

# Valpsjukevirus – ytterligare ett hot mot den biologiska mångfalden?

Canine distemper virus – another threat against  
biodiversity?



*Amurtiger (Panthera tigris altaica)*  
*Foto: Cecilia Norstedt*

*Cecilia Norstedt*

*Uppsala*  
*2019*



# Valpsjukevirus – ytterligare ett hot mot den biologiska mångfalden?

## Canine distemper virus – another threat against biodiversity?

*Cecilia Norstedt*

**Handledare:** *Mikael Berg, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Examinator:** *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** Grundnivå, G2E

**Kurstitel:** *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

**Kursansvarig institution:** *Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

**Kurskod:** EX0862

**Program/utbildning:** *Veterinärprogrammet*

**Utgivningsort:** *Uppsala*

**Utgivningsår:** 2019

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

**Nyckelord:** *Valpsjukevirus, valpsjuka, viltmedicin, bevarandebiologi, biologisk mångfald*

**Key words:** *Canine distemper virus, canine distemper, wildlife medicine, conservation biology, biodiversity*

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap



## INNEHÅLL

|   |    |
|---|----|
| Sammanfattning .....                                      | 1  |
| Summary .....   | 2  |
| Inledning .....   | 3  |
| Material och metoder .....                                | 3  |
| Litteraturoversikt.....                                   | 3  |
| Valpsjukeviruset.....                                     | 3  |
| <i>Taxonomi och uppbyggnad</i> .....                      | 3  |
| <i>Patogenes</i> .....                                    | 4  |
| <i>Kliniska symptom</i> .....                             | 4  |
| Smittspridning .....                                      | 5  |
| <i>Virusets utbredning</i> .....                          | 5  |
| <i>Smittspridning och förmåga att byta värddjur</i> ..... | 5  |
| <i>Reservoarer</i> .....                                  | 6  |
| Behandling, kontroll och förebyggande arbete .....        | 6  |
| <i>Behandlingsalternativ</i> .....                        | 6  |
| <i>Levande vaccin</i> .....                               | 7  |
| <i>Rekombinantvaccin</i> .....                            | 7  |
| <i>Problematik med medicinering av vilda djur</i> .....   | 7  |
| Diskussion .....  | 8  |
| Litteraturförteckning .....                               | 10 |



## SAMMANFATTNING

De senaste 40 åren har man sett en drastisk minskning av den biologiska mångfalden och man beräknar att vilda djurpopulationer har minskat med 60 % sedan 1970. De största hoten mot den biologiska mångfalden anses vara förlust av habitat och överexploatering, men infektiösa sjukdomar finns listade bland de fem största hoten.

Valpsjukevirus tillhör genus *Morbillivirus*, familjen *Paramyxoviridae* och är nära besläktat med exempelvis boskapspest, mässling och peste des petites ruminants. Viruset orsakar systemisk infektion hos värdjuret och ger allt från till subkliniska infektioner till encefaliter med svåra neurologiska symptom och i värsta fall död. Sedan upptäckten av viruset 1905 har viruset spridit sig över hela världen och idag finns 18 olika geografiska linjer utav viruset. Redan då det upptäcktes visste man att det kunde överföras och infektera andra arter inom familjen *Canidae*. De senaste 30 åren har man dock sett en spridning till samtliga familjer inom ordningen *Carnivora* och arter inom ytterligare fyra olika ordningar - *Rodentia*, *Artiodactyla*, *Proboscidea* och *Primates*. Några av de senaste utbrotten hos bl.a. herbivorer och primater har lett till misstankar och oro om att viruset potentiellt kan drabba både våra produktionsdjur och människor.

Denna litteraturstudie syftar till att utreda huruvida valpsjukeviruset utgör ett hot mot vilda djur och hur man i sådant fall kan förhindra smittspridningen av viruset och uppkomst av sjukdom bland dessa.

Anledningen till valpsjukevirusets unika förmåga att byta värdjur är ännu inte helt kartlagd men mycket tyder på att virusets hemagglutininprotein och värdjursreceptorn SLAM spelar stor roll för virusets förmåga att infektera nya värdjur. Genetisk drift hos H-proteinet orsakar förändringar i affinitet och interaktion mellan H-proteinet och SLAM, vilket troligen är den mest bidragande faktorn till virusets förmåga att byta värdjur.

För att en smitta ska kunna bli endemisk krävs i regel stora djurpopulationer eller ständig närvaro av virusreservoarer. Hundar har länge ansetts vara den enda reservoaren och i områden där man sett stora utbrott bland vilda djur har man infört massvaccination bland hundar för att förhindra vidare smittspridning. Även om detta gjort att utbrottens omfattning reducerats har man fortfarande sett utbrott bland vilda djur trots omfattande vaccinering. Detta tyder på att det finns fler reservoarer som för oss ännu är okända.

Att förhindra smittspridning till och mellan vilda djur är allt annat än enkelt. Det finns i dagsläget flera vacciner som har god effekt hos hund men som har visat sig ha varierande effekt hos vilda djur – allt från mycket gott skydd till sjukdomsutbrott och död orsakad av vaccinering. Detta innebär att det i dagsläget i stort sett är omöjligt att ta fram en enhällig behandlingsstrategi för samtliga vilda djur. Istället kommer en utredning behöva göras i varje enskilt fall gällande närvaro av reservoarer, behandlingsmetod och administreringsätt. Fortsatt forskning kring området kommer att vara av högsta vikt inte enbart ur ett bevarandebiologiskt perspektiv utan också ur såväl ett produktionsperspektiv som folkhälsoperspektiv.

## SUMMARY

In the last 40 years we have seen a radical decrease in biodiversity, and it is estimated that wildlife populations have been reduced by 60 % since 1970. The greatest threats to biodiversity are agriculture and overexploitation but infectious diseases are listed among the five greatest threats.

Canine distemper virus belongs to genus *Morbillivirus*, family *Paramyxoviridae* and is closely related to measles, rinderpest and peste de petites ruminants. The virus causes systemic infection in its host with symptoms ranging from subclinical disease to severe neurological signs and even death. Since the virus was discovered in 1905 it has spread all over the world and today there are 18 different geographical lineages. Already when the virus was discovered it was known that it could spread to other members of the family *Canidae*. However, the last 30 years we have seen a spread to all the members of the order *Carnivora* and to members of additionally four orders - *Rodentia*, *Artiodactyla*, *Proboscidea* and *Primates*. Some of the latest outbreaks amongst herbivores and primates have led to concerns about a potential threat against both production animals and humans.

This literature study aims to investigate whether canine distemper virus poses a threat to wildlife and if so, how we can prevent spread of the virus and disease outbreaks amongst these.

The reason for the virus unique ability to change hosts is not entirely mapped out but signs point towards that the hemagglutinin protein of the virus and the SLAM-receptor of the host plays a big part in the virus ability to infect new hosts. Genetic drift in the H-protein leads to changes in affinity and interaction between the protein and SLAM, and this is probably the most important factor for the virus to expand its host range.

To become endemic an infectious disease usually must be introduced in large animal populations or there has to be a continuous contact with reservoirs of the virus. For a long time, dogs have been considered as the only reservoir of canine distemper virus and therefore mass vaccinations have been performed in areas where dogs are in close contact with wildlife. Although the magnitude of the outbreaks has been reduced because of this, outbreaks still occur in wildlife populations. This indicates that there are other reservoirs that are still unknown to us.

Preventing spread to and between wildlife populations is all but simple. Today there are several available vaccines that gives great protection in dogs but has shown varying results among different wildlife species – from great protection to disease outbreaks and deaths caused by the vaccine. Thus, it is of today impossible to develop a strategy for preventing canine distemper that can be applied to all wildlife species. One will have to investigate and evaluate possible reservoirs, treatment and administration from case to case. Continuous research on the subject will be of greatest importance not only from a conservational perspective but also from a production, as well as a public health perspective.



## INLEDNING

De senaste 40 åren har man sett en drastisk minskning av den biologiska mångfalden och man beräknar att vilda djurpopulationer har minskat med 60 % sedan 1970 (WWF, 2018). De största hoten mot den biologiska mångfalden anses vara förlust av habitat och överexploatering, men infektiösa sjukdomar finns listade bland de fem största hoten (Smith *et al.*, 2006).

Valpsjukevirus tillhör genus *Morbillivirus*, familjen *Paramyxoviridae*. Viruset är ett negativt enkelsträngat RNA-virus med hölje som orsakar systemisk infektion hos värdjuret och ger allt från till subkliniska infektioner till encefaliter med svåra neurologiska symptom och i värsta fall död (Sykes, 2014). Viruset upptäcktes redan år 1905 i USA hos hundar. Sedan dess har viruset spridit sig över hela världen och idag finns 18 olika geografiska linjer utav viruset. Redan då viruset upptäcktes visste man att det kunde överföras och infektera andra arter inom familjen *Canidae*. De senaste 30 åren har man dock sett en spridning till samtliga familjer inom ordningen *Carnivora* och arter inom ytterligare fyra olika ordningar. Ett av de senaste utbrotten bland vilda djur sågs hos primater i Asien vilket också lett till misstankar om potentiell zoonosrisk (Sakai *et al.*, 2013; Martinez-Gutierrez & Ruiz-Saenz, 2016; Bhatt *et al.*, 2019).

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om valpsjukeviruset utgör ett hot mot vilda djur och hur man i sådant fall kan förhindra smittspridningen av viruset och uppkomst av sjukdom bland dessa.

Ur ett bevarandeperspektiv är det av yttersta vikt att förstå sig på de bakomliggande mekanismer som gör det möjligt för ett virus att spridas mellan ett så stort antal värdjur för att utifrån detta kunna fatta beslut kring handlingsplaner och framtida arbete för bevarande av hotade arter. Valpsjukevirusets förmåga att bredda sitt värdjursspektrum gör också att övervakning är viktigt ur såväl ett produktionsperspektiv som ett folkhälsoperspektiv.

## MATERIAL OCH METODER

För denna litteraturstudie har sökningar gjorts i databaserna Web of Science, Scopus, Pubmed och Wildlife & Ecology Studies Worldwide. Sökord som använts (canine distemper virus OR canine distemper OR CDV) kombinerat med bland annat wildlife, vaccine, genotypes, pathogenesis. Kombinationen (infectious disease) AND wildlife har också använts.

Reviewartiklar har också använts för att finna fler referenser.

## LITTERATURÖVERSIKT

### Valpsjukeviruset

#### *Taxonomi och uppbyggnad*

Valpsjukeviruset tillhör genus *Morbillivirus*, familjen *Paramyxoviridae* och är nära besläktat med bland annat mässling, boskapspest och peste de petits ruminants. Viruset är försett med ett lipoproteinhölje som omger virusgenomet vilket utgörs av ett negativt, enkelsträngat RNA som kodar för sex strukturella proteiner, där hemagglutininproteinet (H) anses vara av störst betydelse för virusets förmåga att binda till olika värdjursreceptorer (von Messling *et al.*, 2001).

Det finns endast en serotyp av valpsjukeviruset som sedan delats upp i 18 föreslagna geografiska linjer baserade på skillnader i aminosyrasekvensen hos H-proteinet: America 1, 2, 3/Endomex, 4 och 5/WY-like, Asia 1, 2, 3 och 4, Europe/South America 1, Europe wildlife, South America 2 och 3, Arctic, Rockborn-like, Africa 1 och 2 samt den senast upptäckta India 1/Asia 5. Trots antydning i indelningen av virusen är de geografiska linjerna inte begränsade till särskilda geografiska områden, utan samtliga finns spridda över världen (Bhatt *et al.*, 2019).

### **Patogenes**

För domesticerade hundar är patogenesen tydligt kartlagd och den tycks se likadan ut hos vilda djur. Infektion sker i regel via inhalering av antingen luftburna viruspartiklar eller aerosoler. I de övre luftvägarna binder virusets H-protein till signaling lymphocyte activation molecule (SLAM, CD150) som uttrycks på bland annat monocyter och makrofager (Sykes, 2014). Viruset sprids sedan med makrofager till lymfknotor där viruset, på grund av sin lymfotropism, kommer att binda till B- och T-lymfocyter som även de uttrycker SLAM. En primär viremi uppstår inom 3 – 6 dagar efter infektion och ger en generell infektion av all lymfoid vävnad (von Messling *et al.*, 2004; Beineke *et al.*, 2009). Sekundär viremi uppkommer omkring 10 dagar efter infektion och leder till en systemisk spridning av viruset och infektion av epitelceller i exempelvis respirationsorgan, digestionsorgan, urinorgan, hud och centrala nervsystemet. För att kunna infektera epitelceller binder viruset till ytterligare en receptor – nectin-4 (von Messling *et al.*, 2004; Sykes, 2014). Senare studier visar att viruset under den sekundära viremin ofta infekterar astrocyter i det centrala nervsystemet. Dessa celler uttrycker varken SLAM-receptorn eller nectin-4-receptorn, vilket indikerar att viruset kan binda till och infektera dessa celler via ytterligare en receptor (Pratakipriya *et al.*, 2017).

Vanliga histopatologiska fynd som kan ses vid valpsjuka hos hund och de flesta andra djurslag är bland annat demyeliniserande leukoencefalomyelit, degeneration och nekros av lymfatisk vävnad, bronkopneumoni samt de karaktäristiska cytoplasmiska och intranukleära inklusionskroppar som kan ses i såväl gliaceller som infekterade epitelceller i olika vävnader i kroppen (Okita *et al.*, 1997). Hos amurtiger har man istället observerat diffus hyperplasi av typ II-alveolarceller med inklusionskroppar samt meningoencefalit och malaci av hjärnstam, cerebellum och thalamus (Seimon *et al.*, 2013).

Den sekundära viremin och infektionen av epitelceller via nectin-4-receptorn är essentiell för utveckling av klinisk sjukdom och virusutsöndring (Sawatsky *et al.*, 2012). Hur allvarlig infektionen blir och durationen av sjukdomen varierar kraftigt beroende på djurets ålder, immunstatus och viruslinje men man ser även en stor skillnad i mortalitet mellan olika arter (Zhao *et al.*, 2015).

### **Kliniska symptom**

De kliniska symptomen för valpsjuka kan variera kraftigt från subklinisk infektion till akut insjuknande och död. Således kan sjukdomen många gånger vara svår att upptäcka (Sykes, 2014). Tidiga kliniska fynd hos hund är anorexi, depression, ögon- och nosflöde samt tonsillit. Efter 3 – 6 dagar kan man se en övergående feber och lymphopeni som ett resultat av den primära viremin till lymfoida organ. Den sekundära viremin och infektionen av epitelceller i flertalet organsystem associeras ofta med hög feber och symptom beroende av vilka organ som

påverkas mest. I detta skede skiljer man mellan en akut, systemisk form av sjukdomen och en kronisk, nervös form (Beineke *et al.*, 2009).

Den akuta formen associeras med kraftiga symptom som bland annat hudutslag, seröst ögon- och nosflöde, konjunktivit samt gastrointestinala och respiratoriska symptom. Dessa förvärras i regel också på grund av samtida bakterieinfektion till följd av den kraftiga immunosuppressionen. Den kroniska, nervösa formen karaktäriseras av progressiva neurologiska symptom som myoklonus, nystagmus, ataxi och pares (Beineke *et al.*, 2009).

Hos flertalet vilda djur, däribland rödräv (*Vulpes vulpes*), lodjur (*Lynx lynx*), mård (*Martes foina*) och amurtiger (*Panthera tigris altaica*), har man rapporterat symptom som apati, desorientering, respirationsproblem, neurologisk påverkan samt onormala beteenden i form av bland annat minskad rädsla för människor (Origgi *et al.*, 2012; Seimon *et al.*, 2013). Hos primater har man observerat symptom liknande de för mässling hos människa med röda hudutslag, andningssvårigheter och akut feber (Sun *et al.*, 2010).

## **Smittspridning**

### ***Virusets utbredning***

Sedan viruset upptäcktes för första gången 1905 har det spridit sig över hela världen (Blancou, 2004). Det första utbrottet av valpsjuka bland andra djur än hund rapporterades 1937 i Johannesburg då kamarävar (*Vulpes chama*) insjuknade i en djurpark. Sedan dess har valpsjuka, hos såväl tamhund som vilda djur, rapporterats över hela världen (Martinez-Gutierrez & Ruiz-Saenz, 2016).

Till skillnad från närbesläktade virus som mässling och boskapspest uppvisar valpsjukeviruset ett mycket brett värddjursspektrum. Antikroppar mot viruset har setts bland totalt fem olika ordningar – *Carnivora*, *Rodentia*, *Artiodactyla*, *Proboscidea* och *Primates*. Samtliga familjer inom ordningen *Carnivora* har visat sig vara mottagliga för viruset (Martinez-Gutierrez & Ruiz-Saenz, 2016). De senaste utbrotten bland primater i Asien har också väckt oro kring huruvida valpsjuka utgör en potentiell zoonosrisk (Sakai *et al.*, 2013).

### ***Smittspridning och förmåga att byta värddjur***

Valpsjukeviruset sprids huvudsakligen via aerosol och kan utsöndras via alla kroppsvätskor redan från dag fem efter infektion. Virusutsöndringen kan pågå så länge som upp till fyra månader, men avtar i regel efter en till två veckor (Sykes, 2014). Eftersom att viruset är försett med hölje har det dålig överlevnadsförmåga i miljön och för att sjukdomen ska bli endemisk krävs i regel stora populationer av mottagliga individer samt ständig närvaro av reservoarer (Loots *et al.*, 2017).

Valpsjukeviruset har en unik förmåga att utöka sitt värddjursspektrum. Anledningen till detta är ännu inte helt kartlagd men mycket tyder på att virusets H-protein och värddjursreceptorn SLAM spelar stor roll för virusets förmåga att infektera nya värddjur. Däremot verkar nectin-4-receptorn inte ha någon betydelse för virusets förmåga att byta värddjur, utan har istället betydelse för klinisk sjukdom och virusutsöndring (Sawatsky *et al.*, 2012).

SLAM har en immunglobulinliknande domän dit viruset binder in med hjälp av sitt H-protein. Man har genom analyser identifierat att aminosyrasekvensen av denna domän skiljer sig åt mellan familjen *Canidae*, familjen *Felidae* och andra familjer inom subordningen *Caniformia* (ex. *Phocidae* och *Musteliade*) (Ohishi *et al.*, 2014). På liknande sätt har man analyserat valpsjukevirusets H-protein och sett variationer i sekvenserna beroende på vilken geografisk linje de tillhör (Bhatt *et al.*, 2019). Vidare har man sett indikationer på att den genetiska driften hos H-proteinet leder till förändrad affinitet och interaktion mellan H-proteinet och SLAM hos olika djurslag. Det som verkar ha störst betydelse för detta är förändringar i aminosyrasekvensen i H-proteinets bindningsplats. Man har identifierat flera aminosyraplatsar inom detta område som är särskilt viktiga för virusets förmåga att binda till SLAM. De flesta verkar vara välbevarade mellan olika viruslinjer men aminosyran på plats 549 har visat sig vara variabel vilket har lett till att man tror att ändringar på just denna plats är särskilt viktiga för förmågan att byta värddjur (McCarthy *et al.*, 2007; Nikolin *et al.*, 2012; Bhatt *et al.*, 2019). Nikolin *et al.* (2012) visade att valpsjukevirus med aminosyran tyrosin på plats 549 i högre utsträckning infekterar värddjur tillhörande familjen *Canidae*. Man såg också en tendens till att virus där tyrosin bytts ut mot histidin i högre utsträckning infekterar icke-canider. Dessa resultat styrks av analyser genomförda av Bhatt *et al.* (2019).

### **Reservoarer**

Eftersom att valpsjuka främst ses hos tamhundar har dessa ansetts vara den viktigaste reservoaren av viruset och den största orsaken till varför smitta introducerats bland vilda djur (Di Sabatino *et al.*, 2015). Detta har bland annat åskådliggjorts i nationalparken Serengeti i Tanzania där man under 90-talet tydligt kunde se att utbrott av valpsjuka hos lejonpopulationen följde de cykliska utbrott av sjukdomen som sågs hos tamhundar i närliggande områden (Cleaveland *et al.*, 2000; Viana *et al.*, 2015). Man kunde också se att utbrottens omfattning reducerades kraftigt då man införde massvaccinationsprogram i områden nära nationalparken (Viana *et al.*, 2015).

Dock har man i samma område och på flera andra platser i världen sett att sjukdomen verkar kunna persistera trots mycket små djurpopulationer och ingen direkt närvaro av ovaccinerade tamhundar. Detta i sin tur tyder på att det finns fler arter som kan fungera som reservoar för viruset och att kontakt mellan olika populationer och arter är essentiellt för virusets förmåga att persistera i områden (Almberg *et al.*, 2010; Viana *et al.*, 2015).

## **Behandling, kontroll och förebyggande arbete**

### **Behandlingsalternativ**

I dagsläget finns ingen behandling mot valpsjuka. Drabbade djur ges i regel endast understödande behandling och behandling för att lindra symptom. Däremot pågår forskning kring olika antivirala medel som potentiellt skulle kunna användas för behandling av valpsjuka. Bland annat har man i en studie sett att passiv immunoterapi med antikroppar mot valpsjuka från svin ger ökad överlevnad hos valpar (Liu *et al.*, 2016). I andra studier har man sett indikationer på att ribavirin, interferon- $\alpha$  och kaffeinsyra har antiviral effekt mot valpsjuka i veroceller (Carvalho *et al.*, 2014; Wu *et al.*, 2017).

### **Levande vaccin**

För att skydda djur mot smittsamma sjukdomar är vaccin ett effektivt verktyg eftersom att de leder till antikroppsvar och immunitet mot patogener. Det finns idag ett flertal tillgängliga vaccin mot valpsjuka som har visat sig ha god effekt hos tamhundar och rutinmässig vaccination mot valpsjuka sker på flera håll i världen. De vaccin som främst används utgörs av levande, attenuerade virusstammar och korrekt vaccinerade hundar har generellt ett gott skydd mot smitta (FASS Djurläkemedel, 2018). De levande vaccinen har trots sin goda effekt hos tamhundar visat sig ha varierande effekt bland vilda arter – vissa utvecklar ett gott antikroppsvar medan andra arter har utvecklat sjukdom efter vaccinering (Harder & Osterhaus, 1997).

### **Rekombinantvaccin**

Att tillgängliga levande vaccin kan orsaka sjukdom hos flertalet arter har lett till utvecklingen av rekombinantvacciner. Ett rekombinantvaccin innebär att man introducerar gener som kodar för virusantigen i vektorer, som exempelvis virus som är apatogena för arten det är tänkt att användas för. Vektorn kommer sedan kunna uttrycka virusantigenet så att antikroppar mot detta kan bildas, utan att riskera att orsaka sjukdom hos värdjuret. Vaccin där man använt canarypox-virus som vektor har visat sig ha god effekt bland flera vilda arter, däribland europeisk iller (*Mustela putorius*), panda (*Ailuropoda melanoleuca*), fennecräv (*Vulpes zerda*) och surikater (*Suricta suricatta*) (Loots *et al.*, 2017). Ytterligare virus som använts som vektorer och visat sig ha god effekt i försöksstadium är bland annat rabiesvirus, ekvint herpesvirus typ 1 och New castle-virus (Wang *et al.*, 2014; Ge *et al.*, 2015; Pan *et al.*, 2017).

### **Problematik med medicinering av vilda djur**

Kontroll av sjukdomar och förebyggande arbete bland vilda djur är ofta associerat med en rad olika problem. Ett av de kanske största problem är den bristfälliga övervakningen. Utbrott av sjukdomar bland vilda djur hinner i regel nå extrema nivåer innan de upptäcks på grund av att bevakningen är så mycket svårare – vilda djurs habitat utgörs i regel av stora områden långt från samhällen och om djur dör får de generellt inte ligga kvar länge innan de äts upp av asätare (McCallum & Dobson, 1995). Det finns också en ekonomisk aspekt av det hela som innebär att resurser för övervakning och kontroll av sjukdomar bland vilda djur främst ses då det rör sig om zoonoser eller sjukdomar som kan komma att ha stora effekter bland produktionsdjur (Mathews, 2009).

I de fall man upptäcker sjukdomsutbrott i tid och bestämmer sig för att försöka få kontroll på smittan genom exempelvis vaccinering uppkommer ytterligare problem. Ett av dessa är val av administrationssätt vid medicinering. Det viktigaste att ha i åtanke när man väljer administrationssätt är att läkemedlet ska nå rätt individer och att det hos dessa ska få en fullgod effekt. Den enklaste strategin för att säkerställa detta är att administrera medicin då man sederat vilda djur i annat syfte, exempelvis provtagning, infästning av radiosändare m.m. Detta är dock både tidskrävande och kostnadsineffektivt när det gäller kontroll av smitta. Alternativa administrationssätt är per oralt genom att gömma medicin i föda, eller intramuskulärt med hjälp av darts. Båda sätten är problematiska – per oralt eftersom att det är svårt att kontrollera att rätt djur intar medicinen och intramuskulärt med darts för att de kan träffa fel och orsaka skada eller att injektionen misslyckas (Loots *et al.*, 2017).

## DISKUSSION

Ursprungstanken om att valpsjukeviruset enbart skulle kunna infektera hunddjur har visat sig vara allt annat än korrekt. Sedan upptäckten har viruset inte enbart lyckats sprida sig över hela världen, utan har också visat på en enorm förmåga att bredda sitt värdjurspektrum och de senaste 30 åren har stora utbrott setts bland vilda djurpopulationer. Trots detta är valpsjukeviruset ett virus man ofta glömmer bort och övervakningen av viruset är generellt låg. Detta hänger med stor sannolikhet ihop med de omfattande vaccinationsprogram som man infört bland hundar i många länder och den idag låga prevalensen av sjukdom bland hundar i de delar av världen där regelbundna vaccinationer genomförs.

I områden där viruset verkar kunna persistera uppkommer utbrott av sjukdomen cykliskt. Detta medför att viruset kommer att utgöra störst hot mot redan utrotningsshotade arter. De små populationerna kommer inte att kunna återhämta sig lika bra från ett utbrott som en stor djurpopulation kan göra (Viana *et al.*, 2015). Ur ett bevarandebiologiskt perspektiv bör därmed också övervakning och fortsatt forskning kring valpsjukeviruset vara av högt intresse. Vidare ligger fortsatt forskning och övervakning även i allmänintresset. Man har i enstaka fall hittat antikroppar mot viruset hos växtätare. Detta tyder på att viruset har, eller potentiellt har, förmåga att infektera inte bara karnivorer utan också herbivorer vilket skulle kunna få förödande konsekvenser för våra produktionsdjur. Valpsjukeviruset är också mycket likt mässlingviruset och dessutom har även människa såväl SLAM-receptorn som nectin-4-receptorn. Även om valpsjukeviruset ännu inte bevisligen har kunnat infektera människor så är steget dit troligen inte särskilt långt med tanke på virusets enorma förmåga att byta värdjur (Sakai *et al.*, 2013). Mässlingvaccin kan sannolikt ge åtminstone ett delvist skydd mot valpsjuka, men en växande anti-vaccinrörelse gör att risken för att även människor ska kunna insjukna i valpsjuka ökar (Cosby & Weir, 2018).

Smittspridningen av valpsjukeviruset har visat sig vara mycket komplex och även om sjukdomen är tydligt kartlagd hos hundar finns fortfarande många frågetecken bland de vilda djuren. Kontroll av virusreservoarer anses i regel vara ett av de mest effektiva sätten att kontrollera smittspridning på. Genom massvaccination av hundar som bor i närhet till vilda djur har man trott att man ska få bukt på smittspridningen. Detta har emellertid inte visat sig fungera särskilt väl eftersom att utbrott setts bland vilda djur trots hög vaccinationsgrad bland hundar (Viana *et al.*, 2015). Valpsjukeviruset har alltså med stor sannolikhet fler reservoarer, som säkerligen också kan skilja sig åt mellan olika platser i världen. Vill man minska smittspridningen från reservoarer kommer det krävas ett omfattande arbete för att identifiera reservoarerna och för att sedan vaccinera eller eliminera dessa. Även här kan anti-vaccinrörelsen få en betydande roll eftersom att den i förlängningen kan medföra att djurägare avstår från att vaccinera sina hundar, vilket i sin tur potentiellt kan innebära att vi förlorar kontrollen över den i dagsläget enda kända virusreservoaren.

Vaccination av vilda djur kommer också med viss problematik, såväl rent praktiskt som ekonomiskt. De levande vaccin som idag administreras till hundar har visat sig ha varierande effekt bland vilda djur – allt från mycket gott skydd till utbrott av sjukdom till följd av vaccinering. Rekombinantvaccinen har visat sig ha god effekt men är istället mycket dyrare än de levandevaccin som finns. Oavsett om man vill fokusera på att vaccinera reservoarer eller om

man till exempel vill vaccinera utrotningshotade djur för att skydda dessa behöver man först utreda vilket vaccin som har bäst verkan hos den art man vill vaccinera. Vidare bör man också tänka på vilket administrationssätt som lämpar sig bäst.

För vilda djur som hålls i fångenskap, exempelvis djurparker, blir kontrollen genast mycket enklare. Till att börja med är deras miljö mycket lättare att kontrollera då vi med ganska enkla medel kan styra kontakten mellan olika djurslag och individer. Eftersom att djurgrupperna i regel är små blir administrering av vaccin inte heller lika kostsamt och val av administrationssätt får inte samma betydelse. När det gäller vilda djur som hålls i fångenskap är också utvecklingen av behandlingsalternativ mot valpsjuka av intresse eftersom att individer som hålls i fångenskap ofta har ett högt avelsvärde.

Oavsett om man vill kontrollera smitta bland vilda djur i fångenskap eller frilevande vilt blir det svårt att komma fram till en enhällig strategi som fungerar för alla olika arter. Eftersom att smittspridningen är komplex och så många faktorer måste vägas in vid behandling av vilda djur krävs det att man i varje enskilt fall tar dessa parametrar i beaktning. För att kunna arbeta fram effektiva strategier krävs fortsatt forskning kring smittspridningen av valpsjukeviruset och vilka djur som kan utveckla subklinisk infektion och bli tysta smittbärare. Det krävs också ett fortsatt arbete kring utveckling av nya vaccin som är effektiva hos flera arter. Viktigast av allt är dock kanske att lyfta det hot som valpsjukeviruset utgör inte bara ur ett bevarandebiologiskt perspektiv utan även ur såväl produktionsperspektiv som folkhälsoperspektiv.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Almberg, E. S., Cross, P. C. & Smith, D. W. (2010). Persistence of canine distemper virus in the Greater Yellowstone Ecosystem's carnivore community. *Ecological Applications*, 20(7), ss. 2058–2074. DOI 10.1890/09-1225.1. [2019-03-13].
- Beineke, A., Puff, C., Seehusen, F. & Baumgärtner, W. (2009). Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127(1), ss. 1–18.
- Bhatt, M., Rajak, K. K., Chakravarti, S., Yadav, A. K., Kumar, A., Gupta, V., Chander, V., Mathesh, K., Chandramohan, S., Sharma, A. K., Mahendran, K., Sankar, M., Dhanavelu, M., Gandham, R. K., Baig, M., Singh, R. P. & Singh, R. K. (2019). Phylogenetic analysis of haemagglutinin gene deciphering a new genetically distinct lineage of canine distemper virus circulating among domestic dogs in India. *Transboundary and Emerging Diseases*. DOI 10.1111/tbed.13142 [2019-03-13]
- Blancou, J. (2004). Dog distemper: imported into Europe from South America?. *Historia medicinae veterinariae*, 29(2), ss. 35–41.
- Carvalho, O. V., Saraiva, G. L., Ferreira, C. G. T., Felix, D. M., Fietto, J. L. R., Bressan, G. C., Almeida, M. R. & Silva Júnior, A. (2014). In-vitro antiviral efficacy of ribavirin and interferon-alpha against canine distemper virus. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 78(4), ss. 283–289. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4170767/>. [2019-03-05].
- Cleveland, S., Appel, M. G. J., Chalmers, W. S. K., Chillingworth, C., Kaare, M. & Dye, C. (2000). Serological and demographic evidence for domestic dogs as a source of canine distemper virus infection for Serengeti wildlife. *Veterinary Microbiology*, 72(3), ss. 217–227. DOI 10.1016/S0378-1135(99)00207-2 [2019-02-11].
- Cosby, S. L. & Weir, L. (2018). Measles vaccination: Threat from related veterinary viruses and need for continued vaccination post measles eradication. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14(1), ss. 229–233. DOI 10.1080/21645515.2017.1403677. [2019-03-12].
- Di Sabatino, D., Savini, G. & Lorusso, A. (2015). Canine distemper and endangered wildlife: Is it time for mandatory vaccination of dogs? *Vaccine*, 33(48), s. 6519. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.05.087. [2019-02-08].
- Ge, J., Wang, X., Tian, M., Gao, Y., Wen, Z., Yu, G., Zhou, W., Zu, S. & Bu, Z. (2015). Recombinant Newcastle disease viral vector expressing hemagglutinin or fusion of canine distemper virus is safe and immunogenic in minks. *Vaccine*, 33(21), ss. 2457–2462. DOI 10.1016/j.vaccine.2015.03.091. [2019-02-25].
- Harder, T. C. & Osterhaus, A. D. M. E. (1997). Canine distemper virus — A morbillivirus in search of new hosts? *Trends in Microbiology*, 5(3), ss. 120–124. DOI 10.1016/S0966-842X(97)01010-X. [2019-02-18].
- Liu, P. C., Chen, C. A., Chen, C. M., Yen, C. H., Lee, M. H., Chuang, C. K., Tu, C. F. & Su, B. L. (2016). Application of xenogeneic anti-canine distemper virus antibodies in treatment of canine distemper puppies. *Journal of Small Animal Practice*, 57(11), ss. 626–630. DOI 10.1111/jsap.12557. [2019-03-05].
- Loots, A. K., Mitchell, E., Dalton, D. L., Kotzé, A. & Venter, E. H. (2017). Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *Journal of General Virology*, 98(3), ss. 311–321. DOI 10.1099/jgv.0.000666. [2019-02-08].
- Martinez-Gutierrez, M. & Ruiz-Saenz, J. (2016). Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: a systematic review and data synthesis. *BMC Veterinary Research*, 12. DOI 10.1186/s12917-016-0702-z. [2019-02-20].
- Mathews, F. (2009). Zoonoses in Wildlife: Integrating Ecology into Management I: Webster, J.P. *Advances in Parasitology*, 68. London: Academic press, ss. 185–209.



- McCallum, H. & Dobson, A. (1995). Detecting disease and parasite threats to endangered species and ecosystems. *Trends in Ecology & Evolution*, 10(5), ss. 190–194. DOI 10.1016/S0169-5347(00)89050-3. [2019-02-18].
- McCarthy, A. J., Shaw, M.-A. & Goodman, S. J. (2007). Pathogen evolution and disease emergence in carnivores. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 274(1629), ss. 3165–3174. DOI 10.1098/rspb.2007.0884. [2019-02-23].
- von Messling, V., Milosevic, D., Cattaneo, R. & Weissmann, C. (2004). Tropism Illuminated: Lymphocyte-Based Pathways Blazed by Lethal Morbillivirus through the Host Immune System. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(39), ss. 14216–14221. Tillgänglig: <https://www.jstor.org/stable/3373469>. [2019-02-21].
- von Messling, V., Zimmer, G., Herrler, G., Haas, L. & Cattaneo, R. (2001). The Hemagglutinin of Canine Distemper Virus Determines Tropism and Cytopathogenicity. *Journal of Virology*, 75(14), ss. 6418–6427. DOI 10.1128/JVI.75.14.6418-6427.2001. [2019-02-20].
- Nikolin, V. M., Wibbelt, G., Michler, F.-U. F., Wolf, P. & East, M. L. (2012). Susceptibility of carnivore hosts to strains of canine distemper virus from distinct genetic lineages. *Veterinary Microbiology*, 156(1), ss. 45–53. DOI 10.1016/j.vetmic.2011.10.009. [2019-02-11].
- FASS Djurläkemedel (2018). *Nobivac® DHPPi vet*. Tillgänglig: <https://www.fass.se/LIF/product?userType=1&nplId=19950224000028>. [2019-02-25].
- Ohishi, K., Suzuki, R., Maeda, T., Tsuda, M., Abe, E., Yoshida, T., Endo, Y., Okamura, M., Nagamine, T., Yamamoto, H., Ueda, M. & Maruyama, T. (2014). Recent host range expansion of canine distemper virus and variation in its receptor, the signaling lymphocyte activation molecule, in carnivores. *Journal of Wildlife Diseases*, 50(3), ss. 596–606.
- Okita, M., Yanai, T., Ochikubo, F., Gemma, T., Mori, T., Maseki, T., Yamanouchi, K., Mikami, T. & Kai, C. (1997). Histopathological features of canine distemper recently observed in Japan. *Journal of Comparative Pathology*, 116(4), ss. 403–408. DOI 10.1016/S0021-9975(97)80057-6. [2019-02-26].
- Origgi, F. C., Plattet, P., Sattler, U., Robert, N., Casaubon, J., Mavrot, F., Pewsner, M., Wu, N., Giovannini, S., Oevermann, A., Stoffel, M. H., Gaschen, V., Segner, H. & Ryser-Degiorgis, M.-P. (2012). Emergence of Canine Distemper Virus Strains With Modified Molecular Signature and Enhanced Neuronal Tropism Leading to High Mortality in Wild Carnivores. *Veterinary Pathology*, 49(6), ss. 913–929. DOI 10.1177/0300985812436743. [2019-02-21].
- Pan, Z., Liu, J., Ma, J., Jin, Q., Yao, H. & Osterrieder, N. (2017). The recombinant EHV-1 vector producing CDV hemagglutinin as potential vaccine against canine distemper. *Microbial Pathogenesis*, 111, ss. 388–394.
- Pratakpiriya, W., Ping Teh, A.P., Radtanakatikanon, A., Pirarat, N., Thi Lan, N., Takeda, M., Techangamsuwan, S. & Yamaguchi, R. (2017). Expression of canine distemper virus receptor nectin-4 in the central nervous system of dogs. *Scientific Reports*, vol. 7 (1).
- Sakai, K., Yoshikawa, T., Seki, F., Fukushi, S., Tahara, M., Nagata, N., Ami, Y., Mizutani, T., Kurane, I., Yamaguchi, R., Hasegawa, H., Saijo, M., Komase, K., Morikawa, S. & Takeda, M. (2013). Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *Journal of Virology*, 87(12), ss. 7170–7175.
- Sawatsky, B., Wong, X.-X., Hinkelmann, S., Cattaneo, R. & Messling, V. von (2012). Canine Distemper Virus Epithelial Cell Infection Is Required for Clinical Disease but Not for Immunosuppression. *Journal of Virology*, 86(7), ss. 3658–3666. DOI 10.1128/JVI.06414-11. [2019-02-20].

- Seimon, T. A., Miquelle, D. G., Chang, T. Y., Newton, A. L., Korotkova, I., Ivanchuk, G., Lyubchenko, E., Tupikov, A., Slabe, E. & McAloose, D. (2013). Canine Distemper Virus: an Emerging Disease in Wild Endangered Amur Tigers (*Panthera tigris altaica*). *mBio*, 4(4), e00410-13. DOI 10.1128/mBio.00410-13. [2019-02-11].
- Smith, K. F., Sax, D. F. & Lafferty, K. D. (2006). Evidence for the Role of Infectious Disease in Species Extinction and Endangerment. *Conservation Biology*, 20(5), ss. 1349–1357. DOI 10.1111/j.1523-1739.2006.00524.x. [2019-02-18].
- Sun, Z., Li, A., Ye, H., Shi, Y., Hu, Z. & Zeng, L. (2010). Natural infection with canine distemper virus in hand-feeding Rhesus monkeys in China. *Veterinary Microbiology*, 141(3), ss. 374–378. DOI 10.1016/j.vetmic.2009.09.024. [2019-02-23].
- Sykes, J. E. (2014). Canine Distemper Virus Infection. I: Sykes, J. E. (Ed) *Canine and Feline Infectious Diseases*. Saint Louis: W.B. Saunders, ss. 152–165. ISBN 978-1-4377-0795-3.
- Viana, M., Cleaveland, S., Matthiopoulos, J., Halliday, J., Packer, C., Craft, M. E., Hampson, K., Czupryna, A., Dobson, A. P., Dubovi, E. J., Ernest, E., Fyumagwa, R., Hoare, R., Hopcraft, J. G. C., Horton, D. L., Kaarek, M. T., Kanellos, T., Lankester, F., Mentzel, C., Mlengeya, T., Mzimiri, I., Takahashi, E., Willett, B., Haydon, D. T. & Lembo, T. (2015). Dynamics of a morbillivirus at the domestic–wildlife interface: Canine distemper virus in domestic dogs and lions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(5), ss. 1464–1469. Tillgänglig: <https://www.jstor.org/stable/26461429>. [2019-02-08].
- Wang, F.-X., Zhang, S.-Q., Zhu, H.-W., Yang, Y., Sun, N., Tan, B., Li, Z.-G., Cheng, S.-P., Fu, Z. F. & Wen, Y.-J. (2014). Recombinant rabies virus expressing the H protein of canine distemper virus protects dogs from the lethal distemper challenge. *Veterinary Microbiology*, 174(3), ss. 362–371. DOI 10.1016/j.vetmic.2014.10.023. [2019-02-25].
- Wu, Z.-M., Yu, Z.-J., Cui, Z.-Q., Peng, L.-Y., Li, H.-R., Zhang, C.-L., Shen, H.-Q., Yi, P.-F. & Fu, B.-D. (2017). In vitro antiviral efficacy of caffeic acid against canine distemper virus. *Microbial Pathogenesis*, 110, ss. 240–244. DOI 10.1016/j.micpath.2017.07.006. [2019-03-05].
- Zhao, J., Shi, N., Sun, Y., Martella, V., Nikolin, V., Zhu, C., Zhang, H., Hu, B., Bai, X. & Yan, X. (2015). Pathogenesis of canine distemper virus in experimentally infected raccoon dogs, foxes, and minks. *Antiviral Research*, 122, ss. 1–11. DOI 10.1016/j.antiviral.2015.07.007. [2019-02-21].