



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Varför grundvaccinera hundar?

Anna Hedenskog

*Uppsala
2018*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen
Delnummer i serien: 2018:33*

Varför grundvaccinera hundar?

Why give dogs core vaccination?

Anna Hedenskog

Handledare: *Caroline Fossum & Magnus Åbrink, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2018:33

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

Nyckelord: vaccin, hund, valpsjuka, hundens parvovirus, infektiös hepatit

Key words: vaccine, dog, canine distemper virus, canine parvovirus, canine adenovirus

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Canine distemper virus (CDV)	3
Hundens parvovirus (CPV)	4
Canine adenovirus (CAV)	4
Vaccin inom veterinärmedicinen	5
Vaccintyper	5
Levande attenuerade vaccin	5
Avdödade vaccin	6
Subenhetsvaccin	6
Godkända vacciner	6
Vaccinationsrekommendationer	7
Svenska vaccinationsrekommendationer	7
Wasavas vaccinationsrekommendationer	7
Immunitet efter vaccination	8
Korsimmunitet mellan stammar	8
Revaccination	9
Avsaknad av immunitet efter vaccination	10
Vaccination hos valpar	10
Naturlig immunitet	11
Populationsimmunitet	11
Motstånd mot vaccination	11
Diskussion	12
Litteraturförteckning	14

SAMMANFATTNING

Vaccin efterliknar naturliga patogener och bidrar till bildande av immunologiskt skydd. Det ideala vaccinet skyddar mot replikation, spridning och sjukdom. I Sverige ingår canine distemper virus, hundens parvovirus och canine adenovirus i basvaccination. Smittspridning av virusen sker via oralt eller aerosolt intag av kontaminerade kroppsvätskor. Sjukdomar orsakade av dessa virus förekommer i hela världen men tack vare vaccination är de ovanliga i många länder. Vaccination är viktigt eftersom det inte finns någon annan behandling mot sjukdomarna. Denna litteraturstudie undersöker om det är nödvändigt att vaccinera hundar mot de virus som ingår i basvaccinationen, hur länge immunitet kvarstår efter en vaccination och hur en revaccination påverkar hundens skydd.

Inom veterinärmedicin används framförallt levande attenuerat vaccin, avdödat vaccin och subenhetsvaccin. Vaccin innehållande antigen mot flera sjukdomar kallas kombinationspreparat och det kan innehålla en eller flera vaccintyper. Endast levande attenuerat vaccin, som ger upphov till högre antikroppstiter och kortare tid till immunologiskt skydd, finns godkänt idag i Sverige. Hur bra det immunologiska skyddet blir hos hunden är individuellt och tycks inte påverkas av ålder eller kön. Om levande attenuerat vaccin används kan immunitet kvarstå många år och ibland hela hundens liv.

I Sverige består rekommenderad grundvaccination hos hund av 3 doser som ges fram tills 1 års ålder, förutsatt att levande attenuerat vaccin används. Vid användning av avdödat vaccin eller vid ökad smittrisk kan 4 vaccinationsdoser behövas. Därefter bör den vuxna hunden revaccineras vart tredje år. Revaccination påverkar framförallt immuniteten hos hundar med låga antikroppsnivåer eller avsaknad av immunitet. Avsaknad av immunologiskt skydd efter vaccination uppkommer oftast i närvaro av maternella antikroppar, vid felaktig administrering eller vid vaccination av immunsupprimerade individer. Revaccination är viktigt för att ge immunologiskt skydd hos hundar som saknar immunitet men bör inte göras för ofta för att undvika risk för reaktioner mot vaccin. En bedömning av nytta och risk bör göras för hundar innan vaccinering.

Sjukdom orsakad av canine distemper virus, hundens parvovirus och canine adenovirus kan utan vaccination förekomma i hög frekvens och leda till död. Hos de flesta hundar ger vaccination upphov till minst tre års skydd vilket motsvarar det revaccinationsintervall som rekommenderas. Är större delen av en population vaccinerade kan prevalensen av sjukdom minska och individer med avsaknad av immunitet skyddas.

SUMMARY

Vaccination prevents infectious disease by generating immunity against a pathogen. An ideal vaccine prevents replication, proliferation, spread and development of disease. In Sweden vaccination against canine distemper virus, canine parvovirus and canine adenovirus are recommended. These viruses infect the body when contaminated body fluid get inhaled or ingested. The diseases are present all over the world but the prevalence is low in many countries because of vaccination programs. There is no treatment to these diseases, only prevention with vaccine. This thesis studies the importance of vaccination against these diseases, duration of immunity and effects of revaccination on the antibody level.

In veterinary medicine live attenuated vaccines, inactivated vaccines and subunit vaccines are commonly used. Combination between the various vaccine types exists. In comparison live attenuated vaccines induces higher antibody titres within a shorter time period than inactivated vaccines. The immune response induced by vaccination varies between individuals, but appears not to be affected by age or sex of the vaccinated dog. Recommendations for vaccination in Sweden are 3 doses of vaccine until the dog is 1 year of age if live attenuated vaccine is used. If inactivated vaccine is used or there is a higher risk of disease 4 doses are suggested. It is recommended to revaccinate adult dogs every third year to get full protection. When revaccinated an increased level of antibodies occur in dogs with low levels of antibodies. A low antibody response might occur in presence of maternal antibodies, incorrect administration or at vaccination of immunosuppressed dogs. To prevent reactions against the vaccine, vaccination should not be performed too often even if it is important to build up antibodies in individuals that lack immunity. Benefits and risks should be considered for every dog.

Without vaccination, diseases caused by canine distemper virus, canine parvovirus and canine adenovirus can reach a high prevalence and cause death. Dogs that have not been vaccinated for at least three years usually have protective antibody titres in accordance with the recommended revaccination intervals in Sweden. Efficient herd immunity reduces the impact of infection and even a dog, lacking immunity, can be protected against disease.

INLEDNING

Valpar och vuxna hundar vaccineras för att skyddas mot infektiösa sjukdomar. Vaccination är också ett krav för att tillåtas träna på brukshundsklubbar, delta i tävlingar eller lämna hunden på hunddagis. Basvaccination för hund innefattar canine distemper virus, hundens parvovirus och canine adenovirus (SVA, 2009). Mot dessa dödliga sjukdomar finns idag ingen behandling förutom vaccination i profylaktiskt syfte (Lynch *et al.*, 2011).

Denna litteraturstudie undersöker varför och om det är nödvändigt att vaccinera hundar mot canine distemper virus, hundens parvovirus och canine adenovirus, hur länge det finns immunitet efter vaccination och hur revaccination påverkar antikropps nivåerna och hundens skydd. Litteraturstudien beskriver också kortfattat de virus som vaccinet är uppbyggt av.

Kunskap om vaccination är viktigt vid möte med vaccinationsmotståndare. Ett ökat vaccinationsmotstånd kan inte bara påverka en enskild individs immunitet utan även populationsimmuniteten om andelen vaccinerade hundar minskar. I Sverige förekommer inte speciellt många utbrott av de sjukdomar som vi basvaccinerar emot och olika uppfattningar om betydelsen av vaccination mot dessa sjukdomar kan uppstå (Day, 2006; SVA, 2017a; SVA, 2017b; SVA, 2017c).

Vaccin är framtaget för att efterlikna en naturlig patogen och bör ge upphov till en immunologisk reaktion utan att orsaka sjukdom hos den vaccinerade individen. Målet med vaccinering är ett immunologiskt minne via det adaptiva immunförsvaret för skydd mot framtida infektioner (Denizer *et al.*, 2017).

MATERIAL OCH METODER

De vetenskapiga artiklarna som använts till denna litteraturstudie är hämtade från databaserna Web of Science och Pubmed. Facklitteratur har använts för att söka information om de olika virusen. För information om godkända vacciner i Sverige har FASS vet använts. SVAs hemsida har använts för att söka information om vaccinationsrekommendationer.

Sökningar som använts i databaserna är ”vaccine” AND (canine OR dog OR puppy OR bitch) AND ”immunity” AND (canine distemper virus OR canine parvovirus OR canine adenovirus). Sökningar har också gjorts med förkortningar av virusnamnen.

CANINE DISTEMPER VIRUS (CDV)

Canine distemper virus (CDV) ger upphov till sjukdomen valpsjuka som finns spritt i hela världen och är en av de mest allvarliga sjukdomarna hos hund. Det förekommer persistent infekterade individer vilka fungerar som smittspridare i populationen (McGavin & Zachary, 2011). Hos valpar och ovaccinerade hundar kan infektion leda till allvarlig sjukdom och plötslig död (SVAa, 2017).

Smittade individer utsöndrar virus via oralt- och nasalt flöde. Smittspridning sker via direktkontakt och via inhalation kan virus fastna på mukosan i oronasala farynx. Virus infekterar lymfocyter, makrofager och dendritiska celler. Via leukocyter tar sig viruset till tonsillerna där det infekterar nya lymfocyter och makrofager vilka migrerar via lymfkärl till

regionala lymfknutor. Viruset sprids först i lymfoida organ och därefter via cirkulationssystemet till övriga kroppen. Primär viremi uppträder då lymfoida organ blir infekterade och det sker vanligtvis inom 48 timmar. 4-6 dagar efter den primära viremin uppstår sekundär viremi och spridning via "leukocyte trafficking" till CNS och epitel i respiratoriska-, renala- och gastrointestinala systemet. CDV infekterar och dödar flera olika celltyper så som epitelceller, hematopoetiska celler och mesenkymala celler. Infektion leder till atrofi i de flesta vävnader förutom CNS och benmärg (McGavin & Zachary, 2011).

I det respiratoriska systemet dödar CDV pneumocyter, bronchiolärt epitel och alveolära makrofager. Luft-blodbarriären och cilier skadas vilket försämrar syreutbytet i lungorna och bortförandet av skadliga partiklar med ökad risk för sekundära infektioner. CDV kan hos vissa individer beroende på hundens ålder, immunstatus och virusets stam angripa CNS. Alla celler i CNS kan angripas men det är framförallt infektion av oligodendrogliala celler och neuron som ger upphov till de neuronala symtomen tremor, cirkelgång, paralys och ataxi. Hundar som dör i valpsjuka dör vanligtvis av encephalomamyelit eller sekundär infektioner till följd av immunsupprimering. Det uppträder vanligtvis en vecka efter infektion (McGavin & Zachary, 2011). Hundar som överlever valpsjuka får en bra immunitet (Appel *et al.*, 1984). Symtom som uppstår vid valpsjuka är konjunktivit, bronkit, pneumoni och neuronala symtom (Guy, 1986).

HUNDENS PARVOVIRUS (CPV)

Hundens parvovirus (CPV) har en hög mutationsgrad och förekommer i flera stammar. Infekterade hundar utsöndrar virus via kroppsvätskor och feces. Smittspridning sker via oralt eller aerosolt intag av virus som fastnar på den orala och nasala mukosan. Viruset infekterar och replikerar sig framförallt i dendritiska celler och makrofager. Via makrofager och lymfocyter tar sig parvovirus till regionala lymfknutor och därifrån till resten av kroppen via lymf- och cirkulationssystemet. Spridning av virus kan i lägre grad ske via blod och lymfa extracellulärt. CPV kan inte aktivera DNA-syntes i värdceller och är därför i behov av delande celler. I tunntarmen infekterar CPV framförallt snabbt delande lymfocyter och kryptepitelceller i närheten av peyerska plack. Vid infektion med CPV sker en förlust av enterocyter och tarmens villi, vilket medför att barriären som skyddar tarmkanalen mot endotoxiner förstörs. Endotoxiner kan därför tas upp i kärlbädden och leda till endotoxisk chock eller DIC (disseminerad intravasal koagulation) vilket leder till död (McGavin & Zachary, 2011).

Symtomen som uppstår vid infektion är dehydrering, nedsatt allmäntillstånd, kräkning och diarré som kan vara hemorragisk. Hundar som får hemorragisk parvovirusenterit dör normalt i chock inom 24 timmar. Vuxna hundar har ofta subklinisk sjukdom medan hundar under 6 månaders ålder ofta får allvarliga symtom och mortaliteten är hög hos neonatala valpar som saknar maternellt skydd. Det är vanligt med sekundära infektioner med endotoxinemi. Valpar som infekterats intrauterint eller kort tid efter födseln kan få myocardit och det uppstår hos valpar under 3 månaders ålder. Hos dessa valpar ses inga förändringar i tarmen och de dör plötsligt (McGavin & Zachary, 2011; Miranda & Thompson, 2016; Guy, 1986; SVAb, 2017).

CANINE ADENOVIRUS (CAV)

Canine adenovirus förekommer i två olika stammar som ger upphov till olika typer av sjukdom. CAV-1 ger upphov till generell infektion och hepatit med symtom som kräkning, diarré,

anorexi, konjunktivit och leukopeni medan CAV-2 ger upphov till respiratorisk sjukdom. Sjukdomen som uppstår vid infektion med CAV-1 kallas infektiös hepatitis och kan ge upphov till grav sjukdom och plötslig död hos valpar och ovaccinerade hundar. Allvarlig sjukdom ses framförallt hos yngre hundar och ett perakut förlopp kan ske hos valpar vilket innebär att de hittas döda utan föregående symtom. Hos vuxna hundar är det vanligt med subklinisk infektion. (McGavin & Zachary, 2011; Guy 1986; SVAc, 2017).

Smittade individer frisätter virus i kroppsvätskor som saliv, urin och feces och smittar andra individer via oralt och aerosolt intag. Virus fastnar i orala och faryngeala mukosan. Patogenesen är inte helt klarlagd, men det är troligt att virus replikeras i makrofager och dendritiska celler i mukosan. Spridning sker via ”leukocyt trafficking” till submukosan och tonsiller. Där angriper och replikeras virus i lymfocyter, makrofager och dendritiska celler som sedan transporterar virus till regionala lymfknutor. Vidare spridning i kroppen sker via cirkulationssystemet (McGavin & Zachary, 2011; Guy 1986).

VACCIN INOM VETERINÄRMEDICINEN

Termen vaccin används idag för att beskriva en terapeutisk eller profylaktisk produkt som stimulerar immunförsvaret hos den vaccinerade individen. Det ideala vaccinet skyddar mot infektion, replikation, spridning och sjukdom. En del vaccin är mycket effektiva och skyddar mot alla dessa faktorer medan andra vaccin endast skyddar genom minskad morbiditet och mortalitet. Ett vaccin med god effekt minskar sjukdomens incidens och prevalens i en vaccinerad population. Alla godkända vaccin är testade för att försäkra deras potens, säkerhet, och renhet. Det är viktigt att godkända vaccin har god effekt (McVey & Shi, 2010) .

De vaccintyper som framförallt används inom veterinärmedicinen idag är levande attenuerade vaccin, avdödade vaccin och subenhetsvaccin. Det finns kombinationspreparat innehållande en eller flera av dessa vaccintyper (McVey & Shi, 2010) .

VACCINTYPER

Levande attenuerade vaccin

Levande attenuerade vaccin består av patogener som blivit förändrade eller försvagade och därmed mindre virulenta än de vilda patogenerna. Virus används ofta i levande attenuerade vaccin då de har förhållandevis få gener och är lätta att attenuera. Vaccination med levande attenuerat vaccin ger en begränsad infektion med likhet till en naturlig infektion och immunsvaret. Den vaccinerade individen visar ingen sjukdom eller får mildare symtom. Vaccination ger upphov till både humoralt och cellulärt immunsvaret. Virus i vaccinet försvagas eller förändras till exempel genom odling in vitro. Selektion görs av de virus som anpassar sig bäst till den nya miljön och samtidigt blir mindre infektiös för sin normala värd. Miljön virusen odlas i kan vara en annan celltyp eller i en annan temperatur än de normalt lever i. Det finns risk att levande attenuerat vaccins muterar tillbaka och åter kan ge upphov till sjukdom (Denizer *et al.*, 2017).

Avdödade vaccin

Avdödade vaccin innehåller inga levande eller infektiösa patogener. För att inaktivera patogener utsatts de för värme, radioaktiv strålning eller kemikalier. Avdödade vaccin kan därför inte reaktiveras eller ge upphov till sjukdom och är därför säkra att användas till immunsupprimerade individer. Avdödade vaccin är sällan lika effektiva som attenuerade vaccin och ett adjuvans kan behöva användas för bättre effekt (Denizer *et al.*, 2017). En fördel med avdödade vaccin är att de är lätta att hantera i fält och billigare att framställa (Odir & Sérgio, 2017).

Vaccination med avdödat vaccin ger upphov till aktivering av humoralt och till viss del cellulärt immunförsvar (Appel *et al.*, 1984). Avdödade vaccin skapar inte en lika bra immunrespons och immunologiskt minne. Vid användning av avdödade vaccin behövs därför regelbundna revaccinationer (Odir & Sérgio, 2017).

Subenhetsvaccin

Subenhetsvaccin innehåller delar av en patogen t.ex. protein eller polysackarider och inte en hel patogen. Ofta orsakar subenhetsvaccin ett sämre immunsvaret än levande attenuerade- eller avdödade vaccin eftersom det innehåller färre strukturer som aktiverar det nativa immunförsvaret. För att öka effekten av subenhetsvaccin används adjuvans. Adjuvans stimulerar det nativa immunsystemet och påverkar det immunologiska minnet vilket gör att färre revaccinationer behövs. Delar från flera olika patogener kan användas i samma vaccin och på så sätt ge skydd mot fler stammar eller serotyper vid en vaccination (Odir & Sérgio, 2017).

GODKÄNDA VACCINER

Vaccin godkända i Sverige för vaccination mot CDV, CPV och CAV är levande attenuerade vaccin. Det finns preparat innehållande vaccin mot enbart CPV medan CDV och CAV endast förekommer i kombinationspreparat. Vanligtvis används ett kombinationspreparat vid basvaccination. Vaccinet kan också innehålla antigen från andra sjukdomar, vilka inte tas upp i detta arbete (FASS).

I Sverige finns inget godkänt subenhetsvaccin mot CDV, rekombinant CDV (rCDV), vilket finns i USA och i ett fåtal andra länder (World Small Animal Veterinary Association, 2016). Hundar vaccinerade med rCDV får en högre ökning av antikropps-nivå än vid vaccination med levande attenuerat vaccin, förutom hos hundar med låga antikropps-nivåer där levande attenuerat vaccin ger högre antikropps-nivå (Hasse *et al.*, 2006).

Olika vaccinföretag använder olika virusstammar (FASS). I levande attenuerat vaccin används ofta virus med olika mutationer eller flera stammar istället för endast en klonad stam. Det görs för att öka chansen för ett brett immunsvaret (Roth & Spickler, 2010). De vaccin som används i Sverige mot CDV, CPV och CAV är frystorkade vaccin i endosförpackningar (FASS). Det frystorkade pulvret löses upp i vatten för injektionsvätskor (FASS *Canigen DHPPi*). I det frystorkade pulvret finns förutom antigen olika stabilisatorer. Stabilisatorer skyddar antigenen mot nedbrytning och ökar mängden torrsbstans. Som stabilisator används ofta olika sockerarter, humant serumalbumin och gelatin (Läkemedelsverket, 2017). Vilka stabilisatorer som används styrs av behovet, det vill säga vilken typ av antigen vaccinet innehåller och de

faktorer/miljöer vaccinet kommer utsättas för. Vanligtvis är det fysisk instabilitet och förlust av proteinstruktur som antigen behöver skyddas emot, men också kemiska processer som kemisk nedbrytning och oxidation (Morefield, 2011).

VACCINATIONSREKOMMENDATIONER

Svenska vaccinationsrekommendationer

Hur ofta hundar behöver vaccineras påverkas av vilket vaccin som används. Det är därför viktigt att ta hänsyn till vaccinets produktresumé och inte bara följa allmänna vaccinationsrekommendationer (Horzinek, 2006; Roth & Spickler, 2010). Sveriges veterinärmedicinska sällskap (SVS) gav 2003 ut en vaccinationspolicy för hund och katt som sammanfattades och uppdaterades 2009. Den anger att samtliga hundar i Sverige bör grundvaccineras mot CAV-1, CAV-2, CPV-2 och CDV. För de flesta vaccin finns en korsimmunitet mellan CAV-1 och CAV-2 och vaccinering görs vanligen endast mot CAV-2 (SVA, 2009).

Rekommenderad grundvaccination är de vaccinationer samtliga hundar i Sverige bör få till och med 1 års ålder. Baserat på att levande attenuerat vaccin används ingår 3 vaccinationsdoser i grundvaccinationen. Vaccinering görs av valpen vid 7-8 veckors ålder, vid 12 veckors ålder och vid 1 års ålder. Vaccination görs två gånger hos valpen vid låg ålder för att försäkra att valpen får skydd. Vid vaccinering med avdödat vaccin eller vid misstanke om ökad smittrisk hos en kull valpar kan 4 vaccinationsdoser ges. Vaccination görs då vid samma ålder som vid en vanlig grundvaccination med en extra vaccinationsdos vid 14-16 veckors ålder. 4 vaccinationsdoser ges sällan i Sverige på grund av ett bra smittläge men kan behövas om smittläget förändras. Valpar har inget garanterat omedelbart skydd vid vaccinering och bör därför inte utsättas för onödiga risker förrän efter den andra vaccinationen. Revaccination av den vuxna hunden bör göras vart tredje år efter grundvaccinering. Vid osäker vaccinationsstatus eller tveksamheter om tidigare vaccination gett skydd kan revaccination göras eller kontrolleras via serologiskt test (SVA, 2009).

Wasavas vaccinationsrekommendationer

World small animal veterinary association (WASAVA) gav år 2007 ut *WASAVA guidelines for the vaccination of dogs and cats* och en uppdatering har getts ut år 2010 och 2015. De innehåller riktlinjer som anpassas efter varje land och landets smittryck. Riktlinjerna är framtagna för att skydda en hel population och inte bara enskilda individer. Riktlinjerna anger att basvaccination av samtliga hundar bör göras mot CDV, CPV-2 och CAV. I länder där rabies förekommer ingår också rabiesvaccinering i basvaccination (World Small Animal Veterinary Association, 2016).

WASAVAs rekommendationer angående grundvaccination är att valpar ska vaccineras vid upprepade tillfällen från 6-8 veckors ålder och sedan med 2-4 veckors mellanrum tills valpen är 16 veckor gammal. Upprepade vaccinationer görs för att undvika avsaknad av immunitet på grund av maternella antikroppar. Vaccination görs därefter vid 6 månaders eller 12 månaders ålder för att ge skydd till de individer som saknar fullgott skydd efter valpvaccinationerna. Vaccination vid 6 månaders ålder istället för vid 12 månaders ålder görs för att förkorta exponering för patogener hos individer utan immunologiskt skydd efter valpvaccinationerna.

Om valpen inte vaccineras vid upprepade tillfällen under valpperioden rekommenderas en vaccination vid 16 veckors ålder. Vaccination av valpar ger inget garanterat skydd mot sjukdom. Valpar under 16 veckor behöver socialiseras men samtidigt skyddas mot exponering för patogener. Valpar bör därför undvika kontakt med andra hundar än andra tillsynes friska valpar, äldre tillsynes friska hundar bör undvikas då dessa kan vara friska smittbärare. Efter vaccination vid 6 eller 12 månaders ålder bör revaccination inte göras oftare än vart tredje år. Vuxna hundar som saknar vaccinationsstatus bör vaccineras en gång men vissa expertgrupper rekommenderar 2 vaccinationer vilket inte motsvarar förväntningarna av immunsvaret mot vaccination hos vuxna hundar. Som alternativ till revaccination finns serologiska test-kit vilka detekterar närvaro av antikroppar mot CDV, CPV-2 och CAV i blod. Vid serologiska tester finns det möjlighet för falskt negativa och falskt positiva resultat och de är dyrare än vaccin vilket gör att det sällan används (World Small Animal Veterinary Association, 2016).

IMMUNITET EFTER VACCINATION

Kliniska fall orsakade av CDV, CPV och CAV är idag ovanliga i Sverige tack vare att många hundar vaccineras. Vilket vaccin eller vaccintyp som används påverkar det immunologiska svaret. Tiden det tar innan mätbara antikropps-nivåer uppkommer kan skilja sig mellan vaccintyper och påverkas av adjuvans (SVA, 2017a; SVA, 2017b; SVA, 2017c; Bergman *et al.*, 2006). Levande attenuerat vaccin ger högre antikroppstiter, kortare tid till immunologiskt skydd och längre immunitet än avdödade vaccin (Böhm *et al.*, 2004; Miranda & Thompson, 2016; Roth & Spickler, 2010). Efter vaccination med levande attenuerat vaccin kan immunitet finnas i många år, ibland hela hundens liv (Larson & Schultz, 2007a). I en studie som undersökte antikropps-nivån hos hundar vaccinerade för minst 3 år sedan uppvisade 94 % av hundarna skydd mot CPV, 72 % skydd mot CDV och 82 % skydd mot CAV (Böhm *et al.*, 2004). Hållbarheten på immuniteten kan påverkas av vilket antigen vaccinet innehåller. Vissa vilda virus ger kort tids immunitet efter infektion och vaccin mot dessa virus har liknande effekt. Generellt varar immuniteten längre vid vaccinering mot systemiska sjukdomar (Roth & Spickler, 2010).

Hur hög antikropps-nivå vuxna hundar får efter vaccination har oftast inget samband med tid sedan senaste vaccinationen, utan skiljer sig åt mellan individer. Genetiska faktorer och rasvariation hos de antigenpresenterande receptorerna MHC (major histocompatibility complex) kan påverka effekten av immunsvaret via förmågan till antigen presentationen för lymfocyter. Hundar som grundvaccinerats, hundar som fått minst en revaccination och hundar som endast fått en primärdos visar liknande antikropps-nivåer. Inga skillnader kan ses i antikropps-nivå mellan hundar av olika kön, kastrerade hundar och hundar av olika ålder. Möjligtvis skulle en högre antikropps-nivå hos yngre hundar ses och förklaras med att de har ett kraftigare immunförsvar. Skillnad i immunsvaret mot vaccin kan ses mellan olika storlekar på hund och tros vara kopplat till subkutant fett som kan isolera antigen. Även vaccindos har inverkan på det immunologiska svaret och en mycket hög vaccindos kan ge upphov till sjukdom hos den vaccinerade individen (Böhm *et al.*, 2004; Roth & Spickler, 2010; Lynch *et al.*, 2011).

Korsimmunitet mellan stammar

Det förekommer att virus muterar vilket kan ge upphov till nya virustyper och stammar. Det vaccin som används behöver inte ge effekt mot den nya virusstammen men kan uppvisa

korsimmunitet vilket innebär att vaccinet ger immunologiskt skydd mot det gamla och det nya vilda viruset (Catala-López & Hernández-Blanco, 2015; Roth & Spickler, 2010; McVey & Shi, 2010).

Det finns flera stammar av CPV och alla ger upphov till samma sjukdom. Skillnaden mellan CPV2a och CPV2b är 2 aminosyror och korsimmunitet finns mellan stammarna. CPV2b har muterat vilket gett upphov till CPV2c vilka skiljer sig åt med en aminosyra. Skydd mot huvudsymtomen för CPV2c uppstår vid vaccinering mot CPV2b men hundarna kan utsöndra CPV2c vilket visar att replikation förekommer och vaccinet inte fungerar optimalt. CPV2b förekommer mer frekvent hos tikar och äldre hundar än CPV2c. Hundar som blir sjuka trots vaccination blir det vanligtvis kort tid efter vaccination (Catala-López & Hernández-Blanco, 2015; Miranda & Thompson, 2016; Greenwood *et al.*, 2013).

CAV finns i två typer, CAV-1 och CAV-2. CAV-2 används i vaccin och uppvisar korsimmunitet mot CAV-1. CAV-2 används i vaccin då CAV-1 visat sig ge mer biverkningar (Lynch *et al.*, 2011).

REVACCINATION

Revaccination hos vuxna hundar görs mot CDV, CPV och CAV för att upprätthålla immunitet mot sjukdomarna. Revaccination bör göras innan antikropps-nivån är så låg att immunologiskt skydd saknas. Vanligtvis uppvisar hundar med detekterbara nivåer av antikroppar ett skydd mot infektion med vildtypsvirus (Larson & Schultz, 2007a; Roth & Spickler, 2010). Hundar med hög antikropps-nivå brukar vid revaccination inte uppvisa en tydlig ökning av antikroppar medan hundar med en låg antikropps-nivå visar en tydlig ökning. Vid avsaknad av ökad antikropps-nivå hos hundar vaccinerade med levande attenuerat vaccin har viruset inte replikerats för att hunden har en god immunitet. Vid en viss nivå av antikroppar kan en gräns dras. Hundar med antikropps-nivåer över denna gräns får ingen ökning av antikropps-nivå vid revaccination vilket hundar med antikropps-nivåer under gränsen får. Hundar vars antikropps-nivå ligger mycket nära gränsen kan antingen öka i antikropps-nivå eller inte och löper större risk för sjukdom vid infektion med vilda virus. Antikropps-nivån har en stark koppling till hur bra immunsvaret fungerar. Hos hundar som revaccineras ökar antikropps-nivån kortare tid efter vaccination än hos hundar som får sin första vaccination (Appel *et al.*, 1984; Böhm *et al.*, 2004).

Istället för att använda regelbundna revaccinationer skulle serologiska test av enskilda individer kunna utföras. Antikropps-nivån mäts och visar om hunden har ett immunologiskt skydd och utefter det kan en bedömning göras om revaccination behövs. Serologiska test möjliggör en minskning av vaccination mot sjukdomar som förekommer i låg frekvens i populationen. Intervju av hundens ägare kan också ge en uppfattning om den enskilda individens smittrisk och behov av revaccination (Horzinek, 2006). Böhm *et al.* (2004) säger att fortsatt användning av revaccination i de intervall vi gör idag istället för enskild bedömning via serologiska test troligtvis inte skulle hjälpa speciellt många individer, men inte heller vara skadligt. Samtidigt tar WASAVA upp i sina riktlinjer att vaccinationstrycket på en enskild individ ska minimeras för att minska risken för reaktioner mot vaccinprodukter (World Small Animal Veterinary Association, 2016).

AVSAKNAD AV IMMUNITET EFTER VACCINATION

Inget vaccin kan garantera skydd hos 100 % av de individer som vaccineras (Day, 2006). Det finns flera orsaker till att vaccination inte ger önskad effekt. Det kan vara närvaro av maternella antikroppar, felaktig administrering av vaccinet, vaccinering av immunsupprimerade individer eller att immunförsvaret inte känner igen antigen och därför inte bygger upp ett försvar emot det (Larson & Schultz, 2007a; Miranda & Thompson, 2016). Vaccination av hundar med mycket dåligt hull kan ge en sämre immunrespons på grund av att dessa hundar har en lägre celldelning och proteinsyntes (Roth & Spickler, 2010). Det är viktigt att vaccinet hålls i den temperatur som anges på förpackningen. Kylkedjan ska inte brytas och vaccinet får inte frysa om det ska bibehålla sin effekt. Alkohol eller desinfektionsmedel ska inte användas på administrationsplatsen för att det kan inaktivera det infektiösa vaccinet (World Small Animal Veterinary Association, 2016). Uppkomst av sjukdom i samband med vaccination kan ske vid vaccinering av redan smittade individer, vaccination av immunsupprimerade individer och fel administrering av vaccinet (McVey & Shi, 2010). Det finns raser som är predisponerade att drabbas av vissa sjukdomar, till exempel drabbas rottweiler och dobermann i högre grad av parvovirusinfektion. Det kan bero på att dessa raser i lägre grad bygger upp immunitet efter vaccination (Day, 2006).

Alla hundar som vaccineras bygger inte upp immunitet och dessa individer kallas för "nonresponders". Vid revaccination av "nonresponders" ökar sällan antikropps-nivå, möjligen ökar antikropps-nivån men sjunker vanligtvis igen efter 6 månader. "Nonresponders" är ovanliga vid vaccination mot CAV men förekommer vid vaccination mot CDV och CPV. Mellan 0,1 och 0,2 % av alla hundar som vaccineras mot CPV-2 är "nonresponders" och 0,05 till 0,075 % är "nonresponders" mot CDV. Hundar med endast en liten ökning i antikropps-nivån är 10 % för CPV-2 och 5 % för CDV. Hundar kan vara "nonresponders" mot endast ett antigen i ett kombinationspreparat (Larson & Schultz, 2007a; Larson & Schultz, 2007b).

VACCINATION HOS VALPAR

Maternella antikroppar kan ge valpen immunologiskt skydd fram tills valpen är omkring 13 veckor gammal. Förekomst av maternella antikroppar kan förhindra ett immunsvaret hos valpen mot vaccination. Vid 7-12 veckors ålder brukar nivån av maternella antikroppar sjunka. Under denna period är den maternella antikropps-nivån för låg för att ge valpen effektivt skydd mot sjukdom och samtidigt för hög för att vaccination ska bli effektiv. Revaccination av valpen görs vid flera tillfällen för att skydda valpen så tidigt som möjligt efter att den maternella antikropps-nivån sjunkit. Valpar vaccineras därefter vid 1 års ålder för att ge skydd till de hundar som inte fick effektivt immunologiskt skydd efter valpvaccinationerna. Hos valpar med låga nivåer av maternella antikroppar kan vaccination göras tidigare än vid 8 veckors ålder. Dessa valpar kan vaccineras vid 6 veckors ålder eller off-label, att vaccinet används vid indikation det inte är godkänt för, från 4 veckors ålder. Det finns vaccin som testats vara säkra att använda till unga valpar trots att de inte är godkända för det (Böhm *et al.*, 2004; Catala-López & Hernández-Blanco, 2015; Miranda & Thompson, 2016 ;Greenwood *et al.*, 2013).

NATURLIG IMMUNITET

Vildtyper av virus förekommer i miljön. De kan orsaka sjukdom hos oskyddade individer men också ge upphov till boostring av immunförsvaret. Om nivån av antikroppar hos vuxna vaccinerade hundar ökar vid upprepad serologisk provtagning finns troligtvis vilda virus i miljön, vilka fungerar som booster av immunförsvaret. Beroende på virus kan hundar utsöndra virus via urin i flera månader, vilket ökar risk för spridning i miljön och naturlig boostring. Vissa virus överlever mycket länge i miljön utanför sin värd, till exempel CPV som ger upphov till regelbundna epidemier. Om vaccinet som används är effektivt kommer mängden vilda virus i populationen minska och även den naturliga boostringen. En minskad naturlig boostring kan minska den maternella immuniteten vilket ger minskat skydd till valpar (Böhm *et al.*, 2004; Roth & Spickler, 2010).

Vaccination med levande attenuerat vaccin kan ge upphov till replikation och utsöndring av patogener utan att individen visar sjukdom. Dessa patogener kan spridas till ovaccinerade individer och en immunitet kan byggas upp mot patogenerna. Utsöndring av patogener från levande attenuerade vaccin kan medföra risk för sjukdom (Denizer *et al.*, 2017).

POPULATIONSIMMUNITET

Populationsimmunitet är den immunitet en hundpopulation har tillsammans och immuniteten uppstår via vaccination eller naturlig infektion (Nuotio *et al.*, 2007). För populationsimmuniteten är det bättre att alla individer vaccineras en gång än att färre individer vaccineras regelbundet (Horzinek, 2006). Är större delen av en population vaccinerade kan sjukdom hos de ovaccinerade individerna förhindras genom minskad spridning av patogener via direktkontakt. Beroende på sjukdom behöver 75-90 % av individerna vara vaccinerade för att ett bra skydd på populationsnivå ska uppstå (Denizer *et al.*, 2017). Genom att följa en vaccinerad population kan vaccin och vaccinationsprogram utvärderas (Meyer, 2001).

MOTSTÅND MOT VACCINATION

Motstånd mot vaccination av hund har funnits sedan 90-talet och troligtvis ännu tidigare. Argument för att inte vaccinera hundar bygger framförallt på de biverkningar som kan uppstå vid vaccination. Allvarliga biverkningar kan uppstå, men är förhållandevis ovanliga. De vanligaste allvarligare biverkningarna är typ 1 hypersensitivitetsreaktioner och immunsupprimerande sjukdomar t.ex. hemolytisk anemi och trombocytopeni. Vanligare och mindre allvarliga biverkningar är anorexi, trötthet, feber och inflammation vid injektionsplatsen. Före vaccination ska biverkningarna vägas mot nyttan av vaccination hos den enskilda individen (Böhm *et al.*, 2004; Day, 2006). Det finns alltid en risk för biverkningar vid vaccination, framförallt hos immunsupprimerade individer. Dessa individer löper risk att insjukna och i värsta fall dö av vaccination. För immunsupprimerade individer och dräktiga tikar ska nytta och risk värderas extra noga innan vaccination görs (Denizer *et al.*, 2017).

Olika referensgrupper och expertgrupper kan göra olika bedömningar vilket kan bidra till osäkerhet hos djurägare och ett ökat vaccinationsmotstånd. FASS och de rekommendationer som finns för tillfället överrensstämmer inte alltid då de inte uppdateras i samma takt. Osäkerhet kan också uppstå då olika länder har olika rekommendationer för samma produkt. Olika länder

använder olika produkter och olika rekommendationer baserat på smittläge i det aktuella landet. EU har idag gemensamt godkännande av produktresuméer och produkter men vissa nationella skillnader finns då vissa länder godkänner produkter som inte är godkända i hela EU. Att anpassa riktlinjer efter det specifika landet är viktigt, men kan vara förvirrande för djurägare (SVA, 2009; World Small Animal Veterinary Association, 2016).

DISKUSSION

Sjukdomar orsakade av CDV, CPV och CAV förekommer i hela världen men smittrycket varierar mellan olika länder (World Small Animal Veterinary association, 2016). Olika studier visar olika nivåer av antikroppar hos hundar 3 år efter vaccination. Det kan uppträda då antikropps-nivån påverkas av naturlig boostning även om hundarna inte visar sjukdomssymtom. WASAVA och Sveriges veterinärmedicinska anstalt (SVA) tillsammans med SVS har tagit fram vaccinationsrekommendationer. Studier av antikropps-nivå och immunologiskt skydd hos vaccinerade hundar stämmer väl överrens med det vaccinationsintervall WASAVA, SVS och SVA rekommenderar. I studier där antikropps-nivån mätts 3 år efter vaccination har större delen av hundarna haft skyddande antikropps-nivåer. De maternella antikropparna kan hos valpar förhindra immunitet. Vaccinationsrekommendationerna är anpassade efter närvaro av maternella antikroppar hos valpar. Hundar som vaccineras enligt vaccinationsrekommendationerna bör därför få ett immunologiskt skydd.

Populationsimmunitet är den immunitet en hundpopulation har tillsammans och immuniteten uppstår via vaccination eller naturlig boostning (Nuotio *et al.*, 2007). Grundvaccination av alla hundar skulle vara bra för immuniteten på populationsnivå. För populationsimmuniteten är det bättre att alla individer vaccineras en gång än att färre antal hundar vaccineras regelbundet (Horzinek, 2006). Populationsimmuniteten håller nere smittrycket för sjukdom i populationen och skyddar individer som saknar immunitet. Vaccinationsmotståndare som säger att deras hundar inte blivit sjuka trots avsaknad av vaccination har troligtvis haft skydd av populationsimmuniteten. Skulle en kraftig minskning av vaccination hos hundar ske skulle populationsimmuniteten minska och sjukdomsutbrott bli vanligare. För virus som inte är vanligt förekommande i miljön sker ingen naturlig boostning av individer. Det kan ge upphov till ett större antal naiva individer i en population. Ökar frekvensen av viruset i miljön kan morbiditeten öka då många hundar saknar skydd om de inte är vaccinerade. Vaccination av färre hundar eller mer sällan skulle troligtvis kunna göras utan en kraftig ökning av sjukdomsförekomst men med risk att andelen naiva individer ökar.

Sjukdomsutbrott orsakade av CDV, CPV och CAV förekommer i låg grad i Sverige. Vikten av att vaccinera för att undvika sjukdom kan därför lätt glömmas bort. Diskussioner om vaccin och vaccinationsmotstånd förs ofta på sociala medier där kritiskt tänkande och vetenskapliga bevis sällan beaktas. Vaccinationsmotståndare tänker sällan på att anledningen till den låga förekomsten av sjukdomar orsakade av CDV, CPV och CAV är vaccination. Att fortsätta vaccinera våra hundar ger en ökad chans att undvika sjukdomarna i framtiden. Det förekommer att hundar blir sjuka, får allergiska reaktioner eller andra biverkningar av vaccin. En nytta och risk värdering bör göras före vaccination av alla hundar för att försöka förhindra reaktioner mot vaccin. Vid en bra populationsimmunitet kan individer som löper större risk för sjukdom och biverkningar vid vaccination avstå vaccinering. Andelen hundar som blev sjuka och dog i

sjukdomar orsakade av CDV, CPV och CAV var mycket hög innan vaccination påbörjades och jämförelsevis är andelen hundar som blir sjuka och dör på grund av vaccinering låg. De vaccin som används idag är endosförpackningar och alla hundar oavsett ras och storlek administreras samma dos. En chihuahua och en irländsk varghund ges därför samma dos vaccin. En möjlighet är att mycket små hundar i större utsträckning skulle kunna få biverkningar t.ex. kraftigare inflammation vid injektionsplatsen då mycket små hundar får en större mängd vaccin i förhållande till sin egen storlek.

Olika företag använder olika virusstammar i sina vaccin (FASS). Om biverkningar uppstår hos en individ mot ett vaccin skulle kanske vaccin av ett annat märke kunna användas vid nästa vaccination. Vaccin innehållande olika virusstammar skulle kunna användas vid olika vaccinationer för att försäkra att hunden får ett gott skydd och bred immunitet. Då många företag använder olika stammar av virus i samma vaccin istället för enbart klonade stammar finns det kanske inte behov av byte mellan olika vacciner med tanke på antigen. Byte mellan olika vacciner kan fortfarande behövas med tanke på biverkningar och reaktioner orsakade av konserveringsmedel och andra tillsatser vid formuleringen.

Mycket forskning har gjorts på vaccin mot CDV, CPV och CAV men ytterligare forskning kan göras för att ta fram ännu effektivare och säkrare vaccin. Frågeställningen har besvarats och vaccination är nödvändig. Sjukdom orsakad av CDV, CPV och CAV kan utan vaccination förekomma i hög frekvens och leda till död. Hos de flesta hundar ger vaccination upphov till minst tre års skydd vilket motsvarar det revaccinationsintervall som rekommenderas. Är större delen av en population vaccinerade kan prevalensen av sjukdom sjunka och individer med avsaknad av immunitet skyddas.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Appel, M.J.G., Norrby, E., Shek, W.R. (1984) Measles virus and inactivated canine distemper virus induce incomplete immunity to canine distemper. *Archives of Virology*, 82:73-82.
- Bergman, J.G.H.E, Fensome, R., Ling, F., Muniz, M., Paul, G., Sutton, D. (2006) Comparative trial of the canine parvovirus, canine distemper virus and canine adenovirus type 2 fractions of two commercially available modified live vaccines. *Veterinary Record*. 159: 733-736. DOI: 10.1136/vr.159.22.733
- Böhm, M., Hasted, A.M., Herrtage, M.E., Maxwell, N.S., Thompson, A., Weir, A. (2004) Serum antibody titres to canine parvovirus, adenovirus and distemper virus in dogs in the UK which had not been vaccinated for at least three years. *The Veterinary Record*, 154: 457-463.
- Catala-López, F., Hernández-Blanco, B. (2015) Are licensed canine parvovirus (CPV2 and CPV2b) vaccines able to elicit protection against CPV2c subtype in puppies?: A systematic review of controlled clinical trials. *Veterinary Microbiology*, 180: 1-9.
- Day, M.J. (2006) Vaccine side effects: Fact and fiction. *Veterinary Microbiology*, 117: 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.017>
- Denizer, G., Friedland, L.R., Krishnan, J., Shapiro, M., Vetter, V. (2017) Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Annals of Medicine*, 50: 110-120. DOI: 10.1080/07853890.2017.1407035
- FASS (2014-02-03) *Nobivac Parvo live vet*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19910620000015&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2014-02-05) *Nobivac DHP live vet*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19910620000053&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2016-10-20) *Versican Plus DHP*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20150409000218&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2016-11-25) *Canigen DHPPi*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20150630000094&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2016-12-14) *Versican Plus DHPPi*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20130703000022&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2017-07-04) *Nobivac DHPPi vet*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19950224000028&userType=1> [2018-02-02]
- FASS (2017-07-17) *Eurican DAPPi*. <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=20151111000015&userType=1> [2018-02-02]
- Greenwood, N., Gustafsson, A., Pearce, J., Sutton, D., Vinberg, C. (2013) Canine parvovirus type 2c identified from an outbreak of severe gastroenteritis in a litter in Sweden. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 55. <https://doi.org/10.1186/1751-0147-55-64> [2018-02-06]
- Guy, J.S. (1986) Diagnosis of Canine Viral Infections. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 16: 1145-1156.
- Haase, C.j., Hageny, T.L., Larson, L.j., Schultz, R.D. (2006) Effect of Recombinant Canine Distemper Vaccine on Antibody Titers in Previously Vaccinated Dogs*. *Veterinary Therapeutics*, 7: 107-112.
- Horzinek, M.C. (2006) Vaccine use and disease prevalence in dogs and cats. *Veterinary Microbiology*, 117: 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.04.002>

- Larson, L.J., Schultz, R.D. (2007) Three-year duration of immunity in dogs vaccinated with a canarypox-vectored recombinant canine distemper virus vaccin*. *Veterinary Therapeutics*, 8: 101-106.
- Larson, L.J., Schultz, R.D. (2007) Three-year serologic immunity against canine parvovirus type 2 and canine adenovirus type 2 in dogs vaccinated with a canine combination vaccine*. *Veterinary Therapeutics*, 8: 305- 310.
- Lynch, J., Maruo, T., Namikawa, K., Orito, K., Sahara, H., Taguchi, T. (2011) Antibody titers for canine parvovirus type-2, canine distemper virus, and canine adenovirus type-1 in adult household dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 52: 983-986.
- Läkemedelsverket (2017-03-16) *Innehållet i vacciner*
<https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Allmant-om-vacciner-och-vaccination/Innehallet-i-vacciner/> [2018-02-16]
- McGavin, M.D., Zachary, J.F. (2011) *Pathologic Basis of Veterinary Disease*. 5. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Health Sciences.
- McVey, S., Shi, J. (2010) Vaccines in Veterinary Medicine: A Brief Review of History and Technology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40: 381-392.
 DOI:10.1016/j.cvsm.2010.02.001
- Meyer, E.K. (2001) Vaccine-Associated Adverse Events. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 31: 493-514. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(01\)50604-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(01)50604-X)
- Miranda, C., Thompson, G. (2016) Canine parvovirus in vaccinated dogs: a field study. *Veterinary Record*, 178: 397-397. DOI: 10.1136/vr.103508
- Morefield, Garry L. (2011) A rational, systemic approach for the development of vaccine formulations. *The AAPS Journal*, 13: 191-200. DOI: 10.1208/s12248-011-9261-1
- Nuotio, L., Rikula, U., Sihvonen, L. (2007) Vaccine coverage, herd immunity and occurrence of canine distemper from 1990-1996 in Finland. *Vaccine*, 25: 7994-7998.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.09.015>
- Odir, A.D., Sérgio, J. (2017) The development of veterinary vaccines: a review of traditional methods and modern biotechnology approaches. *Biotechnology Research and Innovation*, 1: 6-13.
<https://doi.org/10.1016/j.biori.2017.10.001>
- Roth, J.A., Spickler, A.R. (2010) Duration of immunity induced by companion animal vaccines. *Animal Health Research Reviews*, 11: 165-190. DOI: 10.1017/S1466252310000150
- Statens veterinärmedicinska anstalt, Ingman, J., Windahl, U.(red) (2009) Grundvaccination av hund och katt. http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/djurhalsa/hund/grundvacc_2009.pdf (2018-02-28)
- Sveriges Veterinärmedicinska anstalt-SVAa (2017-03-21) *Valpsjuka (Canine distemper) hos hund*
<http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/valpsjuka-hund> [2018-03-08]
- Sveriges veterinärmedicinska anstalt -SVAb(2017-03-21) *Parvovirus hos hund*
<http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/parvovirusinfektion-hund> [2018-03-08]
- Sveriges Veterinärmedicinska anstalt -SVAc(2017-12-13) *HCC, hepatitis contagiosa canis (infektiös hepatit) hos hund* <http://www.sva.se/djurhalsa/hund/infektionssjukdomar-hund/hcc-hepatitis-contagiosa-hund> [2018- 02- 19]

Sveriges Veterinärmedicinska Sällskap och Statens veterinärmedicinska anstalt (2003) *Vaccination av hund och katt i Sverige*.
http://www.sva.se/globalassets/redesign2011/pdf/djurhalsa/hund/vacc_hund_katt_sv.pdf (2018-02-06)

World Small Animal Veterinary association (2016) Guidelines for the Vaccination of Dogs and Cats.
Journal of Small Animal Practice, 57: E1-E45. DOI: 10.1111/jsap.2_12431