirkulation och genom att underhålla vektorer och virus. Intervention i populationer av vilda djur för att kontrollera infektioner som delas med domesticerade djur är begränsat till populationskontroll och vaccinering då inte rörelserestriktioner kan genomföras så som hos domesticerade djur. Det finns dock fortfarande stora kunskapsluckor avseende vilken roll vilda djur spelar. (Ruiz-Fons *et al.*, 2014)

DISKUSSION

Utbredningen av BTV i Europa ändrades drastiskt efter 1998 och det har diskuterats kring vilken påverkan klimatförändringarna har i det hela. Författaren till en artikel (Maclachlan, 2010) påpekar att efter utbrotten i Europa efter 1998 har klimatförändringarnas roll i spridningen av BTV väckt stort intresse. Vid användande av kontrollmetoder tas hänsyn till klimatet i det specifika området. I områden där *Culicoides* aktivitet avtar under den kallare årstiden, kan drabbade länder ta hjälp av den vektorfria säsongen för att utrota BTV. Dock är det inte helt säkert att viruset inte lyckas övervintra hos övervintrande vuxna *Culicoides* (Carpenter *et al.*, 2008) eller i fostret hos en tidigare infekterad tacka eller ko (Martinelle *et al.*, 2011). Hos vissa *Culicoides*-arter har aktivitet registrerats under varma vinterdagar, vilket innebär att just de första varma dagarna efter en kall årstid kan utgöra en risk för smittöverföring till idisslare som befinner sig i närheten av svidknottens övervintringsplatser (Carpenter *et al.*, 2008).

Spridningen av olika serotyper till olika områden har lett till mycket diskussioner, misstankar och undersökningar, dock är mycket fortfarande ovisst. I artikeln (Ågren *et al.*, 2010) som

undersökte sannolikheten för att BTV-8 introducerats till Sverige p.g.a. att BTV-infekterade *Culicoides* spridits hit med vinden skriver också författarna att olaglig import inte är en trolig smittkälla. Detta dels för att det inte sågs några olagligt importerade djur under vaccinationskampanjen, då alla idisslare individuellt identifierades på gårdar i södra Sverige med fler än tio idisslare och dels för att den geografiska utbredningen av smittan inte stödjer den teorin. I en annan studie (Napp *et al.*, 2013) studerades sannolikheten för att BTV-8-infekterade *Culicoides* skulle ha förts till Spanien i 2007, via båtar, flygplan eller långväga landtransporter. Författarna kom fram till att det endast hade varit en liten risk för det och för att den typen av spridningsväg ska utgöra en signifikant risk måste ett stort antal vektorer transporteras.

Olika övervakningsmetoder har implementerats i olika syften genom åren. Metoderna används för att upptäcka introduktion av olika serotyper till nya regioner, övervaka spridning av viruset, övervaka framgången av kontrollmetoderna, bekräfta att viruset utrotats från ett område samt i form av entomologisk övervakning för att bl.a. bedöma risken för en ny introduktion (Mellor *et al.*, 2008; Noad *et al.*, 2009; Sternberg Lewerin *et al.*, 2010). Nyttan av övervakning redan vid ökad risk för att en ny serotyp ska introduceras är viktig, för att på så vis snabbt kunna sätta in lämpliga kontrollmetoder visades i utbrottet av BTV-8 i Sverige (Sternberg Lewerin *et al.*, 2010). Redan innan BTV-8 upptäcktes i september 2008 hade en vektorövervakning, en klinisk övervakning och en intensiv aktiv övervakning hos nötkreatur inletts p.g.a. situationen i norra Europa. När BTV-8 senare upptäcktes den 6:e september 2008 inleddes en vaccinationskampanj redan den 8:e september. Den intensiva aktiva övervakningen fortsatte i hela Sverige men med fokus på den södra delen av landet där BTV-8 upptäckts, och i slutet av 2010 förklarades Sverige fritt från BTV (Ander *et al.*, 2011).

Flertalet vaccinationskampanjer med olika typer av vacciner har genomförts genom åren i olika länder. Vissa har satts in omedelbart efter identifierat utbrott medan andra har satts in senare. Olika vaccinationskampanjer har därtill gett olika resultat (Mellor *et al.*, 2008; Spedicato *et al.*, 2017; Sternberg Lewerin *et al.*, 2010; Ander *et al.*, 2011). Utöver hur snabbt vaccinationskampanjer sätts in, skiljer sig vaccinationskampanjer även åt beroende på om endast får vaccineras, endast nötkreatur eller både och. Vaccinering av endast får minskar infektionens kliniska påverkan men påverkar inte viruscirkulationen mellan nötkreatur och vektorer och vaccinering som kontrollmetod är då inte lika effektiv som den kan vara (Patta *et al.*, 2004). Vid exempelvis utbrottet av BTV-8 i Nederländerna 2006 sattes vaccination in av nötkreatur och får, först drygt två år efter att BTV introducerats till landet. Detta efter att viruset spridits vidare i Europa med stora ekonomiska konsekvenser, vaccinationen resulterade dock i ett succesivt upphörande av viruscirkulationen (Spedicato *et al.*, 2017). Vaccinering av endast får har tidigare implementerats vid utbrott på de Baleariska öarna och på Korsika, medan vaccinering av alla mottagliga idisslar boskap (nötkreatur, buffel, får och get) har använts i Italien (Patta *et al.*, 2004).

Det är viktigt att vaccinet skyddar mot viremi och inte endast mot klinisk sjukdom för att smittspridningen ska kunna kontrolleras. Det är även viktigt att inte endast vaccinera de djur som utvecklar klinisk sjukdom av en specifik serotyp, utan att alla djur som kan vara reservoarer

för viruset och därmed bidra till spridningen, vaccineras. Vaccinering av endast får kan vara effektivt för att minska antalet fall av klinisk sjukdom, men vaccinering av nötkreatur kan däremot vara mer effektivt för att minska smittspridningen då nötkreatur oftare är viremiska än vad får är (Patta *et al.*, 2004). Som tidigare nämnts kan dessutom en otillräcklig attenuering av MLV-vacciner möjliggöra för att vaccinstammen blir virulent igen och sedan sprids vidare (Savini *et al.*, 2008; Noad & Roy, 2009), vilket då innebär att vaccineringen i sig bidrar till spridning av viruset.

Vaccinering har visat sig vara den mest effektiva metoden för att kontrollera spridningen av BTV och därmed även minskat dess ekonomiska konsekvenser (Spedicato *et al.*, 2017). Efter introduktionen av BTV i Europa 1998 användes vaccinering för att minimera ekonomiska förluster inom animalieproduktionen, för att hämma viruscirkulationen och för att möjliggöra säkra förflyttningar av djur från endemiska områden (Savini *et al.*, 2008). Det finns dock problem med de vacciner som använts och används. För det första går det inte att skilja mellan vaccinerade och infekterade djur, vilket är viktigt speciellt vad gäller nötkreatur som ofta kan vara infekterade utan att visa symtom. För det andra är det ett problem att det finns så många olika serotyper och tillgängliga vacciner skyddar inte mot alla. Även om vaccinering skett mot en specifik serotyp så har det visat sig att spridningen av en serotyp ibland följts av en annan (Noad & Roy, 2009).

I en studie (Sumner *et al.*, 2012) som jämförde vaccinering som sätts in i förbyggande syfte mot vaccinering som sätts in efter konstaterat fall av BTV-1 i Storbritannien, kom författarna fram till att båda vaccineringsmetoderna begränsar spridningen vid ett utbrott, signifikant reducerar antalet drabbade gårdar och begränsar morbiditeten och mortaliteten. Förebyggande vaccinering minskade sannolikheten för att utbrott över huvud taget skulle ske efter en första introduktion av BTV-1 och författarna menar att det finns en starkare anledning att sätta in det vid en stor risk för introduktion av BTV-1. Vanligen hinner spridning av viruset ske innan sjukdomen upptäcks och därmed är vaccination som sätts in efter konstaterat fall inte lika effektivt för att hindra utbrott av BTV-1. Därtill är tidpunkten för en första introduktion av BTV av stor betydelse med tanke på att *Culicoides* är mest aktiv under varmare årstider. Ju tidigare under året ett utbrott sker desto större hinner utbrottet bli, eftersom viruset då får en lång varm period att spridas under. Därmed har även insättning av vaccination efter konstaterat fall mindre nytta vid den kallare delen av året jämfört med den varmare. Författarna menar att även BTV:s naturliga säsongsvariation av spridning bör tas i beaktande vid beslut om insättning av vaccination efter att fall redan har konstaterats under den kallare delen av året.

På senare år har forskning skett inom entomologisk övervakning, övervakning av vilda djur och inom vacciner. I en studie om *Culicoides* ekologi och kontroll påpekar författarna att det fortfarande är mycket kunskap som saknas om *Culicoides*, kunskap som behövs för att bättre kontrollmetoder för BTV ska kunna utvecklas. Författarna menar även att mer omfattande studier behövs genom samarbeten mellan entomologer, veterinärer, epidemiologer och virologer (Mullens *et al.*, 2015). Även i en studie om vilda djurs roll i viruscirkulationen av bluetongue, påpekar författarna att mycket kunskap saknas kring vilken roll de spelar i underhållet av *Culicoides* populationer och BTV (Ruiz-Fons *et al.*, 2014).

Då det är ett problem, att tillgängliga vacciner inte skyddar mot alla serotyper har vaccintillverkare bl.a. tittat på att förbättra första generationens monovalenta inaktiverade vaccin, genom vaccinering med en blandning av inaktiverade virusstammar. Men integration av ett antigen för alla 24 serotyper till ett enda vaccin är ännu inte genomförbart och dessutom är det tveksamt om ett sådant vaccin skulle ge ett starkt skydd mot alla serotyper menar författarna till artikeln. Det andra problemet med vacciner, att skilja mellan infekterade och vaccinerade djur arbetas det mycket med. Målet är att få fram så kallade DIVA vacciner (differentiating infected from vaccinated animals) och det finns ett antal olika alternativ av vacciner som är på väg att lösa problemet. (Noad & Roy, 2009)

Att få fram DIVA vaccin är viktigt p.g.a. de förflytningsrestriktioner som sätts in för BTV-positiva idisslare under utbrott och för att kunna övervaka vaccineffektiviteten. När vaccinerade djur inte kan skiljas från infekterade, riskerar länder att förlora sin status som fria från BTV efter vaccinering med konventionella vacciner, vilket kan leda till omfattande negativa ekonomiska konsekvenser. Därtill blir det svårt att övervaka vaccineffektiviteten när vaccinerade djur inte kan skiljas från infekterade djur. I samband med utvecklandet av DIVA vacciner är det även viktigt att antingen utveckla tillhörande diagnostiska DIVA tester eller att de DIVA vacciner som utvecklas baseras på existerande diagnostiska tester. I en avhandling (Anderson, 2014) där syftet varit att utveckla och utvärdera en ny subenhet DIVA vaccin mot BTV-8 hos nötkreatur, gav resultaten en lovande grund för vidare optimering och utveckling för ett experimentellt vaccin.

Som tidigare nämnts verkar symtomens allvarlighetsgrad variera med rasen hos de drabbade djuren (Mellor *et al.*, 2008) och tidigare har det även rapporterats att oförädlade raser verkar vara mer motståndskraftiga mot kliniska effekter av infektionen. Fastän Bluetongue beskrevs för första gången 1880 i Sydafrika är det sannolikt att viruset har cirkulerat hos vilda djur i Afrika sedan mycket längre tillbaks i tiden. Dock blev BTV ett problem först efter att högt mottagliga Merinofår importerats till Sydafrika från Spanien sent under 1700-talet. (Verwoerd, 2012). Ytterligare ett alternativ för att i framtiden kontrollera BTV nämns i en artikel (Ganter, 2014). Genom molekylär teknik och selektiv avel, menar författaren att det eventuellt med ett långt perspektiv skulle gå att öka motståndskraften mot BTV hos boskap.

Sammanfattningsvis är det många olika faktorer som spelar in för hur omfattande och svårkontrollerat ett utbrott av BTV blir. Till att börja med spelar det roll när under året ett utbrott sker, vilket typ av klimat som råder i det drabbade området, vilken eller vilka serotyper och stammar som sprids av det infekterande viruset, vilka arter av idisslare det finns i området som drabbas eller kan fortsätta att sprida smittan vidare och populationen av vektorer närvarande. Därtill spelar det roll hur pass förberett ett land är för ett utbrott av BTV, vilka övervakningsmetoder som har implementerats, hur snabbt en första introduktion av smittan upptäcks, vilka bekämpningsmetoder, kontrollmetoder och fortsatta övervakningsmetoder som då sätts in och hur snabbt det sker. Vid insättning av vaccination som visat sig vara den bäst lämpade kontrollmetoden, spelar det dessutom stor roll vilka djur som vaccineras för att vaccineringen ska ge ett skydd mot både klinisk sjukdom och viremi. För att i framtiden kunna

erbjuda förbättrade kontrollmetoder behöver DIVA vacciner utvecklas, det behövs mer kunskaper om *Culicoides* och vilken roll vilda djur spelar i underhållet av *Culicoides* populationer och BTV. Avslutningsvis tycker jag att det åtminstone är en intressant tanke om det dessutom, eventuellt skulle gå att öka motståndskraften hos tamboskapen genom selektiv avel.

REFERENSLISTA

- Ander, M., Meiswinkel, R. & Chirico, J. (2012). Seasonal dynamics of biting midges (Diptera: Ceratopogonidae: *Culicoides*), the potential vectors of bluetongue virus, in Sweden. *Veterinary Parasitology*, 184: 59-67.
- Anderson, J. (2014). *Development and Evaluation of a Subunit DIVA Vaccine Against Bluetongue Virus Serotype 8 in Cattle*. Diss. Uppsala: Sveriges lantbruksuniversitet.
- Belbis, G., Bréard, E., Cordonnier, N., Moulin, V., Desprat, A., Sailleau, C., Viarouge, C., Doceul, V., Zientara, S. & Milleman, Y. (2013). Evidence of transplacental transmission of bluetongue virus serotype 8 in goats. *Veterinary Microbiology*, 166: 394-404.
- Carpenter, S., Szmaragd, C., Barber, J., Labuschagne, K., Gubbins, S. & Mellor, P. (2008). An assessment of *Culicoides* surveillance techniques in northern Europe: have we underestimated a potential bluetongue virus vector?. *Journal of Applied Ecology*, 45: 1237-1245.
- De Clercq, K., Mertens, P., De Leeuw, I., Oura, C., Houdart, P., Potgieter, A.C., Maan, S., Hooyberghs, J., Batten, C., Vandemeulebroucke, E., Wright, I.M., Maan, N., Riocreux, F., Sanders, A., Vanderstede, Y., Nomikou, K., Raemaekers, M., Bin-Tarif, A., Shaw, A., Henstock, M., Bréard, E., Dubois, E., Gastaldi-Thiéry, C., Zientara, S., Verheyden, B. & Vandebussche, F. (2009). Emergence of Bluetongue serotypes in Europe, Part 2: The Occurrence of a BTV-11 Strain in Belgium. *Transboundary and Emerging Diseases*, 56: 355-361.
- Ganter, M. (2014). Bluetongue disease – Global overview and future risks. *Small Ruminant Research*, 118: 79-85.
- Geering, W.A. (1975). Control of Bluetongue in an Epizootic situation: Australian plans. *Australian Veterinary Journal*, 51: 220-224.
- Maclachlan, N.J. (2010). Global Implications of the Recent Emergence of Bluetongue Virus in Europe. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 26: 163-171.
- Maclachlan, N.J. (2011). Bluetongue: History, global epidemiology, and pathogenesis. *Preventive Veterinary Medicine*, 102: 107-111.
- Maclachlan, N.J. & Mayo, C.E. (2013). Potential strategies for control of bluetongue, a globally emerging *Culicoides*-transmitted viral disease of ruminant livestock and wildlife. *Antiviral Research*, 99: 79-90.
- Martinelle, L., Dal Pozzo, F., Sarradin, P., De Leeuw, I., De Clercq, K., Thys, C., Ziant, D., Thiry, E. & Saegerman, C. (2011). Two alternative inocula to reproduce bluetongue virus serotype 8 disease in calves. *Vaccine*, 29: 3600-3609
- Mellor, P.S., Carpenter, S., Harrup, L., Baylis, M. & Mertens, P.P.C. (2008). Bluetongue in Europe and the Mediterranean Basin: History of occurrence prior to 2006. *Preventive Veterinary Medicine*, 87: 4-20.
- Mintiens, K., Méroc, E., Faes, C., Cortiñas Abrahantes, J., Hendrickx, G., Staubach, C., Gerbier, G., Elbers, A.R.W., Aerts, M. & De Clercq, K. (2008). Impact of human interventions on the spread of bluetongue virus serotype 8 during the 2006 epidemic in north-western Europe. *Preventive Veterinary Medicine*, 87: 145-161.
- Mullens, B.A., McDermott, E.G. & Gerry, A.C (2015). Progress and knowledge gaps in *Culicoides* ecology and control. *Veterinaria Italiana*, 51: 313-323.
- Napp, S., García-Bocanegra, I., Pagés, N., Allepuz, A., Alba, A. & Casal, J. (2013). Assessment of the risk of a bluetongue outbreak in Europe caused by *Culicoides* midges introduced through intracontinental transport and trade networks. *Medical and Veterinary Entomology*, 27: 19-28
- Noad, R. & Roy, P. (2009). Bluetongue vaccines. *Vaccine*, 27: D86-D89.

- Patta, C., Giovannini, A., Rolesu, S., Nannini, D., Savini, G., Calistri, P., Santucci, U. & Caporale, V. (2004). Bluetongue vaccination in Europe: the Italian experience. *Veterinaria Italiana*, 40: 601-610.
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Leonard, F.C., FitzPatrick, E.S., Fanning, S. & Hartigan, P.J. (2011). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 2. ed. Chichester: Wiley-Blackwell. s.640-643.
- Ruiz-Fons, F., Sánchez-Matamoros, A., Gortázar, C. & Sánchez-Vizcaíno, J.M. (2014). The role of wildlife in bluetongue virus maintenance in Europe: Lessons learned after the natural infection in Spain. *Virus Research*, 182: 50-58.
- Saegerman, C., Berkvens, D. & Mellor, P.S. (2008) Bluetongue epidemiology in the European Union. *Emerging Infectious Disease*, 14: 539-544.
- Sailleau, C., Bréard, E., Viarouge, C., Vitour, D., Romey, A., Gamier, A., Fablet, A., Lowenski, S., Gorna, K., Caignard, G., Pagneux, C. & Zientara, S. (2015). Re-Emergence of Bluetongue Virus Serotype 8 in France, 2015. *Transboundary and Emerging Disease*. Doi: 10.1111/tbed.12453. [Accessed 2017-03-09].
- Savini, G., MacLachlan, N.J., Sanchez-Vizcaino, J.M. & Zientara, S. (2008) Vaccines against bluetongue in Europe. *Comparative Immunology, Microbiology & Infectious Disease*, 31: 101-120.
- Schwartz-Cornil, I., Mertens, P.P.C., Contreras, V., Hemati, B., Pascale, F., Bréard, E., Mellor, P.S., MacLachlan, N.J. & Zientara, S. (2008). Bluetongue virus: virology, pathogenesis and immunity. *Vet. Res* 39:46.
- Souza Monteiro, D.M., Roman Carrasco, L., Joe Moffitt, L. & Cook, A.J.C. (2012). Robust surveillance of animal diseases: An application to the detection of bluetongue disease. *Preventive Veterinary Medicine*, 105: 17-24.
- Spedicato, M., Lorusso, A., Salini, R., Di Gennaro, A., Leone, A., Teodori, L., Casaccia, C., Portanti, O., Calistri, P. & Giovannini, S. (2017). Efficacy of vaccination for bluetongue virus serotype 8 performed shortly before challenge and implications for animal trade. *Preventive Veterinary Medicine*, 136: 49-55.
- Sternberg Lewerin, S., Hallgren, G., Mieziowska, K., Treiberg Berndtsson, L., Chirico, J. & Elvander, M. (2010). Infection with bluetongue virus serotype 8 in Sweden 2008. *Veterinary Record*, 167: 165-170.
- Sumner, T., Burgin, L., Gloster, J. & Gubbins, S. (2012). Comparison of pre-emptive and reactive strategies to control an incursion of bluetongue virus serotype 1 to Great Britain by vaccination. *Epidemiology and Infection*, 141: 102-114.
- Vandenbussche, F., De Leeuw, I., Vandemeulebroucke, E. & De Clercq, K. (2009). Emergence of Bluetongue Serotypes in Europe, Part 1: Description and Validation of Four Real-Time RT-PCR Assays for the Serotyping of Bluetongue Viruses BTV-1, BTV-6, BTV-8 and BTV-11. *Transboundary and Emerging Disease*, 56: 346-354.
- Velthuis, A.G.J., Saatkamp, H.W., Mourits, M.C.M., de Koeijer, A.A. & Elbers, A.R.W. (2010). Financial consequences of the Dutch bluetongue serotype 8 epidemic of 2006 and 2007. *Preventive Veterinary Medicine*, 93: 294-304.
- Verwoerd, D.W. (2012). History of *Orbivirus* research in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*, 83.
- Welby, S., Méroc, E., Faes, C., De Clercq, K., Hooyberghs, J., Mintiens, K. & Van der Stede, Y. (2013). Bluetongue surveillance system in Belgium: A stochastic evaluation of its risk-based approach effectiveness. *Preventive Veterinary Medicine*, 112: 48-57.
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2013). *OIE Technical Disease Card, Bluetongue*.

- http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Media_Center/docs/pdf/Disease_cards/BLUET-EN.pdf [Accessed 2017-03-09].
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2016a). *Terrestrial Animal Health Code*, Upplaga 25, Chapter 8.3, Article 8.3.1
http://www.oie.int/index.php?id=169&L=0&htmfile=chapitre_bluetongue.htm [Accessed 2017-03-17].
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2016b). *Handistatus II*.
<http://web.oie.int/hs2/report.asp?lang=en> [Accessed 2017-04-11].
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2016c). *Diseasetimelines*.
http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/Diseasetimelines [Accessed 2017-04-11].
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2016d) *World Animal Health*.
http://www.oie.int/wahis_2/wah/health_v7_en.php [Accessed 2017-04-11].
- World Organisation for Animal Health (OIE). (2016e). *Statusdetail*.
http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Diseaseinformation/statusdetail [Accessed 2017-04-11].
- Ågren, E.C.C., Burgin, L., Sternberg Lewerin, S., Gloster, J. & Elvander, M. (2010). Possible means of introduction of bluetongue virus serotype 8 (BTV-8) to Sweden in August 2008: comparison of results from two models for atmospheric transport of the *Culicoides* vector. *Veterinary Record*, 167: 484-488.