Nobivac
Essential protection for essential bonds

VACCINEREN OP MAAT VAN HONDEN

Richtlijnen, adviesvaccinatieschema's en vaccinatieprotocollen

MSD
Animal Health

INLEIDING

Deze brochure bestaat uit twee delen. In het eerste deel wordt een aantal praktische aspecten rond vaccinatie toegelicht. Daarbij is bewust gekozen voor (actuele) onderwerpen direct gerelateerd aan het gebruik van vaccins in de veterinaire praktijk. Informatie over ziektebeelden, diagnostiek en dergelijke is niet of uiterst beperkt vermeld, daarvoor wordt verwezen naar de handboeken en andere bronnen.
In het tweede deel wordt informatie gegeven over de Nobivac® vaccins voor honden, waarbij gegevens over werkzaamheid en veiligheid per component zijn beschreven.

INHOUDSOPGAVE

Deel 1: Algemene informatie vaccineren van honden

Vaccineren in aanwezigheid van maternale immuniteit 4
De keuze van een vaccinstam 6
Effectiviteit van vaccins tegen virusvarianten 7
Vaccinatieschema's 8
Reacties na vaccinatie 10
Algemeen
Anafylactische reacties
- Dikke koppen bij pups
- Anafylactische shock
- Behandeling anafylactische shock
- Auto-immuunhemolytische anemie (AIHA)
Corticosteroïden en vaccinatie 11
Vaccinatie van drachtige honden 12
Vaccinatie en incubatietijd 12

Deel 2: Eigenschappen van de Nobivac® vaccins

Inleiding 14
De Nobivac parvocomponent 15
Effectiviteit - Veiligheid - Veiligheid bij fretten
De Nobivac distempercomponent 21
Effectiviteit - Veiligheid - Veiligheid bij fretten
De Nobivac adenocomponent 24
Effectiviteit - Veiligheid
De Nobivac paraïnfluenzacomponent (parenteraal) 25
Effectiviteit - Veiligheid
De Nobivac leptocomponenten 26
Effectiviteit - Immuniteitsduur
Renal carrier state - Veiligheid
Nobivac DHPPi / DHP 30
Nobivac Rabiës 31
Effectiviteit - Immuniteitsduur - Veiligheid
Rabiësvaccinatie en het buitenland
Nobivac KC 33
Effectiviteit - Immuniteitsduur - Veiligheid

Literatuurlijst 35

Overzicht Nobivac vaccins 35

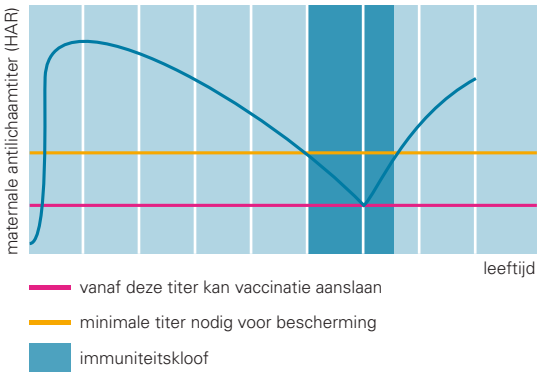
Algemene informatie vaccineren van honden

HET BELANG VAN VROEG VACCINEREN

Vooral jonge dieren zijn gevoelig voor ziekten en ondervinden er vaak het meeste nadeel van. Het is dus belangrijk dat juist jonge dieren tijdig en afdoende tegen ziekten worden beschermd. Via de moedermelk na de geboorte krijgen zij al een belangrijk beschermingsmechanisme mee, namelijk maternale immuniteit.

Daarnaast is het mogelijk jonge dieren te vaccineren tegen een aantal ziekten. Daarbij doen zich echter twee problemen voor:

- Heel jonge dieren reageren minder goed op een vaccinatie (onvolwassen immuunsysteem).
- Maternale immuniteit beschermt niet alleen tegen infectie met een virulent veldvirus, maar kan ook interfereren met het opbouwen van actieve immuniteit na een vaccinatie. Daarbij doet zich nog een extra probleem voor. De maternale antilichaamtiter, waarbij de pup voor het eerst met succes geïmmuniseerd kan worden, is lager dan de titer waarbij nog bescherming optreedt tegen infectie met het virulent veldvirus. Dit wordt de "immuniteitskloof" of kritische periode genoemd.



Afb.1: 'immuniteitskloof'

In Nederland is het gebruikelijk dat pups vanaf de leeftijd van zes weken worden gevaccineerd. Vooral voor parvo en hondenziekte is dat zeer zinvol. Voor deze ziekten is de kans op ernstig verlopende infecties, vooral in de eerste levensmaanden, het grootst. Dit is tevens de periode waarin de maternale immuniteit geleidelijk afneemt en moet worden overgenomen door actieve immuniteit. Echter, vaccineren tijdens deze periode kan betekenen dat men vaccineert

op een moment dat er nog maternale afweerstoffen aanwezig zijn die met vaccinvirus zouden kunnen interfereren. Dit risico kan verkleind worden door gebruik te maken van een vaccin met een hoog virusgehalte (hoge titer). Ook door gebruik te maken van een vaccin op basis van een minder geattenueerde stam, of een combinatie van deze twee, kan er toch geïmmuniseerd worden in aanwezigheid van maternale antilichamen.

Het belang van een hoge virustiter in een parvovaccin wordt in de volgende tabel aangetoond.

virustiter per vaccindosis ($CCID_{50}$)	HAR-titer*		
	bij vaccinatie	7 dagen na vaccinatie	10 dagen na vaccinatie
$10^{5,8}$	80	120	40
$10^{6,8}$	80	480	10240
$10^{7,5}$	80	3840	10240

Afb. 2: Serorespons van pups met eenzelfde maternale immuniteit na vaccinatie met verschillende vaccindoses tegen parvo.

*Een (maternale) HAR (hemagglutinatieremmingsreactie) -titer ≥ 80 wordt algemeen beschouwd als nog beschermend tegen een veldinfectie.

Conclusie:

- Het vaccin met een virustiter van $10^{5,8}$ is niet in staat pups met een HAR-titer van 80 te immuniseren.
- Het vaccin met een 10 maal hogere virustiter is wel in staat de maternale immuniteit te doorbreken.
- Het vaccin met de hoogste virustiter doorbreekt niet alleen de maternale immuniteit, maar geeft ook een snellere immuniteitsopbouw.

Het is dus uitermate zinvol om bij de vaccinatie van pups tegen parvo en hondenziekte gebruik te maken van een vaccin met hoge virustiter. Immers, zo wordt de immuniteitskloof - de gevoelige periode bij pups tussen wegvallen van bescherming door maternale immuniteit en opbouw van bescherming door actieve immuniteit - zo klein mogelijk gehouden.

NB: Toch blijft er altijd een periode bestaan waarin een pup wel gevoelig is voor een veldvirus, terwijl de maternale immuniteit nog te hoog is voor aanslaan van een vaccin.

DE KEUZE EN HERKENBAARHEID VAN EEN VACCINSTAM

De keuze van een vaccinstam is belangrijk. Enerzijds vanwege het vermogen om, ook in aanwezigheid van maternale antilichamen, een effectieve immuniteit op te wekken, anderzijds vanwege veiligheidsaspecten. Een voorbeeld hiervan is hondenziekte. Omdat hondenziekte ook infectieus is voor een aantal andere diersoorten, is bij de keuze van de hondenziektestam naast werkzaamheid ook veiligheid een belangrijk criterium geweest. De stam moet veilig zijn voor de hond, maar ook voor andere diersoorten zoals de fret. Daarom is voor de Nobivacreeks bewust gekozen voor de Onderstepoort-stam.

De voordelen van een herkenbare vaccinstam

- Onder praktijkomstandigheden komt het voor dat honden, op het moment dat ze gevaccineerd worden, reeds besmet zijn met bijvoorbeeld parvovirus. Omdat virulent veldvirus nu eenmaal in staat is zich snel en effectief te vermenigvuldigen bij honden, komt de immuniteitsopbouw ten gevolge van de vaccinatie in dit geval vaak te laat. Het is zelfs mogelijk dat de eigenaar een relatie legt tussen de vaccinatie en de sterfte van het dier. Door analyse van het virusisolaat is het mogelijk, in alle gevallen waarbij honden kort na vaccinatie parvoverschijnselen vertonen, veldvirus te onderscheiden van vaccinvirus.
- Uit het oogpunt van veiligheid is het een voordeel als een vaccinstam herkenbaar is. Aangezien een vaccinstam gedurende korte tijd na vaccinatie uitgescheiden kan worden, zou deze stam endemisch voor kunnen gaan komen. De Nobivac parvo stam 154 is een herkenbare vaccinstam en aangezien hij gedurende korte tijd via de ontlasting wordt uitgescheiden, is, met behulp van de restrictie-enzymanalyse, gecontroleerd of deze stam zich verspreidt in het veld. Daaruit bleek dat het gebruik van stam 154 niet tot spreiding binnen de hondenpopulatie heeft geleid.

EFFECTIVITEIT VAN VACCINS TEGEN VIRUSVARIANTEN

Tot het eind van de jaren '70 was bij de hond het canine parvovirus type 1 (minute virus) bekend, een virus dat alleen bij jonge pups pathologische veranderingen kan veroorzaken. Eind jaren '70 werd de wereld opgeschrikt door ernstig verlopende infecties bij honden met als symptomen myocarditis bij jonge pups en hemorragische diarree en braken bij honden van alle leeftijden. Al snel werd vastgesteld dat deze infecties werden veroorzaakt door een tot dan toe onbekend virus: het canine parvovirus type 2.

Vanaf het eind van de jaren '70 blijkt het type 2 virus zich te hebben gemuteerd, zoals in onderstaande tabel wordt aangegeven.

type parvovirus	publicatie	klinisch beeld
type 1	1969	neonatale sterfte, diarree
type 2	1977-1978	acute enteritis en myocarditis
type 2a	1981 - 1982	enteritis, hoge morbiditeit en hoge mortaliteit bij gevoelige honden
type 2b	1988-1989	enteritis, matige morbiditeit en hoge mortaliteit bij gevoelige honden
	1994-1995	idem, panleucopenie-beeld bij katten
	1995-heden	idem, infecties tussen hond en kat beschreven

Afb. 3: Veranderingen in pathogenese van canine parvovirus.

Truyen[2] heeft bij katten zowel infecties met canine parvovirus type 2a als infecties met type 2b vastgesteld.

Vanwege de variaties die in het parvovirus hebben plaatsgevonden, is het belangrijk dat een vaccinstam tegen de oorspronkelijke en de 'variant'-stammen bescherming geeft, hetgeen voor de Nobivac parvocomponent type 2 is aangetoond.
Daarnaast is de veiligheid van een vaccinstam extra actueel geworden, vanwege de mogelijkheid van spreiding van type 2a en 2b virus tussen hond en kat.

Op bescherming tegen 'variantstammen' en veiligheid bij de kat wordt in deel 2 (zie Nobivac parvocomponent) dieper ingegaan. Uit bovenstaand blijkt dat het belangrijk is dat de juiste vaccinstam gekozen wordt om voldoende effectiviteit te hebben in het veld. Alle Nobivac componenten zijn zowel in het veld als in laboratoria uitvoerig getest. Bovendien wordt de effectiviteit in het veld continu gecontroleerd.

VACCINATIESCHEMA'S

Basisvaccinatieschema

Leeftijd	Vaccin
6 weken	Nobivac Puppy DP
8 - 9 weken	Nobivac Lepto + Nobivac Parvo-C en Nobivac KC
12 weken	Nobivac DHP + Nobivac Lepto
1 jaar	Nobivac DHP + Nobivac Lepto en Nobivac KC
• Voor de rabiësvaccinatie, vanaf 3 maanden, kan Nobivac Rabiës worden gebruikt.	

Waarom kennelhoest standaard in basisvaccinatie?

- Kennelhoest treedt meestal op na contact met andere honden.
- Hoewel de naam dat doet vermoeden, wordt kennelhoest niet alleen overgedragen in kennels (pensions), maar ook:
  - op show
  - op hondenscholen
  - op uitlaatweides
  - tijdens meegaan met uitlaatservices
- Bescherming tegen kennelhoest het hele jaar door is dus belangrijk.

Enkele kanttekeningen

- Onder praktijkomstandigheden bestaan er verschillen tussen de risico's die honden lopen. Het weergegeven vaccinatieschema is gebaseerd op Nederlandse omstandigheden waar bij jonge pups de kans op **parvo-** en **kennelhoestinfecties** het grootst is.
- Als pups op een leeftijd van 12 weken of ouder voor het eerst gevaccineerd worden met een "cocktail", hoeft alleen de **leptospirose** component geboosterd te worden.
- Als er sprake is van een verhoogde infectie-druk voor **hondenziekte** wordt geadviseerd volgens dit schema met 6, 9 en 12 weken te vaccineren, maar met 9 weken de parvo-component te vervangen door Nobivac DHP en zo een extra hondenziekte-enting in te lassen.
- Bij (jacht)honden die regelmatig te water gaan, is het extra belangrijk dat zij goed gevaccineerd zijn tegen **leptospirose**.

Vaccinatieschema's voor volwassen honden

Leeftijd	Vaccin
2e jaar	Nobivac Lepto en Nobivac KC
3e jaar	Nobivac Lepto en Nobivac KC
4e jaar	Nobivac DHP + Nobivac Lepto en Nobivac KC
5e jaar	Nobivac Lepto en Nobivac KC
6e jaar	Nobivac Lepto en Nobivac KC
7e jaar	Nobivac DH + Nobivac Lepto en Nobivac KC
8e jaar	Nobivac Lepto en Nobivac KC enz.
• Voor de rabiësvaccinatie kan Nobivac Rabiës worden gebruikt.	

Afb. 5a: Jaarlijks vaccinatieschema.

Het huidige vaccinatiebeleid, gebaseerd op een jaarlijkse "cocktail" enting, staat al enige tijd ter discussie. Uit een toenemend aantal onderzoeken is namelijk gebleken dat de effectiviteit van veel vaccins langduriger is dan tot nu toe werd aangenomen.
MSD Animal Health heeft door middel van challenge studies aangetoond, en geregistreerd, dat de bescherming tegen hondenziekte, adenovirus, parvo en rabiës na vaccinatie met Nobivac vaccins 3 jaar lang aanhoudt. Uit dit onderzoek is ook gebleken dat de immuniteitsduur ten opzichte van leptospirose en paraïnfluenza een jaarlijkse hervaccinatie noodzakelijk maakt.
Daarom adviseert MSD Animal Health om volwassen honden alternerend te vaccineren volgens het schema hierboven.

REACTIES NA VACCINATIE

Algemeen

Het aantal meldingen over reacties na vaccinatie is gelukkig heel beperkt. De meest voorkomende meldingen zijn een kortdurende algehele malaise na vaccinatie op 9 weken leeftijd, vergelijkbaar met de reactie van kinderen op een DKTP vaccinatie. Behandeling is in het algemeen niet nodig. Meestal treedt na 24 uur spontaan herstel op. Na een (rabiës) vaccinatie kan gedurende enkele weken ook een niet-pijnlijk knobbeltje op de injectieplaats worden waargenomen. Behandeling is in het algemeen niet nodig. Het knobbeltje verdwijnt na een aantal weken spontaan.

Anafylactische reacties

Anafylactische reacties worden over het algemeen als zeer vervelend ervaren. Hoewel deze reacties zelden voorkomen, worden ze door de eigenaar als uitermate bedreigend beschouwd. Anafylactische reacties zijn grofweg in de volgende typen onder te verdelen.

Dikke koppen bij pups

Bij jonge pups kan binnen enkele uren na de vaccinatie een reactie ontstaan die gekenmerkt wordt door gezwollen oogleden, oedeem aan kop en voorpoten en bulten op de huid[4]. Omdat het vaak honden betreft die voor het eerst gevaccineerd worden, lijkt dit minder op een anafylactische reactie, maar meer op een intolerantie. Hoewel het aantal gerapporteerde gevallen te klein is om hier duidelijke uitspraken over te doen, bestaat de indruk dat dit type reactie meestal eenmalig optreedt. Vaak wordt een therapie ingesteld met corticosteroïden of antihistaminica die in de regel snel tot resultaat leidt.

Anafylactische shock

Bij honden die na een (herhalings)vaccinatie snel verschijnselen van shock vertonen, is het wel oppassen geblazen. Bij dergelijke patiënten is de kans op (acute) herhaling evident aanwezig. Een standaardprotocol voor dit soort honden bestaat helaas niet. In ieder geval is het zinvol als de hond gehervaccineerd moet worden, om deze op te nemen. Verder is het belangrijk om intraveneus toepasbare, snelwerkende corticosteroïden / adrenaline* bij de hand te houden, voor het geval dat het dier weer verschijnselen van shock vertoont. Overwogen kan worden het dier voorafgaand aan de vaccinatie corticosteroïden te verstrekken. Let op: van geen van de hier gemelde methoden is voldoende casuïstiek voorhanden.

Behandeling anafylactische shock

** Ettinger, S.J. (Textbook of Veterinary Internal Medicine, 4th ed., 1995, pag. 2005) geeft als behandeling voor ernstige anafylactische shock het volgende aan: 'Bij ernstige shock dient ervoor te worden gezorgd dat de luchtwegen open blijven en dat de ademhaling in stand wordt gehouden. Het hart en andere vitale functies van het lichaam moeten worden ondersteund. Centraal in de behandeling staat adrenaline (1:1000 of 1 mg/ml) dat in een dosering van 0,01 ml per kg lichaamsgewicht i.m. of s.c. wordt toegediend tot een maximale dosering van 0,2-0,5 ml. Deze dosering kan na 15-20 minuten worden herhaald. Daarnaast wordt prednisolonnatriumsuccinaat (10-30 mg per kg) intraveneus gegeven en wordt, om de bloeddruk op peil te houden, een fysiologische natriumchloride oplossing intraveneus toegediend.'*

Auto-immuunhemolytische anemie (AIHA).
Hoewel er weinig wetenschappelijk onderzoek is verricht naar een causaal verband tussen vaccinatie en AIHA (Duval[5]) zou het op zich niet zo verwonderlijk zijn als een latent aanwezige AIHA zich na een vaccinatie openbaart. Immers, ook voor bepaalde diergeneesmiddelen en voor infecties met micro-organismen wordt een mogelijke relatie aangegeven.
Derhalve lijkt het bij gepredisponeerde dieren zinvol een afweging te maken tussen de risico's op sterfte door een infectieziekte en risico's op het ontstaan van AIHA. Eventueel kan worden overwogen op basis van serologisch onderzoek te bepalen wanneer hervaccinatie noodzakelijk is.

CORTICOSTEROÏDEN EN VACCINATIE

Over de respons op een vaccinatie bij een dier dat met corticosteroïden wordt behandeld, is slechts fragmentarisch informatie aanwezig, zoals ook blijkt uit het antwoord van Egberink en Rijnberk op de vraag: 'Enten tijdens corticosteroïdtherapie?'[6]
De auteurs refereren naar onderzoek bij pups, die vanaf 3 weken vóór vaccinatie met prednisolon (1 en 10 mg/kg per dag) werden behandeld, en waarbij een verminderde lymfocytenfunctie werd gevonden. Bij blootstelling aan virulent hondenziektevirus bleken de pups toch volledig beschermd te zijn.
Ook de toediening van dexamethason (2 doses van 0,25 mg/kg in een periode van 10 dagen vóór de rabiësvaccinatie) in een ander onderzoek bleek niet van invloed te zijn op de concentraties neutraliserende antilichamen in de circulatie.
Genoemde gegevens stemmen volgens de auteurs overeen met ervaringen binnen de universiteitskliniek, waar in het verleden vanwege incidentele uitbraken van hondenziekte gestart was met de vaccinatie tegen hondenziekte meteen bij binnenkomst. Daarna is nooit meer een uitbraak gezien, ook niet bij dieren lijdend aan het syndroom van Cushing. Het geciteerde onderzoek en de 'praktijkervaringen' betreffen slechts een tweetal ziekten. In de praktijk wordt echter tegen veel meer ziekten gevaccineerd.

Belangrijkste conclusie van dit onderzoek is, dat ondanks een corticosteroïdbehandeling toch een respons op aanbod van antigeen optreedt. Het immuunapparaat wordt dus niet lamgelegd.

Uiteraard verdient het de voorkeur niet te vaccineren tijdens een behandeling met corticosteroïden. Mogelijk kan de vaccinatie worden uitgesteld, eventueel na serologisch onderzoek naar de aanwezigheid van antistoffen in combinatie met een inschatting van de risico's die het dier loopt.

Als vaccinatie toch nodig is, dan bij voorkeur met een zo laag mogelijke dosering corticosteroïden.

DE VACCINATIE VAN DRACHTIGE DIEREN

Iedere ingreep respectievelijk behandeling bij drachtige dieren houdt mogelijke risico's in. Daarom wordt aangeraden om alleen als dat echt nodig is tijdens de dracht te vaccineren. Bij voorkeur worden ook geen medische handelingen (waaronder vaccinatie) verricht in de periode van 2 weken rond het dekken. Om de overdracht van voldoende maternale antistoffen naar de pups zeker te stellen, moet een eventuele vaccinatie tijdens de dracht bij voorkeur vier, maar uiterlijk twee weken, voor de verwachte werpdatum plaatsvinden. Uiteraard kan alleen een vaccin gebruikt worden waarvan door de fabrikant wordt aangegeven dat gebruik bij drachtige dieren mogelijk is. Een voorbeeld van een situatie waarin vaccinatie van een drachtig dier is geïndiceerd, is de drachtige teef die nog niet eerder is gevaccineerd of waarbij de laatste vaccinatie jaren geleden heeft plaatsgevonden. Ook in kennels kan het soms geïndiceerd zijn alle aanwezige honden (inclusief de drachtige teven) te vaccineren als er sprake is van parvoproblemen en er twijfel bestaat over de immuunstatus van de aanwezige dieren. Uiteraard kan serologisch onderzoek de noodzaak van een vaccinatie in deze gevallen bevestigen.

Nobivac Parvo-C en Nobivac Lepto + Nobivac DHP(Pi) zijn op meerdere momenten tijdens de dracht onderzocht op veiligheid, waarbij bij teef en pups geen afwijkingen werden waargenomen.

VACCINATIE EN INCUBATIETIJD

Het kan voorkomen dat honden gevaccineerd worden terwijl ze al in de incubatietijd van een ziekte verkeren. Dit risico is met name aanwezig bij honden die afkomstig zijn uit een besmet milieu.
Als de hond door de dierenarts met een (levend) vaccin gevaccineerd is, kan de eigenaar geneigd zijn een relatie te leggen tussen de vaccinatie en de ziekte, respectievelijk sterfte, van het dier na vaccinatie.
Als men een verdachte hond krijgt aangeboden, verdient het de voorkeur daar voorzichtig mee om te gaan en goed met de eigenaar te overleggen. Bij gebruik van een levend vaccin heeft men de beste kans dat een snelle immuniteitsopbouw optreedt en een mogelijke interferentie ontstaat tussen vaccinvirus en veldvirus, waardoor het veldvirus zich minder snel zou kunnen vermenigvuldigen. Belangrijk is dan wel dat men zo snel mogelijk na besmetting vaccineert en geen dieren met klinische verschijnselen vaccineert. Uiteraard dient bij dit scenario de eigenaar goed geïnformeerd te zijn, zodat als het dier verschijnselen van de ziekte vertoont hij deze niet associeert met het vaccinvirus.
Overigens dient men zich te realiseren dat bijvoorbeeld bij parvo de aanwezige maternale immuniteit voor een verlengde incubatietijd kan zorgen[8].
Dit maakt het inschatten van een mogelijk tijdstip van infectie tot een hachelijke zaak. Maar dit betekent tevens dat het mogelijk is dat, bij in incubatietijd gevaccineerde dieren, na vaccinatie parvo op kan treden exact na de 'bekende' incubatietijd, waardoor men onterecht geneigd is de schuld bij de vaccinatie te leggen.

Eigen-schappen van de Nobivac® vaccins

INLEIDING

Het is voor practici erg moeilijk kwaliteitsverschillen tussen vaccins vast te stellen. Van Oirschot[9] heeft hierover een artikel geschreven, waarin hij een aantal handvatten geeft om tot een goede beoordeling te komen. Zo geeft hij aan, dat gegevens over werkzaamheid voor de Nederlandse practicus belangrijker zijn dan gegevens over veiligheid (is bij registratie onderzocht).
Voor de beoordeling van de werkzaamheid hecht hij veel waarde aan goed opgezette vaccinatie-challenge-experimenten en aan goed opgezette veldproeven.

Derhalve zal bij de beschrijving van de eigenschappen van de Nobivac vaccins de meeste nadruk op effectiviteit worden gelegd en zal de veiligheid kort worden beschreven.
Zoals eerder aangegeven, wordt vanwege de duidelijkheid de voorkeur gegeven aan een beschrijving per component.

DE NOBIVAC PARVOCOMPONENT

Nog steeds kunnen parvovirusinfecties als de belangrijkste infectieziekte bij honden worden beschouwd. Bij de immunisatie van jonge dieren spelen met de vaccinatie interfererende maternale antilichamen een belangrijke rol. Vandaar dat veel onderzoek heeft plaatsgevonden bij jonge, seropositieve pups.

De Nobivac parvocomponent bestaat uit geattenueerd, levend, gevriesdroogd vaccinvirus. Per dosis bevat het vaccin 10^7 $CCID_{50}$ (cell culture infective dose 50%) vaccinvirus van stam 154, zoals beschreven door Churchill[10]. Het vaccinvirus is een type 2 virus dat na kloneren geattenueerd is middels 41 passages. In alle Nobivac hondenvaccins bevindt zich dezelfde parvocomponent met dezelfde hoge titer.

Effectiviteit

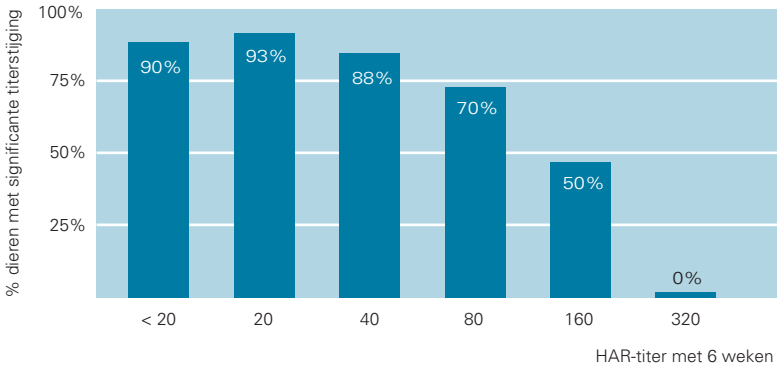
Effectiviteit bij hoge maternale immuniteit

Uit studies met seronegatieve pups is duidelijk gebleken dat pups van 6 weken leeftijd wel tot een immuunrespons in staat zijn. Zelfs na een eenmalige vaccinatie met een lage vaccindosis waren de pups volledig beschermd. Dat wil zeggen: de pups waren na challenge beschermd tegen zowel klinische symptomen, als ook tegen uitscheiding van het challengevirus.

Onder praktijkomstandigheden hebben de meeste pups maternale antilichamen die met een vaccinatie kunnen interfereren. Om de hoogte van de maternale immuniteit bij pups

vast te kunnen stellen, is bloedonderzoek nodig en dat is in de praktijk niet haalbaar. Daarom is het belangrijk dat een parvovaccin een voldoende hoge titer heeft, om zo vroeg mogelijk de maternale immuniteit te doorbreken.

Om de hoogte van de maternale immuniteit bij pups vast te kunnen stellen, werd van pups op de leeftijd van 6 weken bloed afgenomen waarin de HAR-titer* voor parvo werd bepaald. Daarna werden deze pups gevaccineerd en na circa 2 weken werd bij deze pups bloed afgenomen om na te gaan of er een significante titerstijging (minimaal 4-voudige toename in HAR-titer) was opgetreden. De resultaten van dit onderzoek worden in de volgende afbeelding weergegeven.



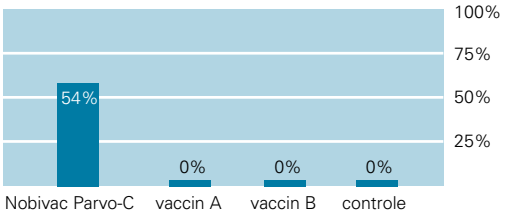
Afb. 6: Percentage dieren met een significante titerstijging na vaccinatie op een leeftijd van 6 weken, bij een bepaalde HAR-titer op het moment van vaccinatie.

* Een (maternale) HAR (hemagglutinatieremmingsreactie) -titer ≥ 80 wordt algemeen beschouwd als nog beschermend tegen een veldinfectie.

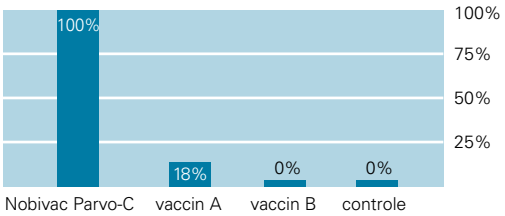
De pups die op een leeftijd van 6 weken niet met een significante titerstijging reageerden werden op een leeftijd van 8-9 weken nogmaals gevaccineerd. In totaal betrof dit 35 dieren waarvan er 34 (97%) na de tweede vaccinatie een significante titerstijging vertoonden.

Effectiviteit bij pups

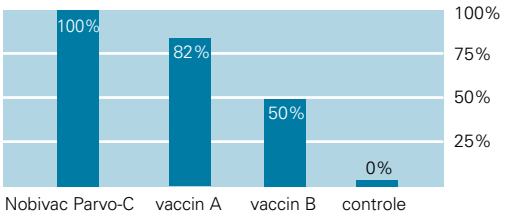
In een onderzoek van Mockett[11] werden parvocomponenten van 3 Amerikaanse combinatievaccins vergeleken, waaronder de Nobivac parvocomponent. 39 beaglepups werden in 4 groepen verdeeld, de groep van 7 controlepups werd niet gevaccineerd. Bij de eerste vaccinatie hadden pups HAR-titers tegen parvo tussen 10 en 80. De serorespons na vaccinatie op 6, 9 en 12 weken werd 3 weken na iedere vaccinatie bepaald. De resultaten worden weergegeven in de afbeeldingen 7a, 7b, 7c.



Afb. 7a: Percentage pups met seroconversie na de eerste vaccinatie op de leeftijd van 6 weken.

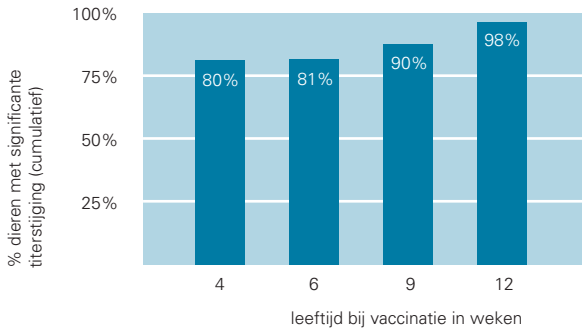


Afb. 7b: Percentage pups met seroconversie na de tweede vaccinatie op de leeftijd van 9 weken.



Afb. 7c: Percentage pups met seroconversie na de derde vaccinatie op de leeftijd van 12 weken.

Conclusie:
Met de Nobivac parvocomponent is het mogelijk om op 12 weken leeftijd de basisvaccinatie tegen parvo af te ronden.



Afb. 8: Serorespons bij rottweilerpups na vaccinatie op 4, 6, 9 en 12 weken.

Effectiviteit bij "black and tan" rassen?

Van bepaalde rassen zoals de dobermann, Duitse herder en rottweiler is aangetoond, dat zij gevoeliger zijn voor een parvovirusinfectie en/of minder goed op een parvovaccinatie reageren. In eerder onderzoek was aangetoond, dat jonge en volwassen rottweilers goed reageren op een vaccinatie met de Nobivac parvocomponent. Recent werd nogmaals een onderzoek uitgevoerd bij 100 rottweilerpups. Pups werden vanaf de leeftijd van 4 weken gevaccineerd met de Nobivac parvocomponent. Op dat moment waren maternale antilichaamtiters aanwezig van < 10 tot 1280 (HAR). De pups werden gevaccineerd op de leeftijd van 4, 6, 9 en 12 weken. Bloed werd afgenomen op het moment van vaccinatie en 3 weken na de laatste vaccinatie. De respons op de vaccinaties wordt in afbeelding 8 weergegeven.

Conclusie:
Deze resultaten tonen aan dat ook bij "black and tan" rassen kan worden volstaan met een laatste vaccinatie met de Nobivac parvocomponent op de leeftijd van 12 weken.

Effectiviteit tegen alle bekende veldvirussen

De parvostam die eind jaren zeventig tijdens de eerste parvo uitbraak geïsoleerd werd, was een type 2 stam. Een paar jaar later werd de eerste type 2a stam geïsoleerd en meer recent een type 2b. Op dit moment zijn ongeveer alle veldvirussen in de VS van het type 2b, terwijl in Europa 50% type 2a en 50% type 2b is. Hoskins[14] vaccineerde 17 pups op de leeftijd van 6, 9 en 12 weken met Nobivac Lepto + DHPPi. Een tweede groep van 6 pups diende als ongevaccineerde controle. Alle gevaccineerde pups vertoonden een serorespons (HAR ≥160) na de tweede vaccinatie. De pups werden 4 weken na de derde vaccinatie gechallenged met een mengsel van virulent parvovirus van de typen 2, 2a en 2b.
Bij geen van de gevaccineerde dieren werden na challenge ziekteverschijnselen waargenomen. Aangezien ook virusuitscheiding in de faeces bij gevaccineerde dieren niet kon worden vastgesteld, is bewezen dat de Nobivac parvocomponent niet alleen beschermt tegen klinische symptomen, maar ook tegen het aanslaan van een infectie. Bij de 6 controledieren werden vanaf 5 dagen na challenge ernstige ziekteverschijnselen waargenomen, bij drie dieren trad 7 dagen na challenge sterfte op. Bij alle ongevaccineerde controledieren was de test op faecaal parvo-antigeen sterk positief van dag 5 tot 7 na challenge.

Conclusie:
Uit diverse publicaties[13,14] blijkt dat de Nobivac parvocomponent bescherming geeft tegen parvovirus typen 2, 2a en 2b.

Vaccinatie	Klinische symptomen	Parvo uitscheiding
+ (n=17)	0	0
– (n=6)	6*	6
* (sterfte bij 3 dieren 7 dagen na challenge)		

Afb. 9: Bescherming Nobivac Parvo-C tegen challenge met parvovirus typen 2, 2a en 2b.

Effectiviteit en serologische respons

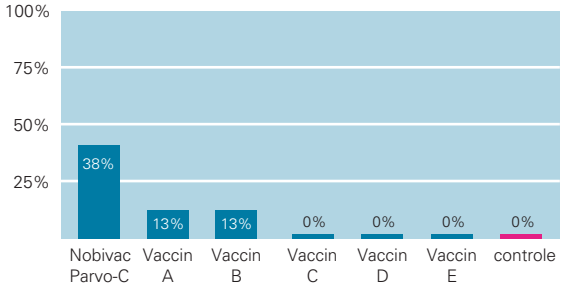
In een onderzoek van Larson en Schultz[15] werden de parvocomponenten van 6 combinatievaccins die in Amerika op de markt waren vergeleken, waaronder de Nobivac parvocomponent.
Hiertoe werden 63 pups verdeeld over 7 groepen van 9 dieren. Pups werden op basis van hun HAR-titer, gewicht en geslacht evenredig verdeeld over de 7 groepen. De dieren werden tweemaal gevaccineerd, eerste maal op een leeftijd van 6-7 weken en de tweede maal op een leeftijd van 9-10 weken. Per vaccingroep werd een dier ongevaccineerd gelaten.
Vijf weken na de tweede vaccinatie werden alle dieren gechallenged met een combinatie van type 2a en type 2b parvovirus. Bloedonderzoek werd voor aankoop, bij aankomst, bij eerste vaccinatie en vervolgens wekelijks tot het einde van het onderzoek uitgevoerd.
De resultaten van dit onderzoek worden in de afbeeldingen hieronder (afbeelding 10 t/m 13) weergegeven.

Resultaten

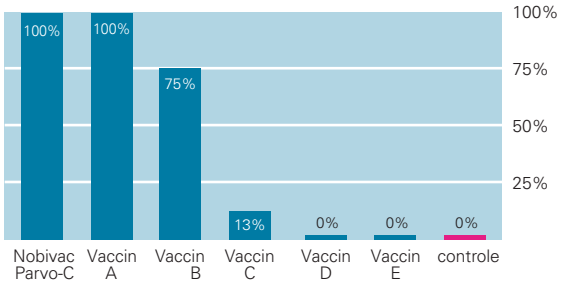
Op 6 weken wordt met de Nobivac parvocomponent het beste resultaat geboekt. Op 9-10 weken was bij alle dieren uit de Nobivac groep een serorespons aanwezig. Alle dieren in de Nobivac groep waren beschermd tegen een challenge, dit in tegenstelling tot de groepen waarbij op 10 weken niet bij alle dieren een serorespons aanwezig was.

Conclusie:

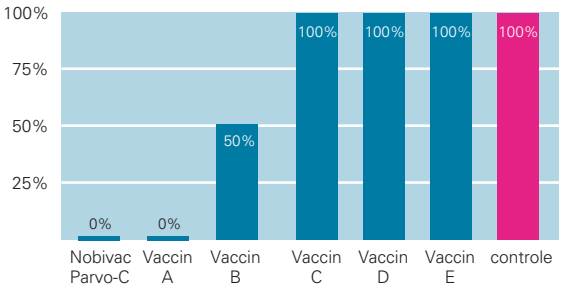
Honden die een serorespons vertonen na een vaccinatie met de Nobivac parvocomponent zijn beschermd tegen challenge.



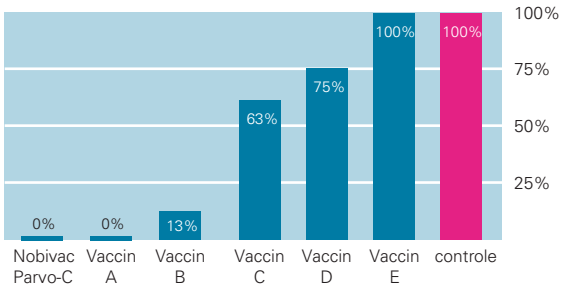
Afb. 10: Percentage pups dat seroconversie vertoont voor parvo na eerste vaccinatie op een leeftijd van 6-7 weken.



Afb. 11: Percentage pups dat seroconversie vertoont voor parvo na tweede vaccinatie op een leeftijd van 9-10 weken.



Afb. 12: Percentage pups dat klinische verschijnselen vertoont na een challenge met virulent parvovirus type 2a en 2b 5 weken na de tweede vaccinatie.



Afb. 13: Percentage pups dat is gestorven na een challenge met virulent parvovirus type 2a en 2b 5 weken na de tweede vaccinatie.

Veiligheid

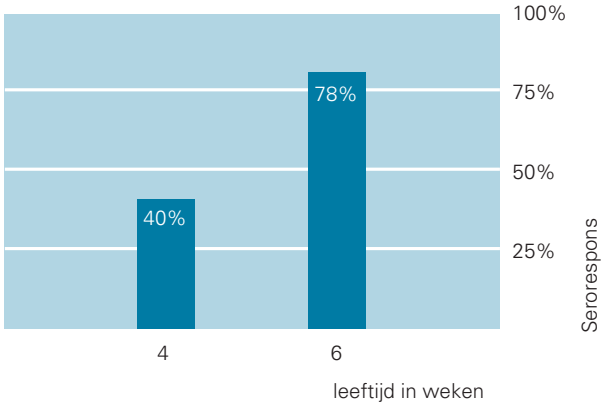
Veiligheid van de Nobivac parvocomponent

De Nobivac parvocomponent is een verzwakt levend vaccinvirus. Theoretisch bestaat dan de mogelijkheid, dat het virus weer virulent wordt. In een passage experiment werd het vaccinvirus 7 maal gepasseerd in 18 SPF pups van 6 weken oud. Bij geen van de pups werden ziekteverschijnselen vastgesteld. Een pup vertoonde, 5 dagen na toedienen van het vaccinvirus, een stijging van de lichaamstemperatuur (1-2°C). Een leucopenie kon niet worden vastgesteld en ook histopathologisch werden geen veranderingen waargenomen.

Veiligheid bij pups jonger dan 6 weken

De afgelopen 15 jaar is gebleken, dat men met vaccinatie op 6, 9 en 12 weken leeftijd de parvoproblemen in de meeste kennels op kan lossen. Er zijn echter ook kennels die een parvoprobleem hebben bij pups van 4-5 weken leeftijd. In zo'n geval zou vaccinatie op jongere leeftijd de oplossing kunnen bieden. Nobivac Puppy DP is geregistreerd voor gebruik bij pups vanaf 6 weken. Er zijn echter ook studies gedaan bij pups van 4 weken oud.
In twee hondenkennels is Nobivac Puppy DP toegediend aan 106 pups op de leeftijd van 4 en 6 weken. De resultaten worden hiernaast getoond. Het is belangrijk om zich te realiseren dat deze studie is gedaan in hondenkennels, met een "gemiddeld" niveau aan maternale immuniteit. Klinische parvo op een leeftijd van 4-5 weken kan alleen optreden als er sprake is van lage maternale immuniteit. In dit geval zal het percentage dieren dat reageert op de vaccinatie veel hoger zijn.

Conclusie:
De Nobivac parvocomponent is veilig, ook bij jonge dieren.



Afb. 14: Serorespons bij pups op Nobivac Puppy DP na vaccinatie op 4 en 6 weken leeftijd

Veiligheid bij drachtige dieren

Vaccinatie bij seronegatieve drachtige dieren op 3 tijdstippen van de dracht (waaronder 3 dagen voor de partus) leidde niet tot (klinische) verschijnselen bij de teef of bij de nakomelingen. Hoewel bekend is dat na vaccinatie uitscheiding van vaccinvirus plaatsvindt, werden ook bij de pups van de teven die 3 dagen ante partum werden gevaccineerd geen afwijkingen waargenomen. Wel vertoonden de pups een seroconversie.

Conclusie:
De Nobivac parvocomponent is veilig, ook bij drachtige teven.

Veiligheid bij katten
Veiligheid bij katten is van belang, omdat canine parvovirus type 2a en type 2b bij katten voor klinische problemen kan zorgen[2]. Bij 2 seronegatieve katten werd een 10-voudige vaccindosis intramusculair toegediend, bij twee andere katten werd genoemde dosering oraal toetgediend. Twee katten dienden als ongevaccineerde controle. Alle katten bleven gezond tijdens het onderzoek. De twee katten die het vaccinvirus intramusculair kregen toegediend, vertoonden 10 dagen na vaccinatie een serorespons (HAR-titer 2560 en 5120). De katten die het vaccinvirus oraal kregen toegediend, bleven seronegatief evenals de twee controlekatten. Dagelijks rectaal afgenomen faecesswabs bleven negatief voor alle katten tijdens het hele experiment.

Conclusie:
Het gebruik van de Nobivac parvocomponent bij honden veroorzaakt geen gevaar voor katten in de omgeving van gevaccineerde honden.

Veiligheid bij fretten

Tien seronegatieve fretten werden subcutaan gevaccineerd met een vaccindosis ($10^{7,4}$) van de Nobivac parvocomponent. Na vaccinatie werden de dieren gedurende 21 dagen gecontroleerd. Daarbij werden geen klinische verschijnselen, abnormale temperaturen of leucopenie, waargenomen. 28 dagen na vaccinatie werd bloed afgenomen voor onderzoek op antilichamen. Daarbij werden HAR-titers vastgesteld van 256-1024 bij de gevaccineerde dieren en bleven de controledieren negatief. Van twee dagen voor vaccinatie tot 7 dagen na vaccinatie werden de faeces onderzocht op de aanwezigheid van vaccinvirus. In de faeces kon geen vaccinvirus worden aangetoond.
In een ander onderzoek werd aan 4 seronegatieve fretten (< 1 jaar) een hoge vaccindosis (10^9 $CCID_{50}$) toegediend en werden de dieren 3 weken geobserveerd. Hierbij werden geen (klinische) verschijnselen waargenomen.

Conclusie:
De Nobivac parvocomponent is veilig, ook bij fretten.

De Nobivac parvocomponent stam 154 is opgenomen in de volgende vaccins:
- Nobivac Puppy DP
- Nobivac Parvo-C
- Nobivac DHP
- Nobivac DHPPi

DE NOBIVAC DISTEMPERCOMPONENT

Hondenziekte is weer actueel geworden. Steeds vaker wordt er melding gemaakt van pups, veelal geïmporteerd uit Oost-Europa, met hondenziekte. Ook zijn er uitbraken geweest in een aantal Europese landen, zoals Zwitserland[16], Denemarken[17], Zweden[18], Finland[18,19], Frankrijk, Spanje, Portugal en Duitsland. Daarbij werden in een aantal gevallen ook uitbraken bij gevaccineerde dieren gezien. Voor de Nederlandse practicus betekent dit, dat waakzaamheid is geboden, mede gezien de toegenomen import van honden uit andere landen. De keuze van een goed vaccinatieprogramma tegen hondenziekte én van een effectief vaccin zijn dus belangrijk.

De Nobivac distempercomponent bestaat uit geattenueerd, levend, gevriesdroogd hondenziektevirus. Het vaccinvirus is afgeleid van de over eieren gepasseerde Onderstepoort-stam zoals beschreven door Haig[20]. Dit virus is niet pathogeen voor honden (Haig[21]) en fretten. Per dosis bevat de Nobivac distempercomponent minimaal 10^5 $CCID_{50}$ vaccinvirus in Nobivac Puppy DP en minimaal 10^4 $CCID_{50}$ vaccinvirus in Nobivac DHPPi en Nobivac DHP.

Effectiviteit

Effectiviteit bij seronegatieve dieren

Beaglepups van 12 weken oud werden gevaccineerd met een vaccindosis van $10^{3,7}$ $CCID_{50}$. De resultaten van het serologisch onderzoek worden in de volgende afbeelding weergegeven.

vaccinatie	SN-titer bepaald op ... na vaccinatie			
	0 dagen	21 dagen	6 maanden	14 maanden
+	< 16	1024	2048	512
+	< 16	512	2048	1024
+	< 16	512	4096	512
+	< 16	1024	1024	256
–	< 16	<16	<16	<16
–	< 16	<16	<16	niet onderzocht

Afb. 15: Serorespons na vaccinatie van seronegatieve dieren.

Beaglepups werden gevaccineerd met een vaccindosis van $10^{3,9}$ $CCID_{50}$ en vier weken later gechallenged met de virulente Snyder-Hill-stam. De resultaten worden weergegeven in de volgende afbeelding.

vaccinatie	SN-titer bepaald op ... dagen		bescherming tegen challenge
	0	28	
+	< 16	512	+
+	< 16	256	+
+	< 16	2048	+
+	< 16	2048	+
+	< 16	2048	+
+	< 16	2048	+
+	< 16	2048	+
+	< 16	2048	+
–	< 16	<16	–
–	< 16	<16	–

Afb. 16: Resultaten na vaccinatie en challenge van beaglepups.

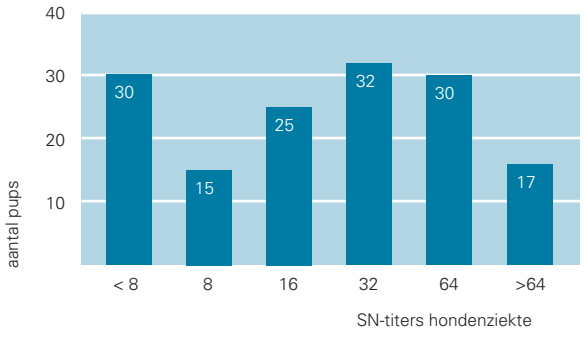
Na challenge ontwikkelden beide controledieren een ernstige encephalitis en werden geëuthanaseerd.

Conclusie:
De twee bovengenoemde onderzoeken laten zien dat de Onderstepoort-stam zowel bij seronegatieve pups als bij pups met een lage maternale immuniteit een goede serorespons oproept en in staat is een goede bescherming op te wekken.

Effectiviteit bij pups met maternale immuniteit

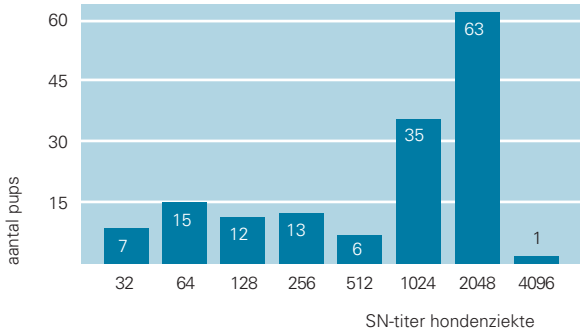
Voor de praktijk is het belangrijk pups vroeg in hun leven tegen hondenziekte te beschermen. Meestal op een moment dat er nog maternale antilichamen aanwezig zijn.
Daarom werd onderzoek uitgevoerd naar de hoogte van de maternale immuniteit bij pups onder praktijkomstandigheden en de serorespons na een vaccinatie met een combinatievaccin tegen hondenziekte en parvo. De resultaten van dit onderzoek zijn gepubliceerd door Chalmers[22].

Bij pups van circa 6 weken oud werd serologisch onderzoek verricht naar de aanwezigheid van maternale antistoffen tegen hondenziekte. De resultaten van dit onderzoek worden in afbeelding 17 weergegeven.



Afb. 17: Hoogte van de maternale immuniteit (SN-titer) bij pups van circa 6 weken oud.

Uit dit onderzoek bleek dat ruim 80% van de pups op het moment van bloedafname maternale antistoftiters ≥ 8 had. De hoogst gemeten titer was 256.
De serorespons van pups 3 weken na vaccinatie met Nobivac Puppy DP wordt in afbeelding 18 gegeven. Uit dit onderzoek bleek dat 82% van de pups reageerde met een titerstijging ≥ 1 : 32 tegen hondenziekte.

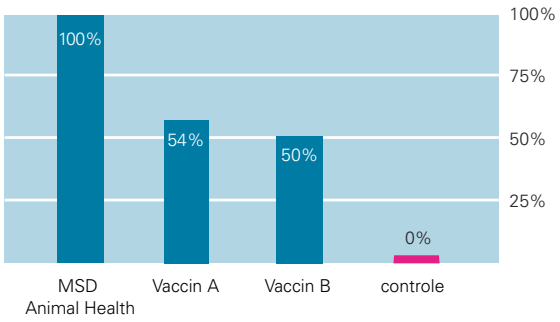


Afb. 18: SN-titer 3 weken na vaccinatie van maternaal immune pups van circa 6 weken oud.

Conclusie:
De hoge distempertiter van Nobivac Puppy DP maakt het vaccin geschikt om ook pups met hoge maternale immuniteit te vaccineren.

Volledige bescherming op 12 weken leeftijd

Met vaccinatie interfererende maternale antistoffen tegen hondenziekte zijn gedurende kortere tijd aanwezig dan voor parvo het geval is. Daarom is het niet nodig om in vaccins die voor oudere pups bestemd zijn een even hoog virusgehalte aan te houden. De hondenziektecomponent in Nobivac DHP(Pi) bevat per dosis minimaal 10^4 $CCID_{50}$ vaccinvirus.
Echter, aangezien MSD Animal Health adviseert om een pup slechts tweemaal te vaccineren tegen hondenziekte (op 6 weken met Nobivac Puppy DP en op 12 weken met Nobivac DHP(Pi)) is het erg belangrijk dat dit ook een goede immuunrespons oproept. In een vergelijkende studie[25], uitgevoerd bij pups van 12 weken leeftijd, is Nobivac DHPPi vergeleken met twee concurrerende vaccins (vaccin A en B). De resultaten van dit onderzoek worden in afbeelding 19 weergegeven.



Afb. 19: Percentage pups dat seroconversie vertoont na vaccinatie op 12 weken leeftijd met Nobivac DHPPi en twee concurrerende vaccins (vaccin A en B).

Conclusie:
Nobivac DHPPi was in deze studie het enige vaccin waarbij bij alle dieren seroconversie optrad na vaccinatie op 12 weken leeftijd.

Vergelijkende studie

Sihvonen[26] onderzocht bloed van 550 gezonde Finse honden van maximaal 1 jaar oud die met verschillende vaccins waren gevaccineerd. Honden die eenmaal met de Nobivac distempercomponent waren gevaccineerd vertoonden in 92,3% van de gevallen een beschermende titer (andere vaccins resp. 87,8%, 21,7% en 11,5%). Bij honden die tweemaal waren gevaccineerd was sprake van een beschermende titer bij 100% van de dieren met Nobivac (andere vaccins 100%, 34,9% en 48,3%). De gemiddelde leeftijd bij eerste vaccinatie was 85 dagen en bij tweede vaccinatie 111 dagen.

Olson[27] onderzocht 1848 sera van honden met een complete vaccinatiehistorie en een groep ongevaccineerde dieren (27). Deze gevaccineerde honden waren in te delen in 4 groepen. Honden gevaccineerd met vaccin A (879), Nobivac DHPPi (207), vaccin B (60), een groep honden die met twee of meer fabrikaten vaccins waren gevaccineerd. Het percentage honden met titers ≥ 1:16 is weergegeven in afbeelding 20.

percentage honden met titers ≥ 1:16	
vaccin A	66,4%
Nobivac DHPPi	91,8%
vaccin B	86,7%
meerdere vaccins	92,0%
ongevaccineerd	14,8%

Afb. 20: Immuunrespons vaccinatie met verschillende vaccins.

Conclusie:

Nobivac DHPPi: bewezen betrouwbare bescherming tegen hondenziekte.

Veiligheid

Van de Onderstepoort-stam is uit de literatuur bekend dat het een veilige stam voor honden (en katten) is. Dit werd bevestigd door eigen onderzoek. Seronegatieve beaglepups van 12 weken leeftijd werden gevaccineerd met vaccinvirus afkomstig van 2 batches. 12 pups werden tot 4 weken na vaccinatie gecontroleerd. Hierbij werden geen temperatuursverhoging of andere (klinische) verschijnselen waargenomen.

Veiligheid bij fretten

Fretten zijn zeer gevoelig voor hondenziekte. Rude[28] geeft in een artikel aan, dat vaccins gepasseerd over chicken tissue culture, zoals de Onderstepoort-stam, veilig zijn voor fretten. Daarnaast is de veiligheid van de Nobivac distempercomponent onderzocht door seronegatieve fretten van 1 jaar oud te vaccineren met een hoge dosis ($10^{5,9}$) vaccinvirus. 0,7 ml van de vaccindosis werd intramusculair en 0,3 ml intranasaal toegediend. De fretten werden gedurende 3 weken dagelijks gecontroleerd. Daarbij werden geen afwijkingen waargenomen.

Leeftijd	Hondenziekte	Parvo
9 weken	•	•
14 weken	•	•
1 jaar	•	•
2 jaar	•	•
etc.		

Afb. 21: Vaccinatieadvies fret.

DE NOBIVAC ADENOCOMPONENT

Infectieuze hepatitis (HCC) wordt veroorzaakt door canine adenovirus type 1 (CAV_1). Canine adenovirus type 2 veroorzaakt voorste luchtweginfecties. Per dosis bevat Nobivac DHP(Pi) minimaal 10^4 $CCID_{50}$ geattenueerd, levend en gevriesdroogd canine adenovirus type 2, stam Manhattan LPV3. De keuze voor een CAV_2 stam is gemaakt vanwege de kruisimmuniteit tussen CAV_1 en CAV_2 en omdat bekend is, dat vaccins op basis van type 1 ernstige bijwerkingen kunnen veroorzaken zoals een melkglasoog of focale nefritis.

Effectiviteit

Om de kruisimmuniteit tussen CAV_1 en CAV_2 te bewijzen zijn studies uitgevoerd. Pups van ruim 10 weken oud werden gevaccineerd met 10^4 $CCID_{50}$ vaccinvirus. Na vaccinatie werden SN-titers bepaald, zowel ten opzichte van type 1 als ten opzichte van type 2 adenovirus.
De resultaten van dit onderzoek worden in afbeelding 22 weergegeven. Tijdens dit experiment werden 7, 14 en 25 dagen na vaccinatie swabs afgenomen om vaccinvirus te reïsoleren. Alle swabs en de ongevaccineerde controlehonden bleven negatief. Ook klinisch werden geen afwijkingen waargenomen.

Conclusie:
De vaccinstam Manhattan LPV3 induceert een goede serorespons die bovendien lang aanhoudt. Na vaccinatie ontstaat een goede bescherming tegen zowel CAV_1 als CAV_2.

Effectiviteit na eenmalige vaccinatie
Maternaal immune pups werden vanaf de leeftijd van 6 weken gevaccineerd met een combinatie-vaccin op basis van de parvo-, adeno-, en honden ziektecomponent. De resultaten van het serologisch onderzoek (SN-titer ten opzichte van CAV_1) 22-28 dagen na vaccinatie worden in volgende afbeelding weergegeven.

SN-titer CAV_1		SN-titer CAV_2	
voor vaccinatie	22-28 dgn na vaccinatie	voor vaccinatie	22-28 dgn na vaccinatie
16	2048	32	256
32	512	64	1024
32	512	64	1024
32	512	niet getest	256
16	512	8	2048
16	1024	<8	2048
32	512	64	256
512	512	64	<32
64	512	32	1024
vervolg zie kolom hiernaast		32	512

Afb. 23: Serorespons na vaccinatie van maternaal immune pups van 6 - 12 weken oud.

Conclusie:
Hieruit blijkt dat een goede serorespons ontstaat na eenmalige vaccinatie. Maternale antistoffen kunnen interfereren met de vaccinatie zoals blijkt uit de respons na vaccinatie bij pups met de hoogste maternale immuniteit.
Onder praktijkomstandigheden worden dieren op de leeftijd van 12 weken tegen adeno gevaccineerd en is de kans op interferentie minimaal. Als op jongere leeftijd tegen adeno wordt gevaccineerd, verdient het aanbeveling de vaccinatie op 12 weken leeftijd te herhalen.

vaccinatie	SN-titers ten opzichte van type 1 (CAV_1) en type 2 (CAV_2) ... dagen na vaccinatie					
	0 dagen		14 dagen		6 maanden	
	CAV_1	CAV_2	CAV_1	CAV_2	CAV_1	CAV_2
+	<8	<8	2048	>4096	16384	>4096
+	<8	<8	512	2048	16384	>4096
+	<8	<8	512	512	16384	>4096
+	<8	<8	512	4096	16384	>4096
+	<8	<8	128	4096	8192	>4096
–	<8	<8	16	>16	niet getest	>16
–	<8	<8	16	>16	>16	>16

Afb. 22: Serorespons na vaccinatie van pups van ruim 10 weken.

Veiligheid

Pups van 12 weken leeftijd werden gevaccineerd met $10^{6,8}$ pfu vaccinvirus. Na vaccinatie werden de pups geobserveerd en van 2 tot 9 dagen na vaccinatie werden pups geëuthanaseerd voor postmortaal onderzoek, nadat eerst swabs waren afgenomen om vaccinvirus te reïsoleren. Na vaccinatie werden geen klinische verschijnselen waargenomen. Alle swabs waren negatief, reïsolatie van het vaccinvirus bleek niet mogelijk. Bij sectie werden geen afwijkingen vastgesteld, bij histologisch onderzoek evenmin.

Conclusie:
De stam Manhattan LPV3 is veilig voor pups, ook wanneer deze stam in hoge doseringen aan seronegatieve dieren wordt toegediend.

DE NOBIVAC PARAÏNFLUENZA-COMPONENT (PARENTERAAL)

Het paraïnfluenza vaccinvirus is oorspronkelijk afkomstig van de Cornell universiteit. Het betreft een isolaat uit een zieke hond dat na klonering is ontwikkeld tot vaccinvirus. Per dosis bevat het vaccin minimaal $10^{5,5}$ $CCID_{50}$ geattenueerd en gevriesdroogd vaccinvirus. Paraïnfluenza is een infectie die zich zeer oppervlakkig op de slijmvliezen van het respiratieapparaat afspeelt en waarbij lokale immuniteit een belangrijke rol speelt. Het is bekend dat antilichaamtiters geen duidelijke correlatie met bescherming hebben: dieren die na vaccinatie geen of een geringe serorespons vertonen kunnen beschermd zijn tegen infectie en/of een anamnestische respons vertonen.

Effectiviteit

Beaglepups werden op de leeftijd van 6 weken gespeend en op ruim 9 weken parenteraal gevaccineerd. Ongeveer 4 weken later werden de dieren gechallenged met een mengsel van paraïnfluenzavirus en een viertal *Bordetella bronchiseptica* isolaten. De resultaten van het serologisch onderzoek worden in afbeelding 24 weergegeven.

Resultaten
Alle pups hadden een lage maternale immuniteit die in de tijd afnam. Vaccinatie leidde niet tot een serorespons. Wel is bij de gevaccineerde dieren sprake van een duidelijke anamnestische respons, getuige de snelle (al na 7 dagen hoge titers) serologische reactie na challenge.

groep	SN-titer paraïnfluenza op ... weken leeftijd (vaccinatie op 9 en challenge op 13 weken)				
	5 weken	6 weken	9 weken	11 weken	14 weken
gevaccineerd	24	20	16	<8	>2048
	20	16	12	12	1024
	16	16	<16	12	>2048
	20	20	<16	<8	>2048
niet gevaccineerd	16	8	<16	<8	<32
	16	16	12	<8	<32
	20	16	12	<8	<32
	24	20	<16	<8	<32

Afb. 24: Serorespons van pups na vaccinatie en challenge met paraïnfluenzavirus.

Na challenge kon bij een deel van de gevaccineerde dieren slechts gedurende korte tijd challengevirus worden gereïsoleerd. Bij de ongevaccineerde dieren was dit bij alle dieren en gedurende langere tijd het geval.
Bordetella was in de challenge opgenomen omdat bekend is dat dit een belangrijke verwekker binnen het kennelhoestcomplex is.
In beide groepen kon *Bordetella* gereïsoleerd worden. In de vaccingroep werd na challenge een beduidend kortere koortsreactie waargenomen dan bij de controlegroep.
Verschijnselen van kennelhoest (hoesten, gevoelige trachea) werden alleen in de controle groep waargenomen.

Conclusie:
Er werd een duidelijke immunogeenreactie waargenomen, ook al resulteerde dit niet in seroconversie (titerstijging). Dat de gevaccineerde groep beschermd is, blijkt uit de duidelijke reductie van virusuitscheiding, een kortere koortsperiode en het ontbreken van kennelhoestsymptomen. Dus parenterale paraïnfluenza vaccinatie geeft een basisbescherming tegen kennelhoest. Voor volledige bescherming tegen kennelhoest verwijzen wij naar bladzijde 33.

Veiligheid

De veiligheid is onderzocht bij afwezigheid van maternale immuniteit en in doses tot 10.000 maal de minimale vaccindosis. Klinische verschijnselen werden hierbij niet waargenomen.
Twee passage-experimenten werden uitgevoerd bij pups vanaf de leeftijd van 12 weken.
In het eerste experiment werden pups de eerste maal intranasaal gevaccineerd en werd door het bijplaatsen van pups getracht het vaccinvirus over te brengen. Hierbij bleek dat het virus tweemaal te passeren was en dat daarna geen overdracht meer plaatsvond. Geen van de gevaccineerde of 'in contact' dieren vertoonde verschijnselen of een koortsreactie.
In het tweede passage-experiment werden de dieren intranasaal en oraal geïnfecteerd met vaccinvirus. Vervolgens werden de volgende groepen pups geïnfecteerd met virus dat afkomstig was van de swabs afgenomen van de eerste dieren en door contact. Op deze wijze bleek het mogelijk het vaccinvirus 5 maal te passeren. Hierbij werden geen klinische verschijnselen of koortsreacties waargenomen: een 'reversion to virulence' kon niet worden vastgesteld.
In een derde experiment werden dieren subcutaan gevaccineerd met de paraïnfluenza-component al dan niet met de componenten DHP en/of Lepto. Hieruit bleek dat het vaccinvirus na subcutane vaccinatie niet uit keelswabs was te isoleren (wel na intranasale inoculatie).
Klinische verschijnselen en koortsreacties konden niet worden vastgesteld.

Conclusie:
De Nobivac paraïnfluenzacomponent is veilig, ook bij jonge dieren (geregistreerd vanaf 8 weken leeftijd).

DE NOBIVAC LEPTOCOMPONENT

Nobivac Lepto is een geïnactiveerd vloeibaar vaccin dat culturen van Leptospira interrogans, serogroep Canicola serovar portland-vere (stam CA-12-000) en serogroep Icterohaemorrhagiae serovar copenhageni (stam 820K), bevat. Het heeft een hoge antigeentiter en bevat per dosis minimaal 10^9 (dit komt overeen met > 40 hamster PD_{80}) bacteriën van elk van beide stammen. Nobivac Lepto kan worden gebruikt als oplosmiddel voor de gevriesdroogde virus-componenten uit de Nobivac reeks.

Effectiviteit

Twaalf seronegatieve pups van ca. 8 weken oud zijn tweemaal gevaccineerd met Nobivac Lepto of tweemaal met Nobivac Lepto + DHPPi en een groep van 6 pups bleef ongevaccineerd (controlegroep). Vijf weken na de tweede vaccinatie werden alle dieren gechallenged met L. canicola (L.c.).

Bij de gevaccineerde dieren werd geen temperatuursverhoging waargenomen, bij de controledieren wel. Klinische symptomen werden vooral in de controlegroep waargenomen. Bij postmortaal onderzoek werden bij de gevaccineerde dieren geen afwijkingen waargenomen. De helft van de controledieren vertoonde in de nieren laesies van L.c.. Interferentie met de DHPPi-component werd niet aangetoond.

Conclusie:
Alle gevaccineerde dieren waren beschermd. Bovendien konden bij de gevaccineerde dieren geen leptospiren uit het bloed of uit de nieren worden geïsoleerd.

De effectiviteit tegen L. icterohaemorrhagiae is bewezen in een studie met seronegatieve pups van 8 weken oud. Twintig dieren zijn ingedeeld in 3 groepen en zijn tweemaal, met een interval van 4 weken, subcutaan of intramusculair gevaccineerd met Nobivac L + DHPPi, 10 dieren werden tweemaal gevaccineerd met Nobivac DHPPi. Vier weken na de tweede vaccinatie werden de dieren gechallenged met L. icterohaemorrhagiae (L.i.).

Bij de tegen leptospirose gevaccineerde dieren trad geen sterfte op, bij de controledieren gingen 2 honden dood circa een week na challenge. Verschillen tussen i.m. en s.c. vaccinatie werden niet waargenomen.

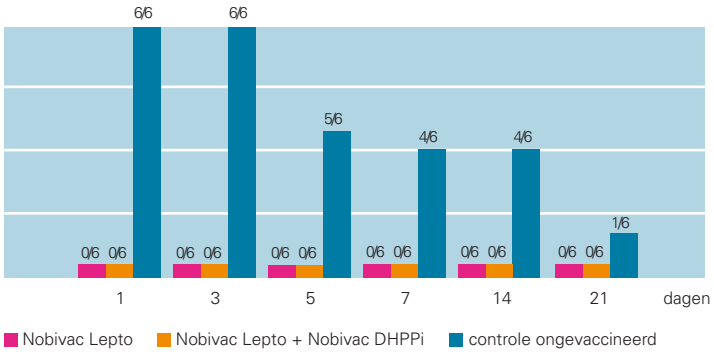
Conclusie:
Bij een zware challenge met L. icterohaemorrhagiae waren alle gevaccineerde dieren beschermd tegen klinische symptomen en bacteriëmie.

Immuniteitsduur

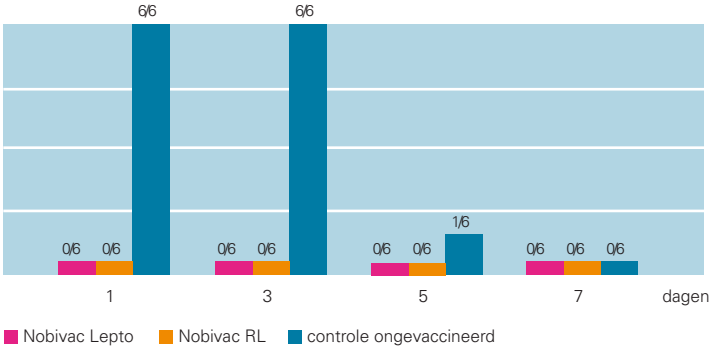
Vierentwintig honden werden op 8 en 12 weken leeftijd gevaccineerd met Nobivac Lepto en Nobivac DHPPi. Een groep van 24 niet gevaccineerde honden diende als controlegroep. Zowel 6 maanden als 13 maanden na de tweede vaccinatie werden de honden gechallenged. In elke challenge werden 6 gevaccineerde honden en 6 honden uit de controlegroep geïnoculeerd met 1,4 x 10^9 L.i. resp. 5,0-6,0 x 10^9 L.c..

Na een challenge op 6 maanden met L. canicola konden bij alle controlehonden leptospiren worden aangetoond in het bloed (bacteriëmie). Een controlehond was zelfs na 4 weken nog positief. Bij 5 van de 6 controlehonden konden ook gedurende ten minste 27 dagen leptospiren worden aangetoond in de urine. Na een challenge op 6 maanden met L. icterohaemorrhagiae werden alle controlehonden positief in bloed en 2 van de 6 honden ook positief in urine. Alle gevaccineerde honden bleven negatief.

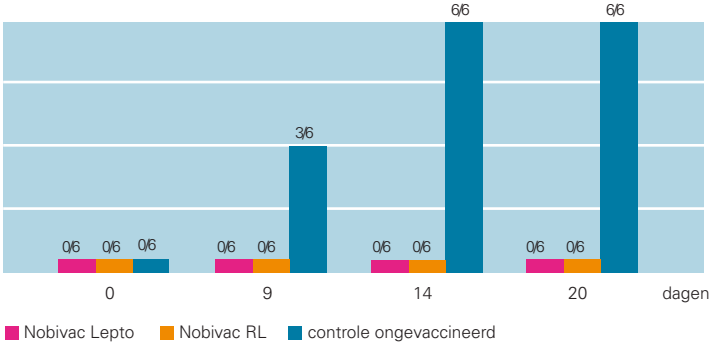
Na challenge op 13 maanden met L. canicola konden bij alle controlehonden leptospiren worden aangetoond in het bloed (bacteriëmie). Een controlehond was zelfs na 4 weken nog positief. Bij gevaccineerde dieren trad slechts



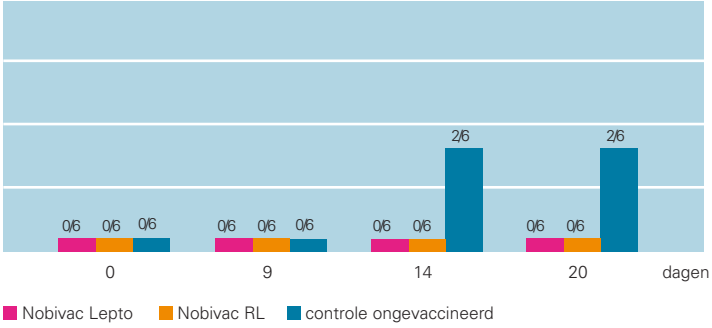
Afb. 25: Aantal dieren met bacteriëmie na challenge met L. canicola



Afb. 26: Aantal dieren met bacteriëmie na challenge met L. icterohaemorrhagiae



Afb. 27: Aantal honden met positieve urinekweken na challenge met L. canicola.



Afb. 28: Aantal honden met positieve urinekweken na challenge met L. icterohaemorrhagiae

een zeer korte bacteriëmie op (1-3 dagen). Bij 5 van de 6 controlehonden konden ook gedurende ten minste 27 dagen leptospiren worden aangetoond in de urine. Slechts één gevaccineerde hond werd kort positief. Na een challenge op 13 maanden met L. icterohaemorrhagiae werden 5 van de 6 controlehonden positief in bloed. Urinekweken van alle gevaccineerde honden bleven negatief.

Conclusie:
De Nobivac leptocomponent geeft een vermindering van de klinische verschijnselen en vermindert het aantal dieren met bacteriëmie en leptospirurie.

Renal carrier state

Leptospirose (waaronder de ziekte van Weil) wordt gezien als een van de belangrijkste infectieziekten bij honden. Mede doordat het een zoönose is. Leptospirose kan een acute infectie geven, maar de meerderheid van de infecties verloopt chronisch of subklinisch[30]. In de meeste gevallen is het immuunsysteem niet in staat om de infectie in zijn geheel op te ruimen en in deze persistent geïnfecteerde honden kan de bacterie gedurende lange tijd in de niertubuli teruggevonden worden. Deze honden kunnen gedurende maanden tot jaren leptospiren uitscheiden via hun urine en zo een bron van infectie zijn voor andere honden, maar ook voor mensen. Nobivac Lepto is het eerste vaccin waarvoor is aangetoond dat uitscheiding van leptospiren in de urine wordt voorkomen.

Als leptospiren zich na infectie (veldinfectie of challenge) kunnen vermeerderen dan zal dit resulteren in een bacteriëmie en/of uitscheiding van leptospiren via de urine. Aangezien leptospiren zich langere tijd kunnen handhaven in de niertubuli zal dit resulteren in langdurige uitscheiding van leptospiren in de urine (renal carrier state).

MSD Animal Health heeft een vergelijkende studie opgezet om drie verschillende vaccins te vergelijken op hun klinische bescherming tegen de ziekte van Weil, maar ook op hun bescherming tegen het ontstaan van uitscheiders (dragers).
In totaal werden 24 honden verdeeld over 4 groepen (3 gevaccineerde groepen en 1 controlegroep). Alle honden uit de vaccingroepen werden op 9 en 12 weken leeftijd gevaccineerd met ofwel Nobivac Lepto of met vaccin A of B. Zes weken na de tweede vaccinatie werden alle honden gechallenged met L. canicola.

Na challenge werden bij de controlegroep klinische symptomen, waaronder koorts, waargenomen. Bij de gevaccineerde dieren werden slechts milde symptomen waargenomen. Bloedkweek was bij alle controlehonden positief. Een van de zes gevaccineerde dieren van groep A en 2 van de 4 honden uit groep B werden positief. Alle honden gevaccineerd met Nobivac Lepto bleven negatief. Urinekweken van alle controlehonden, 1 hond uit groep A en 2 honden uit groep B werden positief gedurende langere tijd. De urinekweken van alle honden gevaccineerd met Nobivac Lepto bleven negatief.

Alle drie vaccins beschermen de hond goed tegen klinische symptomen. Echter, leptospirose (waaronder de ziekte van Weil) is een zoönose en daarom is het belangrijk dat een vaccin ook voorkomt, dat de hond infectieuze leptospiren (langere tijd) uitscheidt via zijn urine.

Conclusie:
Nobivac Lepto voorkomt het ontstaan van de renal carrier state (dragers).

Veiligheid

Tweeënveertig pups (10 van 6 weken oud en 32 van 8 weken oud) werden een of tweemaal (interval 2-4 weken) gevaccineerd met een normale vaccindosis Nobivac Lepto, in een aantal gevallen gecombineerd met Nobivac DHPPi. Een groep van 10 pups van 6 weken oud werd gevaccineerd met een dubbele dosering Nobivac Lepto met daarin opgelost een tienvoudige dosering Nobivac DHPPi.
Bij een aantal pups trad een voorbijgaande lokale reactie op. Incidenteel trad er een milde zelflimiterende overgevoeligheidsreactie op. Deze verschijnselen verdwenen zonder behandeling binnen 24 uur.

Conclusie:
De Nobivac leptocomponent is veilig in pups vanaf 8 weken leeftijd.

Veiligheid bij drachtige dieren
Drachtige teven werden in week 2, 4, 6 en 8 van de dracht gevaccineerd met een dubbele dosering Nobivac Lepto met daarin opgelost een tienvoudige dosering Nobivac DHPPi. Bij een teef werd een lokale reactie waargenomen na vaccinatie. Klinische verschijnselen werden niet waargenomen bij teven of pups.
Men dient er rekening mee te houden dat elke medische handeling bij drachtige dieren, dus ook een vaccinatie, risico's inhoudt.

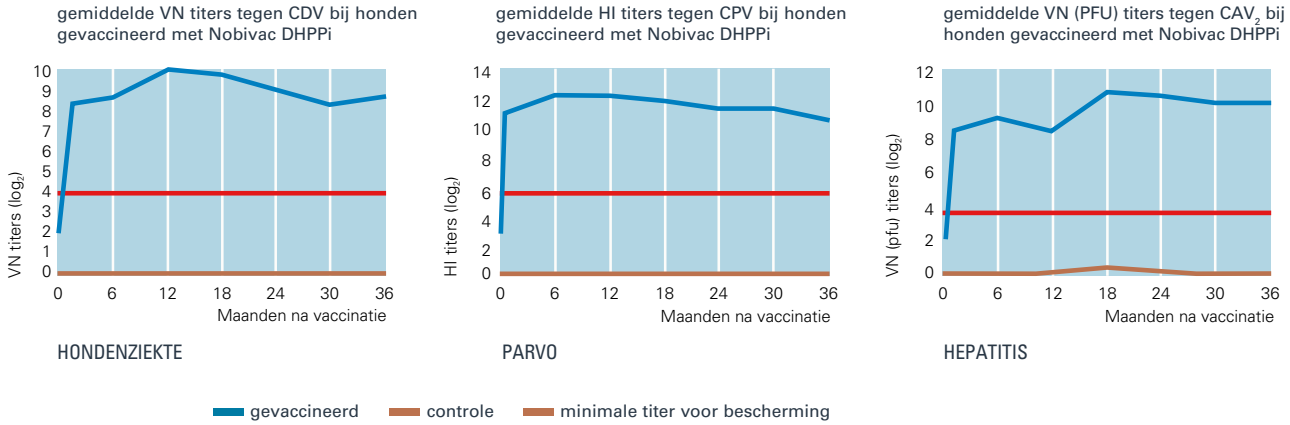
Conclusie:
De Nobivac leptocomponent is veilig bij drachtige teven.

NOBIVAC DHPPI / DHP

Nobivac is de eerste vaccinreeks ter wereld met een geregistreerde immuniteitsduur van 3 jaar tegen CPV, CDV en CAV.

Immuniteitsduur van 3 jaar, bewezen door middel van serologie

In dit onderzoek werden 11 seronegatieve beagles gebruikt. De dieren werden in stricte isolatie gehouden. Alle 11 beagles werden op een gemiddelde leeftijd van 12 weken (11-13 weken) gevaccineerd met Nobivac DHPPi. Serologisch onderzoek vond op verschillende tijdstippen plaats, zoals in de volgende afbeeldingen wordt weergegeven. Alle dieren vertoonden een goede respons op vaccinatie. De gemiddelde titers bevonden zich gedurende tenminste 3 jaar ruim boven een beschermend niveau.



Conclusie:

Vaccinatie met Nobivac vaccins geeft gedurende minimaal 3 jaar hoge beschermende titers tegen parvo (CPV), hondenziekte (CDV) en hepatitis (CAV type 1 en 2).

In de voorgaande studie is met behulp van serologie aangetoond dat, voor de parvo- (CPV), distemper- (CDV) en adeno- (CAV) componenten van Nobivac DHP(Pi), na een eenmalige vaccinatie, een beschermende immuniteit van minimaal 3 jaar wordt bereikt. De jaarlijkse vaccinatie blijft wél noodzakelijk voor leptospirose en voor kennelhoest. Onderstaand studie is gedaan om aan te tonen dat aanwezige titers ook daadwerkelijk beschermen tegen een challenge met virulent veldvirus.

Immuniteitsduur, bewezen met challenge studie

Op 13 weken leeftijd kregen 6 honden eenmalig een vaccinatie met Nobivac DHPPi. De controlegroep bestond uit 6 niet gevaccineerde honden. Drie jaar na deze eenmalige vaccinatie werden de honden gechallenged met virulent veldvirus van CPV, CDV en CAV. Ook werden er enkele jonge honden gechallenged als extra controlegroep. Alleen de controledieren werden ziek, een aantal controledieren kwam zelfs te overlijden. Ook uitscheiding van virus werd alleen waargenomen bij controledieren.

Conclusie:

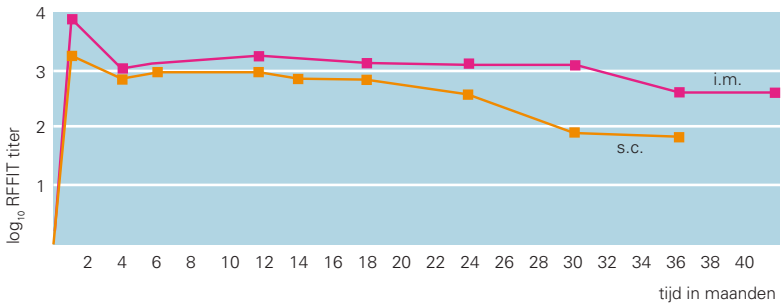
Met behulp van deze challenge studie wordt een immuniteitsduur van drie jaar tegen CPV, CDV en CAV bewezen na een eenmalige vaccinatie met Nobivac DHPPi.

NOBIVAC RABIËS

Nobivac Rabiës is een geïnactiveerd vaccin op basis van de stam Pasteur/ RIV. De vaccinstam is geattenueerd en gekloneerd en wordt gekweekt op een stabiele cellijn. Als adjuvans is aan het vaccin aluminiumfosfaat toegevoegd. Het vaccin bevat per dosis minimaal 2 IE vaccinvirus, hetgeen ten minste tweemaal de norm is die door de Europese farmacopee en de World Health Organisation (WHO) wordt aangegeven.
Diverse serologische en challenge-experimenten zijn na subcutane en intramusculaire vaccinatie bij hond en kat uitgevoerd. Uit deze studies komt duidelijk naar voren dat Nobivac Rabiës beschermt tegen zowel het Duvenhage-type als het Pasteur-type rabiësvirus.

Effectiviteit

Beagles van maximaal drie maanden oud werden eenmaal s.c. of i.m. met Nobivac Rabiës gevaccineerd. De resultaten van serologisch onderzoek zijn vermeld in afbeelding 30. De serorespons bij katten laat een vergelijkbaar beeld zien.



Afb. 30: Serorespons na eenmalige s.c. of i.m. rabiës vaccinatie van honden.

Conclusie:
Eenmalige vaccinatie met Nobivac Rabiës bij honden ouder dan 3 maanden is voldoende om een langdurige immuniteit te geven. Na i.m. vaccinatie wordt een hogere titer gehaald dan na s.c. toediening.

Immuniteitsduur

Op verschillende momenten na vaccinatie zijn challenge-experimenten uitgevoerd: 14 maanden resp. 36 maanden na s.c. vaccinatie en 41 maanden na i.m. vaccinatie.
Als challengestammen zijn gebruikt 'New York City streetvirus', de 'fox strain' en de zeer virulente 'Morocco 85 strain'.
Bij geen van de gevaccineerde dieren werden sterfte of ziekteverschijnselen waargenomen. Voor katten werden onder vergelijkbare omstandigheden vergelijkbare resultaten waargenomen.

Conclusie:
Nobivac Rabiës heeft een minimale immuniteitsduur van 3 jaar. Voor reizen binnen de EU kan deze immuniteitsduur ook gehanteerd worden.

Rabiësvaccinatie en het buitenland

De eisen die landen stellen ten aanzien van invoer van honden en katten kunnen nogal verschillen. Actuele informatie hierover kan het best worden verkregen op de site van de KNMvD.
Binnen de EU/Europa eist alleen IJsland aanvullend bloedonderzoek. Hierbij geldt als eis dat een bloedmonster een titer van minimaal 0,5 IE antistoffen per ml moet bevatten.
De afgelopen jaren is duidelijk geworden dat niet alle honden en katten na een enkelvoudige vaccinatie de vereiste titer van 0,5 IE per ml bereikten. Enkelvoudige vaccinatie geeft bij ongeveer 10% van de honden (en 1% van de katten) een titer lager dan 0,5 I.E./ml.
Analyse van bloed van 4342 honden en 718 katten, welke werden getest in het kader van het EU pet travel schedule gaven onderstaande data:

% dieren met titer ≥ 0.5 IE / ml		
	honden	katten
Na een vaccinatie	93.7%	99%
Na twee vaccinaties	98.5%	100%
Na drie vaccinaties	100%	

Conclusie:
Niet alle honden (en katten) bereiken na een enkelvoudige rabiësvaccinatie de titer van 0,5 IE. Om teleurstelling van eigenaren zoveel mogelijk te voorkomen wordt aangeraden honden tweemaal, met een interval van 4-6 weken te vaccineren en op zijn vroegst 4-6 weken na de tweede vaccinatie bloed af te nemen voor onderzoek.

Veiligheid

De veiligheid van het vaccin is onderzocht in laboratorium- en doeldieren (hond, kat, rund, paard, schaap en geit). In deze studies werden gevaccineerde dieren tijdens de eerste week na vaccinatie dagelijks op het voorkomen van lokale en systemische reacties onderzocht.
Ook werden pups en kittens van 4 weken oud gevaccineerd met dubbele doseringen, waarna controle op bijwerkingen plaatsvond.
Als enige bijwerking werd waargenomen dat op de injectieplaats soms een kleine, niet pijnlijke zwelling ontstaat, die 3 weken later niet meer terug te vinden is.
Doordat het vaccinvirus wordt geproduceerd op een stabiele cellijn, vrij van neuraal weefsel, bestaat er geen gevaar voor neuro-allergische reacties.

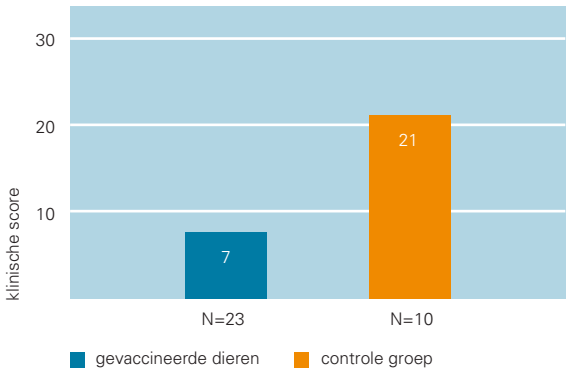
Conclusie:
Nobivac Rabiës is veilig, ook bij jonge dieren (geregistreerd voor gebruik vanaf 3 maanden leeftijd).

NOBIVAC KC

Nobivac KC is een vaccin tegen infectieuze tracheobronchitis (kennelhoest). Het is een levend vaccin en bevat per dosis ten minste $10^{8,0}$ cfu *Bordetella bronchiseptica*, stam B-C2 en ten minste $10^{3,0}$ $TCID_{50}$ canine paraïnfluenza-virus, stam Cornell. Nobivac KC wordt intranasaal toegediend. Een eenmalige dosis van slechts 0,4 ml in één neusgat is voldoende voor bescherming tegen kennelhoest na 72 uur.

Effectiviteit

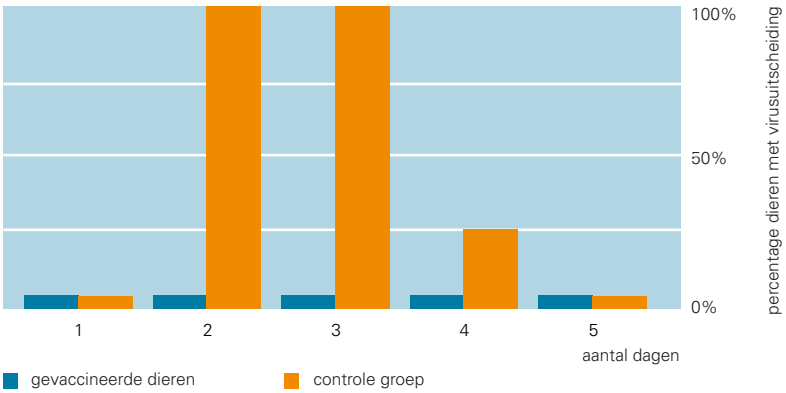
Drieëntwintig pups werden eenmalig gevaccineerd op 3 weken leeftijd en 3 weken later samen met 10 niet gevaccineerde controledieren gechallenged met $10^{8,5}$ cfu *Bordetella bronchiseptica* (zie afbeelding 31). Hierbij werd gekeken naar het verschil in klinische score. Deze klinische score werd bepaald door waarden toe te kennen aan verschillende parameters zoals het optreden van verhoogde temperatuur, oog- of neusuitvloeiing.



Afb. 31: Werkzaamheid tegen *Bordetella bronchiseptica*

Conclusie:
Alle gevaccineerde dieren waren beschermd tegen een challenge met *Bordetella bronchiseptica.* Klinische symptomen na challenge werden bij de gevaccineerde dieren nauwelijks waargenomen in tegenstelling tot de controlegroep.

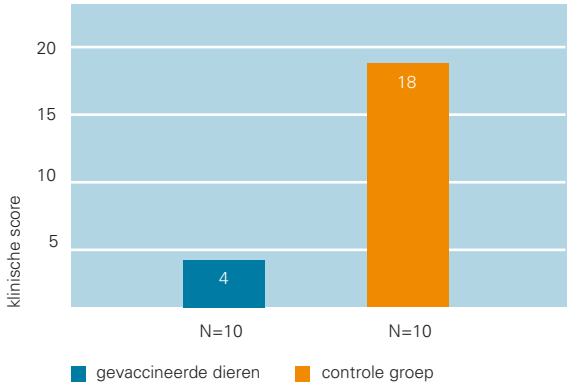
In een tweede studie werden 20 pups eenmalig gevaccineerd op 3 weken leeftijd en 3 weken later samen met 7 niet gevaccineerde controledieren gechallenged met $10^{7,3}$ CCID CPi. Bij alle controledieren werden diverse klinische symptomen én virusuitscheiding waargenomen. Alle gevaccineerde dieren daarentegen bleven vrij van klinische symptomen en er werd geen virusuitscheiding waargenomen.



Afb. 32: Werkzaamheid tegen paraïnfluenza.

Conclusie:
Nobivac KC beschermt niet alleen tegen klinische symptomen, maar voorkomt ook virusuitscheiding.

In een derde studie werden 10 gevaccineerde pups op 8 weken leeftijd samen met 10 niet gevaccineerde controledieren gechallenged met $10^{8,4}$ cfu *Bordetella bronchiseptica* 72 uur na vaccinatie.



Afb. 33: Snelle immuniteitsopbouw.

Conclusie:
Nobivac KC biedt reeds 72 uur na vaccinatie bescherming tegen *Bordetella bronchiseptica*.

Immuniteitsduur

Door middel van challenge studies is een minimale immuniteitsduur van 12 maanden na vaccinatie bewezen. Een eenmalige vaccinatie is voldoende om een dier gedurende een jaar te beschermen tegen kennelhoest.

Veiligheid

Een grote veiligheidsstudie is gedaan bij 2 weken oude pups. Hierbij zijn 459 pups gevaccineerd en gedurende 3 weken geobserveerd. Slechts bij 0,2% van de pups werden milde bijwerkingen (hoesten, niezen) gezien.

Conclusie:

- Nobivac KC is veilig in zeer jonge pups en is dan ook geregistreerd voor gebruik bij pups vanaf de leeftijd van 3 weken.
- Doordat Nobivac KC intranasaal gegeven wordt, treedt er geen interferentie op met maternale immuniteit.
- Daarnaast is Nobivac KC ook geregistreerd voor gebruik in drachtige teven.
- Nobivac KC is het enige intranasale vaccin dat zowel Bb als Pi bevat. Daardoor voldoet dit vaccin volledig aan de WSAVA richtlijnen.
- Intranasaal vaccineren tegen kennelhoest geeft een bewezen betere bescherming geeft tegen kennelhoest dan parenteraal vaccineren*.

**Davis R. et al, 2007, Veterinary Therapeutics 8, 32-40*

LITERATUURLIJST

deel 1

1. J.F. Evermann: Canine Parvovirus in the Feline: Interspecies Transmission; a Lesson in Viral Persistence. Intervet Companion Animal Health Bulletin. Volume 1, Issue 1, Februari 1997.
2. U. Truyen c.s.: Antigenic type distribution among canine parvoviruses in dogs and cats in Germany. Veterinary Record (1996) 138 365-366.
3. Rabiësvaccinatie voor Noorwegen en Zweden: een tweevoudige vaccinatie geeft meer zekerheid. Productgroep vaccins van de Fidin. Tijdschrift voor Diergeneeskunde, Deel 121, Afl. 2,1996, pag. 44.
4. Een waarneming van anafylactische reacties bij twee Jack Russel terriërs wordt beschreven in het Tijdschrift voor Diergeneeskunde, deel 116, afl. 20, 1991, pag. 1031.
5. Duval,D and Giger,U. Vaccine-Associated Immune-Mediated Hemolytic Anemia in the Dog. Journal of Veterinary Internal Medicine, Vol.10, No.5, 1996, 290-295.
6. Egberink H.F. en Rijnberk A.: Enten tijdens corticosteroïdtherapie? Tijdschrift voor Diergeneeskunde, Deel 115, afl.18, 1990, pag. 850.
7. Are we vaccinating too much? JAVMA, Vol. 207, No. 4, August 15, 1995: pp. 421-425.
8. Macartney, L., c.s.: Canine parvovirus: Interaction between passive immunity and virulent challenge. Veterinary Record (1988) 122, 573-576.
9. J.T. van Oirschot: Hoe kan de praktiserend dierenarts het beste vaccin kiezen? Tijdschrift voor Diergeneeskunde, Deel 121, 1996, pag. 582-585.

deel 2

10. A.E. Churchill: Preliminary development of a live attenuated canine parvovirus vaccine from an isolate of British origin. Veterinary Record (1987) 120, 334-339.
11. A.P. Mockett and M.S. Stahl: Comparing how puppies with passive immunity respond to three canine parvovaccines. Veterinary Medicine, May 1995, pag. 433-438.
12. D.L. McCaw, c.s.: Early protection of puppies against canine parvovirus: a comparison of two vaccines. J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 1997, 33: 244-250.
13. N.M. Greenwood c.s.: Comparison of isolates of canine parvovirus by restriction enzyme analysis, and vaccine efficacy against field strains. Veterinary Record (1995) 136, 63-67.
14. J.D. Hoskins and K.R. Gourley: Challenge trial of a new attenuated parvovirus vaccine. Proc. 13th ACVIM Forum, Lake Buena Vista 1995; 819-821.
15. L.J. Larson and R.D. Schultz: Comparison of selected canine vaccines for their ability to induce protective immunity against canine parvovirus infection. American Journal of Veterinary Research, Vol. 58, No.4, April 1997; pag. 360-363.
16. Tipold A., c.s.: Neurological signs in canine distemper encephalomyelitis - a clinical study.The European Journal of Companion Animal Practice, Volume 6 (1) April 1996; pag. 33-38.
17. Blixenkrone-Møller M., c.s.: Studies on manifestations of canine distemper virus infection in an urban dog population. Veterinary Microbiology, 37 (1993) 163-173.
18. Rockborn G. und Klingeborn B.: Zur situation der Staupe-Imfung in Schweden und Finnland. Kleintier- praxis 42, Heft 6 (1997) Seiten 437-516.
19. C. Ek-Kommonen c.s., outbreak of canine distemper in vaccinated dogs in Finland.
Veterinary Record (1997) 141, 380-383.
20. Haig D.A.: Further observations on the growth of Green's distemperoid virus in developping hen eggs. Journal of the South African Veterinary Association, 19, 1948: 73-80.
21. Haig D.A.: Canine distemper immunisation with avianised virus. Onderstepoort Journal of Veterinary Research, 27, 1956; 19-53.
22. Chalmers W.S.K. and Baxendale W.: A comparison of canine distemper vaccine and measles vaccine for the prevention of canine distemper in young puppies. Veterinary Record (1994) 135, 349-353.
23. Bergman J.G.H.E.: Comparative study with 5 different distemper vaccines. Veterinary Quarterly, Vol. 19, Supplement 1, April 1997; pag. S51.
24. Bergman J.G.H.E.: A comparative study of the distemper component of two commercially available vaccines.Proceedings of the XXIst congress of the World Small Animal Veterinary Association. Jerusalem, Okt. 20-23, 1996, pag. 414.
25. Bergman J.G.H.E. and Stahl M.: Comparative study of the distemper component of 3 different vaccines. Proceedings of the WSAVA, BSAVA and FECAVA World Congress. Birmingham, 3-6 April 1997, pag. 225.
26. Sihvonen L., c.s.: Neutralizing distemper antibodies in young vaccinated dogs: a field study. Fourth International Symposium of the W.A.V.M.I., July 3-5, 1996.
27. Olson P., c.s.: Distemper titer study in Sweden 1995-1996. Proc. 15th ACVIM Forum, Lake Buena Vista, 1997.
28. Rude T.A.: Canine distemper virus: infection and prevention. Canine Practice, Vol. 14, No. 3, 1987; pag. 16-24.
29. E.J.M. Rooijakkers, c.s.: Potency of veterinary rabies vaccines in the Netherlands: a case for continued vigilance. The Veterinary Quarterly, Vol. 18, No. 4, December 1996.
30. Ettinger S.J. and Feldman E.C. (2000), Textbook of Veterinary Internal Medicine, WB

OVERZICHT NOBIVAC VACCINS

Nobivac Puppy DP bevat per dosis van 1 ml: minstens $10^{5,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine distemper virus (CDV), stam Onderstepoort en minstens $10^{7,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine parvovirus (CPV), stam 154. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 6 weken tegen hondenziekte (CDV) en aandoeningen veroorzaakt door canine parvovirus (CPV). **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis. **Bijwerkingen**: Een lokale vaccinatiereactie kan voorkomen. **Waarschuwingen**: Maternale antistoffen kunnen het resultaat van de vaccinatie ongunstig beïnvloeden. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9484 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac Parvo-C bevat per dosis van 1 ml: minstens $10^{7,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine parvovirus, stam 154. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 6 weken tegen aandoeningen veroorzaakt door canine parvovirus (CPV). **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Een lokale vaccinatiereactie kan voorkomen. **Waarschuwingen**: Maternale antistoffen kunnen het resultaat van de vaccinatie ongunstig beïnvloeden. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9479 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac Lepto bevat per dosis van 1 ml: geïnactiveerde Leptospira interrogans bacteriën: minstens 1300 eenheden serogroep Canicola; serovar portland-vere, stam Ca-12-000 en minstens 750 eenheden serogroep Icterohaemorrhagiae; serovar copenhageni, stam 820 K. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 8 weken ter vermindering van leptospirose veroorzaakt door Leptospira interrogans, serovars canicola en icterohaemorrhagiae. **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Sommige honden kunnen ongemak vertonen tijdens de injectie. Een diffuse zwelling, tot 5 mm in diameter, kan waargenomen worden op de injectieplaats. In uitzonderlijke gevallen kan vlak na de vaccinatie een tijdelijke verhoging van lichaamstemperatuur en/of een tijdelijke acute overgevoeligheidsreactie (anafylaxis) optreden met symptomen. **Waarschuwingen**: Geen. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9243 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac KC bevat per dosis van 4 ml: $10^{8,0}$ - $10^{9,7}$ CFU levende *Bordetella bronchiseptica* bacteriën, stam B-C2, en $10^{3,0}$ – $10^{5,8}$ $TCID_{50}$ levend canine paraïnfluenza virus, stam Cornell. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie tegen *Bordetella bronchiseptica* en canine paraïnfluenza virus ter vermindering van klinische verschijnselen en ter vermindering van uitscheiding van canine paraïnfluenza virus. **Toediening en dosering:** Intranasaal 0,4 ml. **Bijwerkingen**: Lichte oog- en neusuitvloeiing kan voorkomen vanaf de dag na vaccinatie, soms vergezeld van hijgen, niezen en/of hoesten. **Waarschuwingen**: Katten, varkens en ongevaccineerde honden kunnen reageren op de vaccinstammen met milde en voorbijgaande respiratoire verschijnselen. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9761 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac DHP bevat per dosis van 1 ml: minstens $10^{4,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine distemper virus (CDV), stam Onderstepoort, minstens $10^{4,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine adenovirus type 2 (CAV2), stam Manhattan LPV3, en minstens $10^{7,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine parvovirus (CPV), stam 154. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 8 weken tegen hondenziekte (CDV), aandoeningen veroorzaakt door hondenhepatitis virus (CAV1) en canine parvovirus (CPV), en tegen respiratoire aandoeningen veroorzaakt door canine adenovirus type 2 (CAV2). **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Een lokale vaccinatiereactie kan voorkomen. In uitzonderlijke gevallen kan vlak na vaccinatie een tijdelijke verhoging van de lichaamstemperatuur en/of tijdelijke overgevoeligheidsreactie (anafylaxis) optreden met symptomen. **Waarschuwingen**: Maternale antistoffen kunnen het resultaat van de vaccinatie ongunstig beïnvloeden. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9477 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac DHPPi bevat per dosis van 1 ml: minstens $10^{4,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine distemper virus (CDV), stam Onderstepoort, minstens $10^{4,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine adenovirus type 2 (CAV2), stam Manhattan LPV3, minstens $10^{7,0}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine parvovirus (CPV), stam 154 en minstens $10^{5,5}$ $CCID_{50}$ levend, geattenueerd canine paraïnfluenza virus (CPi), stam Cornell. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 8 weken tegen hondenziekte (CDV), tegen aandoeningen veroorzaakt door hondenhepatitis virus (CAV1) en canine parvovirus (CPV), tegen respiratoire aandoeningen veroorzaakt door canine adenovirus type 2 (CAV2) en ter vermindering van respiratoire verschijnselen veroorzaakt door canine paraïnfluenza virus (CPi). **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Een lokale vaccinatiereactie kan voorkomen. In uitzonderlijke gevallen kan vlak na vaccinatie een tijdelijke verhoging van de lichaamstemperatuur en/of tijdelijke overgevoeligheidsreactie (anafylaxis) optreden met symptomen. **Waarschuwingen**: Maternale antistoffen kunnen het resultaat van de vaccinatie ongunstig beïnvloeden. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 9472 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac Pi bevat per dosis van 1 ml: $10^{5,5}$ – $10^{7,3}$ $TCID_{50}$ levend, geattenueerd canine paraïnfluenza virus (CPi), stam Cornell. **Doeldier**: Hond. **Indicatie**: Actieve immunisatie vanaf de leeftijd van 8 weken ter vermindering van klinische symptomen veroorzaakt door canine paraïnfluenza virus (CPi) en ter vermindering van virusuitscheiding. **Toediening en dosering:** Subcutane injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Sommige honden kunnen ongemak vertonen tijdens de injectie. Een diffuse zwelling, tot 5 mm in diameter, kan waargenomen worden op de injectieplaats. **Waarschuwingen**: Een beschermende antilichaamtiter wordt niet bij alle honden bereikt. Maternale antistoffen kunnen het resultaat van de vaccinatie ongunstig beïnvloeden. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 10056 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac Rabiës bevat per dosis van 1 ml: minstens 2 IE geïnactiveerd rabiësvirus, stam Pasteur RIV. **Doeldier**: Hond, kat, paard, rund, schaap. **Indicatie**: Actieve immunisatie tegen rabiës. **Toediening en dosering:** Subcutane (hond, kat) of intramusculaire (hond, kat, paard, rund en schaap) injectie van 1 dosis per dier. **Bijwerkingen**: Een lokale vaccinatiereactie kan voorkomen. **Waarschuwingen**: Geen. **Contra-indicaties**: Geen. REG NL 1356 UDD. Voor overige informatie, zie bijsluiter.

Nobivac
Essential protection for essential bonds

UIN 037785 © 2013 Intervet International B.V. Alle rechten voorbehouden.

MSD Animal Health
Postbus 50, 5830 AB Boxmeer
www.msd-animal-health.nl

MSD
Animal Health