

Nobivac[®]L₄

Leptospirose bij de hond in België Tijd voor verandering !



MSD
Animal Health

Leptospirose bij de hond

Leptospirose is een geografisch sterk verspreide ziekte die vele diersoorten kan aantasten – inclusief mensen. Het wordt vandaag als de meest verspreide zoönose ter wereld beschouwd.¹

Klinische ziekte

De vroege symptomen van deze ziekte bij honden kunnen zeer vaag en aspecifiek zijn waardoor het herkennen van de ziekte op basis van het klinisch beeld moeilijk is. Hierdoor is het zeer waarschijnlijk dat de ziekte ondergediagnosticeerd wordt.

Echter, wanneer de ziekte niet goed behandeld wordt in een vroeg stadium, kunnen de symptomen evolueren in een potentieel fataal lever- en/of nierfalen. Recent worden er nieuwe klinische beelden herkend, zoals het hemorrhagisch pulmonair syndroom.⁸

Overdracht van *Leptospira*

Geïnfekteerde dieren scheiden bacteriën uit via hun urine. Chronisch geïnfekteerde reservoirs (zoals knaagdieren) of toevallige gastheren (zoals honden) kunnen leptospiren uitscheiden gedurende maanden tot zelfs jaren in het geval van reservoirgastheren.

Directe overdracht van de bacteriën treedt op wanneer dieren in contact komen met geïnfekteerde urine of indirecte overdracht gebeurt via besmet water, besmette bodem, voedsel, strooisel of andere voorwerpen. Uitgescheiden leptospiren kunnen gedurende maanden overleven in warme en vochtige omstandigheden, klaar om nieuwe gastheren binnen te dringen. Op deze manier wordt de cyclus verdergezet.

Zoönose

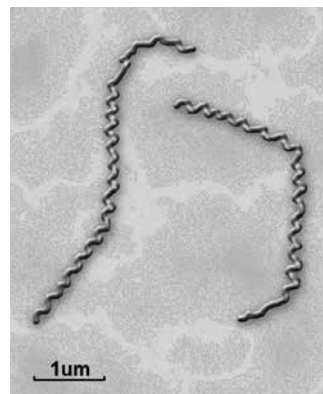
Geïnfekteerde honden kunnen een bron van infectie zijn voor mensen.⁶ Aangezien leptospirose een ernstige aandoening is voor mensen, is het beperken van uitscheiden van leptospiren door honden een cruciaal punt.

Risicofactoren voor de ziekte

Zowel op het platteland als in de steden zijn er knaagdieren waarvan de urine het water kan besmetten. Honden kunnen dus bijna overal geïnfecteerd worden met leptospiren. Het risico is wel hoger voor honden die gaan wandelen in velden, weiden of bossen of houden van water zoals retrievers. Dit geldt ook voor herdershonden, jachthonden en boerderijhonden.

Classificatie

Er zijn veel pathogene stammen van leptospiren die meestal geclassificeerd worden in serogroepen. Binnen deze serogroepen gebeurt er een verdere onderverdeling in serovars. Onderstaande tabel toont de classificatie in serogroepen van de meest belangrijke leptospirose serovars.



Serogroep	Serovar
Canicola	Canicola
Icterohaemorrhagiae	Icterohaemorrhagiae
	Copenhageni
Australis	Bratislava
	Australis
Grippotyphosa	Grippotyphosa
	Dadas

NB: serovars en serogroepen delen vaak dezelfde naam, wat mogelijks voor verwarring kan zorgen.

Nobivac[®] L₄

Canine leptospirose in Europa

Een recente publicatie (Ellis 2010)³ heeft de huidige situatie in Europa herbekeken:

“... er kan besloten worden dat serovars Icterohaemorrhagiae en Canicola verder zouden moeten inbegrepen worden in de hondenvaccins in Europa. Daarenboven is er een goede reden om serovar Bratislava in vaccins toe te voegen, en voor het vasteland in Europa (niet UK) eveneens serovar Grippotyphosa.”

Besluit: een Europees vaccin voor canine leptospirose is meer up-to-date wanneer het ook de serogroepen Grippotyphosa en Australis (Bratislava) bevat, naast Canicola en Icterohaemorrhagiae.



Downloaded from veterinaryrecord.bmj.com on October 25, 2010 - Published by group.bmj.com

Papers

Papers

Control of canine leptospirosis in Europe: time for a change?

W. A. Ellis

Changes in the formulation of the *Leptospira* components of dog vaccines are being considered in Europe, following changes in North America. This article discusses the options for change and recommends the continued inclusion of serovars Icterohaemorrhagiae and Canicola plus the inclusion of serovars Bratislava and Grippotyphosa (for mainland Europe only). If other serovars, such as Pomona, are to be considered in the future, then there is a need for additional clinical, cultural and serological studies across Europe to support their inclusion.

VACCINES for the protection of dogs against *Leptospira interrogans* infection have been available in Europe for approximately 50 years (Jull and Heath 1961). Traditionally, these have consisted of killed bacterins with two components – serovars Icterohaemorrhagiae and Canicola. Reports from mainland Europe indicate an altered epidemiological situation, and there have been calls for an expansion of the number of *Leptospira* serovars included in vaccines, to reflect the most prevalent serovars found in dogs (Gerlach and Stephan 2007, Geisen and others 2008). An increase in cases of leptospirosis in human beings in Germany has, in part, been attributed to a resurgence in canine leptospirosis (Jansen and others 2005) and has added to the calls for a review of vaccines. Changes in the epidemiology of canine leptospirosis in North America have led to the inclusion of serovars Grippotyphosa and Pomona in bacterins available there. In Europe, vaccine manufacturers are actively reviewing the strains of *Leptospira* that should be included in dog vaccines (Davies 2008) and, because major manufacturers have global interests, whether there is common ground between European and North American requirements.

Recent review articles have concentrated on the clinical signs, diagnosis and control of leptospirosis (van de Maele and others 2008, Burr and others 2009). The purpose of this paper is to review the epidemiological situation in Europe and examine the options for changes to the vaccines available in Europe and in the UK in particular.

Epidemiology

Most of the information relating to leptospires in dogs is based on seroprevalence studies performed using the microscopic agglutination test (MAT). Although the serogroup is no longer a valid taxonomic term, it is used in this paper as it groups strongly antigenically related strains, allowing comparisons to be made between different studies that have been conducted using related but different serovars as antigens in the MAT. In addition, there is likely to be cross-protection between closely related strains.

The epidemiological picture varies across Europe, and direct comparisons between different studies are further complicated by the variability in minimum MAT titres used in different studies, ranging from

1:10 to 1:800. Although high titres (1:400 or 1:800) are useful for identifying the serovar strains that are likely to have caused recent clinical infections and for eliminating cross-reactions, they have limited value in assessing the levels of exposure within dog populations. In contrast, very low titres to serovars Icterohaemorrhagiae or Canicola could be a result of vaccination, and low titres to other strains could result from cross-reactions in the MAT.

In general terms, exposure to *Leptospira* appears to be low in vaccinated dogs in urban areas but much higher in rural dogs, dogs kept in large kennels or dogs from unvaccinated inner-city populations (Scanziani and others 2002, Modric and others 2008).

The major serogroups to which dogs in Europe are exposed are Icterohaemorrhagiae, Grippotyphosa, Australis, Sejroe and Canicola. The relative importance of Grippotyphosa and Sejroe group infections differs according to region within Europe, because these infections result from incidental exposure to strains maintained by rodent hosts whose distribution and concentration varies across Europe. Icterohaemorrhagiae infection is less subject to regional variation because its maintenance host – the rat – has a ubiquitous distribution. Serovars belonging to the Australis serogroup are maintained by wildlife hosts as well as by dogs; hence, exposure to these strains is consistently observed across Europe. Canicola infection is maintained in dogs, and is declining in many areas. Infection by other serovars, including those belonging to the Pomona serogroup (which is important in North America), are rare in Europe.

Serovars

Icterohaemorrhagiae

Where recent data are available, serogroup Icterohaemorrhagiae (serovar Icterohaemorrhagiae and Copenhagen) infection remains one of the most prevalent *Leptospira* infections to which dogs are exposed across Europe – in Germany (Geier-Dömling and others 2008, Geisen and others 2008), Croatia (Modric and others 2008), Denmark (Thorsen 2008), France (Andre-Fontaine 2006), Romania (Cătană and Fodor 2006), Greece (Burriel and others 2003) and Italy (Centi and others 2003).

It is also the most common recognised cause of clinical leptospirosis in dogs, and in the UK cases are seen regularly by diagnostic laboratories, particularly in farm and sporting dogs. Given the ubiquitous nature of its maintenance host and the severity of clinical disease, there is an overwhelming case for the continued use of Icterohaemorrhagiae in dog vaccines.

Canicola

Serovar Canicola is maintained by dogs and has no other known maintenance host. The consensus view is that seroprevalence to Canicola

Veterinary Record (2010) 167, 602–605 doi: 10.1136/vr.c4965

W. A. Ellis, BVMS, PhD, FRCVS,
OIE Leptospira Reference Laboratory,
Agri-Food and Biosciences Institute,
Veterinary Sciences Division, Stonely
Road, Stormont, Belfast BT4 3SD

E-mail for correspondence:
bill.ellis@afbni.ac.uk

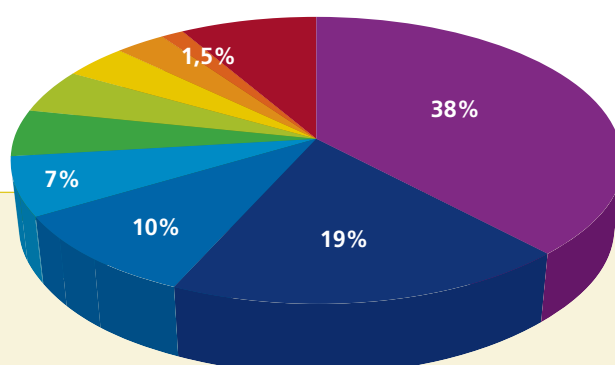
Provenance: not commissioned;
externally peer reviewed

Veterinary Record | October 16, 2010

Epidemiologische situatie in België

In het verleden werd canine leptospirose geassocieerd met serovars van de serogroepen Canicola en Icterohaemorrhagiae. Echter, de laatste jaren is er een verandering opgetreden in de epidemiologie van canine leptospirose en gevallen van leptospirose veroorzaakt door serogroepen Australis en Grippotyphosa worden recent meer gezien.²

Analyse van 2195 cases in België van 2002



- Australis
- Grippotyphosa
- Pomona
- Icterohaemorrhagiae
- Javanica
- Autumnalis
- Pyrogenes
- Ballum
- Canicola
- Others

BEHAEGEL, I., BUTAYE, P. & GOOSSSENS, E. (2011) Evolution of Leptospirosis in Belgian Dogs From 2002 to 2009. *Proceedings of the BSAVA Congress 2011*. pp 168-171

Nobivac[®] L₄

Meer up-to-date als bescherming tegen leptospirose

Nobivac[®] L₄ is een geïnactiveerd vaccin tegen leptospirose bij de hond.
Het bevat vier serovars waardoor het een bredere bescherming biedt tegen de belangrijkste oorzaken van leptospirose vandaag.

Samenstelling:

- L. Canicola serovar Portland-vere
- L. Icterohaemorrhagiae serovar Copenhageni
- L. Australis serovar Bratislava
- L. Grippotyphosa serovar Dadas

Brede veiligheid:

- Geen adjuvans
- Ook voor drachtige dieren
- VacciPure[™] technologie

Innovatieve technologie

Bovine serum albumin (BSA) wordt wereldwijd gebruikt voor het produceren van verschillende vaccins, maar speelt eveneens een rol bij allergische reacties.⁷
De VacciPure[™] technologie is uniek voor MSD Animal Health vaccins en verwijdert actief de overmaat aan BSA uit het eindproduct. Dit resulteert in een vaccin met lagere hoeveelheden BSA in het vaccin in vergelijking met andere vaccins.⁹



Vaccin	Firma	Lot	Hoeveelheid BSA (mg/ml)
Nobivac [®] L ₄	MSD AH	A002A	0.4
		A003A	0.4
Nobivac [®] Lepto	MSD AH	A103B	0.3
		A101A	0.5
		A105B	0.3
Vaccin A	Firma A	Lot 1	4.0
		Lot 2	2.4
Vaccin B	Firma B	Lot 1	3.6
		Lot 2	3.8
Vaccin C	Firma C	Lot 1	6.3



Efficiëntie

Een aantal studies werden uitgevoerd om de werkzaamheid van dit nieuw vaccin tegen infectie te bevestigen. De belangrijkste criteria in deze studies waren:

- Succesvol een infectie met leptospirose controleren
- Uitscheiding van de infectie via de urine verminderen

Na een periode van leptospiremie (de bacterie kan organen zoals lever en nieren bereiken) treden er klinische symptomen op. Als het vaccin leptospiremie kan voorkomen, zal het niet alleen klinische klachten voorkomen maar ook het risico op infectie van de nieren en de uitscheiding in de urine.

Immunitet tegen infectie en uitscheiding¹⁰

Vier challengestudies werden opgezet om de efficiëntie van Nobivac L4 te bepalen tegen infectie met bepaalde serovars. Hiervoor werden puppy's twee keer gevaccineerd op de leeftijd van 6 en 10 weken en drie weken later gechallengeerd samen met de ongevaccineerde controlegroep. De resultaten in de onderstaande tabel⁴ tonen aan dat met Nobivac L4 in de meeste gevallen het aantal "positieve honden voor infectie/nierinfectie" significant hoger ligt bij de controlegroep dan bij de gevaccineerde groep.

Resultaten – efficiëntie na challenge 3 weken na vaccinatie

		Aantal positief geteste honden	
Challenge	Groep	Infectie ^A	Infectie van de nieren ^B
Canicola*	Gevaccineerde	2/8	0/8
	Controlegroep	8/8	8/8
Icterohaemorrhagiae*	Gevaccineerde	0/7	0/7
	Controlegroep	7/7	7/7
Grippytyphosa*	Gevaccineerde	0/8	0/8
	Controlegroep	7/8	6/8
Australis	Gevaccineerde	0/8	0/8
	Controlegroep	6/8	1/8

^A Criterium voor 'hond positief voor infectie': een hond die minstens twee positieve stalen bloed of serum of urine/nier op verschillende dagen of een hond met nefritis ten gevolge van de challenge of klinische bewijzen of bewijzen in het bloed van leptospirose.

^B Criterium voor "hond positief voor nierinfectie" is: een hond met minstens één positief staal urine/nier vanaf de dag 14 na de challenge of nefritis ten gevolge van de challenge (aangetoond met histopathologisch onderzoek).

Kruisbescherming met andere serovars

Studies (in niet-doeldieren) met Nobivac[®] L4 tonen aan dat het vaccin immunitet kan induceren tegen verschillende serovars binnen een serogroep en meerbepaald tegen serovars Grippytyphosa en Icterohaemorrhagiae.

*Significant verschil tussen de gevaccineerde groep en de controle groep (2-zijdige Fisher's Exact test, $P < 0.05$)



- Bevat serovars van 4 verschillende serogroepen – uniek en op maat van de huidige epidemiologische situatie
- Vermindert zowel infectie als uitscheiding
- Efficiënt in aanwezigheid van maternale antistoffen vanaf de leeftijd van 6 weken
- Kan gebruikt worden bij drachtige teven
- 12 maand immuniteit bewezen door challenge
- Niet geadjuveerd



Nobivac L₄

Referenties

- ADLER, B. & DE LA PENA MOCTEZUMA, A. (2010). Leptospira and leptospirosis. Veterinary Microbiology: 140, 287–296.
- BEHAEGHEL, I., BUTAYE, P. & GOOSSENS, E. (2011). Evolution of Leptospirosis in Belgian Dogs From 2002 to 2009. Proceedings of the BSAVA Congress 2011: pp 168–171.
- ELLIS, W.A. (2010) Control of canine leptospirosis in Europe: time for a change? Veterinary Record: 167, 602–605.
- KLAASEN, H.L.B.M., VAN DER VEEN, M., MOLKENBOER, M.J.C.H. and SUTTON, D. (2013). A novel tetravalent Leptospira bacterin protects against infection and shedding following challenge in dogs. Veterinary Record: 172: 181–186.
- KLAASEN E., VAN DER VEEN, M., SUTTON, D. and MOLKENBOER, M. (2013). A new tetravalent canine leptospirosis vaccine provides at least 12 months immunity against infection. Veterinary Immunology and Immunopathology.
- LEVETT, P.N. (2001). Leptospirosis. Clinical Microbiology Reviews: 14 (2), 296–326.
- OHMORI, K., MASUDA, K., DEBOER, D.J., SAKAGUCHI, M., & TSUJIMOTO, H. (2007). Immunoblot analysis for IgE-reactive components of fetal calf serum in dogs that developed allergic reactions after non-rabies vaccination. Veterinary Immunology and Immunopathology: 115, 166–171.
- Greene C.E., Sykes J.E., Moore G.E., Goldstein R.E. and Schultz R.D. (2012). Leptospirosis. In: Infectious Diseases of the dog and cat. 4th Edition. p. 431–447.
- Klaasen E., Adriaanse H.M.A., van der Veen M. and Sutton D. (2013). Reduced risk of allergic reactions in dogs to a new tetravalent canine leptospirosis vaccine. Proceedings of the 46th European Veterinary Conference Voorjaarsdagen: 2013.
- EPAR

Nobivac® L4 Suspensie voor injectie voor honden. **Indicatie(s):** Voor de actieve immunisatie van honden tegen: *L. interrogans* serogroep *Canicola* serovar *Canicola* voor het verminderen van infectie en uitscheiding via de urine, *L. interrogans* serogroep *Icterohaemorrhagiae* serovar *Copenhageni* voor het verminderen van infectie en uitscheiding via de urine, *L. interrogans* serogroep *Australis* serovar *Bratislava* voor het verminderen van infectie, *L. kirschneri* serogroep *Grippotyphosa* serovar *Banana/Lianguang* voor het verminderen van infectie en uitscheiding via de urine. Aanvang van de immuniteit: 3 weken. Duur van de immuniteit: 1 jaar. **Contra-indicatie(s):** Geen. **Bijwerkingen:** Een milde en voorbijgaande toename van de lichaamstemperatuur ($\leq 1^\circ\text{C}$) kan een aantal dagen na vaccinatie voorkomen, waarbij sommige pups een lichte loomheid en/of verminderde eetlust laten zien. Een kleine voorbijgaande zwelling ($\leq 4\text{ cm}$), die in incidentele gevallen stevig aanvoelt en bij aanraking pijnlijk is, kan worden waargenomen op de plaats van injectie. Dergelijke zwellingen zullen verdwijnen of aanzienlijk slinken binnen een periode van 14 dagen na vaccinatie. In incidentele gevallen kan een voorbijgaande acute overgevoeligheidsreactie (anafylaxie) voorkomen. **Dosering, wijze van gebruik en toedieningsweg(en):** Subcutane toediening. Laat het vaccin voor gebruik op kamertemperatuur komen. Tweevoudige vaccinatie van honden door toediening van 1 dosis (1 ml) met een interval van 4 weken vanaf een leeftijd van 6 weken. **Vaccinatieschema:** Basisvaccinatie: De eerste vaccinatie kan worden toegediend vanaf 6 - 9(*) weken leeftijd en de tweede vanaf 10 - 13 weken leeftijd. **Herhalingsvaccinatie:** Jaarlijkse hervaccinatie met 1 dosis (1 ml) vaccin. (*) In geval van een hoog niveau van maternale antilichamen wordt de eerste vaccinatie aanbevolen bij 9 weken leeftijd. Voor gemengde toediening, 1 dosis van een vaccin uit de Nobivac® reeks dat hondenziekte, canine adenovirus type 2 en/of parvovirus componenten bevat reconstitueren met 1 dosis (1ml) Nobivac® L4. De gemengde vaccins toedienen door subcutane injectie. EU/2/12/143/002