



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Bacheloroppgave 2019 15 stp.

NMBU Veterinærhøgskolen

Mette Myrmel, Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi

Forebygging av sykdom knyttet til felint leukemivirus og pleie av den viremiske pasienten - med fokus på vaksinerings og dyrevelferd

Prevention of Disease Related to Feline Leukemia
Virus and Caring for the Viremic Patient
- Focusing on Vaccination and Animal Welfare

Julie Bunes Granås, Camilla Krogstad Hasselgård
og Charlotte Sigrud Marie Lydersen

Bachelor Dyrepleie

Institutt for sports- og familiedyrmedisin

1 INNHOLDSFORTEGNELSE

1	Innholdsfortegnelse	2
2	Sammendrag	4
3	Definisjoner	5
4	Innledning	8
4.1	Retrovirus	8
4.2	Felint leukemivirus	9
4.3	Smitteoverføring	10
4.4	Patogenese	10
4.5	Symptomer.....	12
4.6	Differensialdiagnoser.....	12
4.7	Bakgrunn for diagnostikk	13
4.8	Forekomst av FeLV	15
4.9	Tilgjengelige vaksiner i Norge	16
5	Formål og aktualitet.....	18
6	Materiale og metoder	19
7	Resultater	21
7.1	Vaksinasjonsstudier	21
7.1.1	Hovedstudie nummer 1	21
7.1.2	Hovedstudie nummer 2	24
7.1.3	Hovedstudie nummer 3	28
7.1.4	Hovedstudie nummer 4	31
7.1.5	Hovedstudie nummer 5	35
7.2	Behandling og dyrevelferd	39
7.2.1	Vanlige FeLV-relaterte lidelser og behandlingsalternativer	39
7.2.2	Pleie og hold av FeLV-viremiske pasienter	41
7.2.3	Definering av begrepet dyrevelferd.....	42
7.2.4	Positive og negative velferdsindikatorer	43
8	Diskusjon.....	45
8.1	Vaksinasjonsstudier	46
8.1.1	Alderen på studieenheter	46

8.1.2	Utvalgsstørrelse	48
8.1.3	Konfidensintervall	50
8.1.4	Virusstamme, volum og administrasjon	51
8.1.5	Forskjell i immunrespons knyttet til ulike vaksiner	54
8.1.6	Varighet av effekten til vaksiner	55
8.1.7	Betydningen av adjuvans	55
8.1.8	<i>Feline injection site sarcoma</i>	56
8.1.9	Metylprednisolonacetat	58
8.1.10	Koinfeksjoner	60
8.1.11	Klinisk relevans av ELISA og PCR	63
8.1.12	Bruk av ELISA og PCR i studiene	64
8.1.13	Definering av persistent antigenemi	65
8.1.14	Varighet av forsøkene	66
8.2	Behandling og dyrevelferd	67
8.2.1	Dyrevelferdsmessige aspekter ved behandling	67
8.2.2	Problematikk knyttet til bruk av cytostatika	68
8.2.3	Utfordringer relatert til kattens livsstil	69
8.2.4	Lovverket	71
8.2.5	Fremgangsmåter og verktøy i vurdering av dyrevelferd	72
8.2.6	Smertescoring	73
8.2.7	De fem velferdssetningene	74
9	Konklusjon	76
10	Takk til bidragsyttere	78
11	Summary	78
12	Referanser	80
13	Vedlegg	85

2 SAMMENDRAG

- Tittel:* Forebygging av sykdom knyttet til felint leukemivirus og pleie av den viremiske pasienten - med fokus på vaksiner og dyrevelferd
- Forfattere:* Julie Bunes Granås, Camilla Krogstad Hasselgård og Charlotte Sigrud Marie Lydersen
- Veileder:* Mette Myrmel, Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi

I denne litteraturstudien har vi undersøkt effekten av tilgjengelige vaksiner mot FeLV, og samtidig drøftet validiteten av de foreliggende resultatene. Det er store forskjeller i design av studiene, noe som gir varierende resultater for samme vaksine og samtidig gjør sammenligning av dem krevende. Av studiene vi har valgt å inkludere gjør vaksinen Nobivac® feline 2-FeLV det gjennomgående godt. Vaksinen gir tilstrekkelig beskyttelse mot persistent antigenemi i tre av tre hovedstudier hvor denne har blitt testet. Denne vaksinen er per dags dato ikke tilgjengelig på det norske markedet, og bør på sikt vurderes å bli godkjent til bruk i Norge.

Dersom katten allerede har utviklet persistent antigenemi, vil fokuset flyttes til palliativ og symptomatisk behandling. Katter med persistent antigenemi vil være i en viremisk tilstand, og vil derfor på sikt utvikle FeLV-relaterte sykdommer. Lymfom og sekundære infeksjoner er blant de mest vanlige og her finnes det en rekke medikamenter og tiltak som kan bedre livskvaliteten i denne perioden. Eutanasi er et alternativ og ved hjelp av utarbeidet lovverk, retningslinjer og kjennskap til kattens kroppsspråk vil denne avgjørelsen kunne tas på et bedre kunnskapsgrunnlag. Her må livskvantitet balanseres mot god livskvalitet gjennom en åpen dialog med dyrets eier og andre kollegaer.

3 DEFINISJONER

Tabell 1: Terminologi og forkortelser

Adjuvans	En komponent i en vaksine som øker og modifierer immunresponsen hos verten.
Anemi	For få erythrocytter og for lite sirkulerende hemoglobin.
Antigen	Er et molekyl som har evnen til å igangsette en immunrespons. Opptrer som en del av overflatestrukturen til celler og mikrober eller fritt sirkulerende.
Antigenemi	Tilstedeværelse av sirkulerende antigener i blodet, kan være persistent eller forbigående.
Antistoff	Kalles også immunglobuliner. Proteiner som gjenkjenner og nøytraliserer fremmede substanser, for eksempel antigener.
Eksogene retrovirus	Retrovirus som kommer utenfra verten og må trenge gjennom hud eller slimhinner for å skape infeksjon, disse smitter ved en form for horisontal smitte. Et eksempel er subtypen av FeLV, kalt FeLV-A.
Endogene retrovirus	Retrovirus som er tilstede i verten fra før. Endogene retrovirus finnes både hos dyr som har gjennomgått en infeksjon med retroviruset, men nedarves også vertikalt via kjønncellene.
enFeLV	Deler av arvestoffet til FeLV som blir en del av vertens genom. Overføres blant annet endogent til avkom. Er ikke det samme som proviralt DNA. Er aldri virulent alene, men kan gi infeksjon i kombinasjon med FeLV-A.
Genom	Er den totale mengden DNA i et individ.
Hematopoese	Prosessen hvor blodets celler dannes.
Immunsuppresjon	Svekking av immunforsvarets reaksjon eller funksjon.
Inaktivert vaksine	Vaksine som består inaktivert smittestoff, enten hele viruskomponenter eller deler av dette. Ofte tilsatt adjuvans.

Letalitet	Når studieenheter dør av den sykdommen man ønsker å si noe om.
Leukemi	Annet navn for blodkreft, gir en ukontrollert produksjon av umodne leukocytter og hemmer samtidig produksjon av normale blodlegemer i beinmargen.
p27	Viruskapsidprotein som kan påvises ved bruk av virologiske tester. p27 er en bestanddel av FeLV, derfor kan det brukes som indikator på tilstedeværelse av viruset.
Patogen	Sykdomsfremkallende mikroorganisme.
Patogenese	Hvordan en sykdom oppstår og utvikles.
Persistent viremi	Kronisk tilstedeværelse av viruset i sin helhet i blodet, kalles også progressiv infeksjon. Persistent viremi korrelerer oftest med persistent antigenemi.
Prevalens	Andelen individer som har en gitt tilstand eller sykdom innenfor en populasjon på et bestemt tidspunkt.
Proviral DNA	Er resultatet av revers transkripsjon av RNA. Proviral DNA er den bestanddelen som kan integreres i vertens eget genom.
Reaktivering av retrovirus	Prosessen når en latent virusinfeksjon med integrert proviral DNA gjenopptar aktiv virusreplikasjon.
Rekombinant DNA-teknikk	Er prosessen hvor en DNA-tråd blir kombinert på en ny måte slik at produktet er et annet. Kan gjøres med en, to eller flere gensekvenser enten naturlig eller under laboratorieforhold.
Rekombinant vaksine	En suspensjon av svekkede eller døde mikroorganismer som er utviklet ved hjelp av rekombinant DNA-teknikk.
Sensitivitet	Testens evne til å korrekt klassifisere syke individer.
Serokonversjon	Perioden etter at individet har blitt infisert og antistoffproduksjonen har startet, men antistoffene ikke nødvendigvis er detekterbare i blodet ved testing.
Seropositiv	Individet har antistoffer i blodet mot det man tester for, kan tyde på pågående infeksjon eller gjennomgått infeksjon.
Spesifisitet	Testens evne til å korrekt klassifisere friske individer.

Vaksine	Svekkede eller døde mikroorganismer som tilføres en vert for å simulere en naturlig infeksjon. Dette er en form for aktiv immunisering i og med at immunsystemet selv må produsere antistoffer. Brukes som profylaktisk behandling.
Viralt RNA	Retrovirusets eget genom før videre replikasjon.
Virulens	Virusets evne til å fremkalle sykdom.

4 INNLEDNING

4.1 RETROVIRUS

Retrovirus tilhører familien *Retroviridae* og er en gruppe med RNA-virus. De skiller seg fra andre virus ved at de har reversert transkripsjon av genomet når viruset inntar celler hos vertedyret, ved hjelp av enzymet revers transkriptase. Virusene inneholder to kopier av enkelttrådet RNA og tre hovedtyper gener, hvorav den ene koder for dannelsen av kjerneproteinene til viruset (*gag*), den andre koder for enzymene som styrer replikasjon av viruset (*pol*) og den tredje for dannelsen av overflateproteinene til virusets kappe (*env*) (1).

Når viruset gjenkjenner reseptorene på overflaten av en mottagelig celle, inntar viralt RNA cellens cytoplasma. Deretter igangsettes transkripsjon av RNA til DNA. Etter denne prosessen er fullført navngis det proviralt DNA. Proviral DNA integreres i vertscellens genom på spesifikke lokus (2), og endrer dermed genmaterialet til cellen (3). Integrering av proviral DNA kjennetegner alle retrovirus, og man ser det også humant hvor 8% av genomet består av endogent retrovirus (4 s. 57). Retrovirus kan ligge latent i verten over lengre tid og induserer ikke alltid sykdom (5). Det er i tilfellene hvor proviral DNA er integrert i vertens genom og starter produksjon av virusets egne proteiner at verten vil kunne bli klinisk påkjent. Det forekommer stor genetisk variasjon hos retrovirus, grunnet mangelen på replikasjonsenzymene som kan korrekturlese basenes rekkefølge under replikasjonen (6).

4.2 FELINT LEUKEMIVIRUS

Felint leukemivirus (FeLV) er utbredt over hele verden og kan ramme både tamkatter og villkatter (7, 8). FeLV er et gammaretrovirus under subfamilien γ -*Retrovirus*. Det finnes fire subtyper av FeLV (3, 6, 9), disse er presentert i Tabell 2.

Tabell 2: Beskrivelse av de ulike subtypene av FeLV.

FeLV-A	Er alltid primært tilstedeværende og smitter horisontalt mellom katter. Fører vanligvis til utvikling av lymfom. FeLV-vaksiner som er utviklet for å beskytte mot FeLV-A regnes som beskyttende for alle subtypene (9).
FeLV-B	Utvikles i 50% av sykdomstilfellene ved en rekombinasjon mellom FeLV-A og en FeLV. Assosiert med utvikling av lymfom og økt evne til å forårsake skade på nervevev (6, 9).
FeLV-C	Oppstår ved mutasjoner i overflateproteinene på viruskappen til FeLV-A (3). Assosiert med utvikling av anemi (9).
FeLV-T	Er den minst forekommende subtypen av FeLV-A og defineres av evnen til å spesifikt gjenkjenne og innta T-lymfocytter (6).

Det som skiller FeLV fra enkelte andre retrovirus, eksempelvis felint immunsviktvirus (FIV), er at FIV har gener som koder for tilleggsproteiner. Disse muliggjør infeksjon av et bredere spekter celletyper. I mangel på tilleggsproteiner har FeLV kun muligheten til å trenge inn i spesifikke typer celler, som lymfocytter og makrofager (6).

4.3 SMITTEOVERFØRING

FeLV har høy virulens og regnes både som et eksogent og endogent retrovirus, avhengig av subtype. Hovedsmitteveien er direkte kontakt mellom katter via saliva og neseflod (3).

Tidligere forsøk viser også en tendens til smittestoff i faeces (7). Ute i naturen smittes katter oftest gjennom dype bitt eller paring (10 s. 213). I husholdninger med flere katter er det mest vanlig at agenset overføres via gjensidig vasking, samt felles matskåler og dokasser (6).

Viruset kan smitte vertikalt fra mor til avkom via placenta, men også via morsmelk. Når kattermor får et kull, vil kattungene oftest dø hvis mor er viremisk før fødsel. Latente infeksjoner hos mor vil som regel ikke gi virusinfeksjon hos alle kattungene, men enkelte kattunger kan være viremiske etter fødsel (3).

FeLV er svært ustabil utenfor en vert, hovedsakelig på grunn av konstruksjonen av lipidkappen. Viruset kan inaktiveres lett ved hjelp av desinfeksjonsmidler, såpe, varme eller tørke (1, 3, 6). Likevel vil viruset beholde sin infeksiositet hvis det holdes i fuktighet, for eksempel i faeces eller blod i normal romtemperatur (10 s. 214). Det kan også smitte iatrogen via kontaminerte nåler, kirurgiske instrumenter eller ved blodtransfusjon (3).

4.4 PATOGENESE

FeLV-infeksjonen starter som regel i *oropharynx*. Her manifesterer viruset seg i tonsillene og videre replikasjon foregår i all hovedsak i lymfocytene og makrofagene. Virus sprer seg systemisk via drenerende lymfeknuter og det hematopoetiske systemet. Når beinmargscellene er infisert tar det noen få uker før det defineres som en viremisk tilstand, og i dette tilfellet en systemisk infeksjon (3). Leukemiviruset vil i stor grad befinne seg på lokasjoner hvor det

finnes store kvanta lymfoid-, myeloid- og epitelvev, der det foregår hyppig deling av cellene.

Av denne grunn utvikles infeksjonen oftest i disse lokasjonene (6).

Infeksjonsprogresjonen til FeLV er kronisk av natur, og kan arte seg på ulike måter (3). Det har derfor blitt konstruert fire forskjellige modeller for infeksjonsstadier (1, 11).

Infeksjonsstadiene er presentert i Tabell 3.

Tabell 3: Beskrivelse av de fire ulike infeksjonsstadiene.

Abortiv/ mislykket infeksjon	Etter infeksjon begynner viruset å replikere i lymfoid vev, men kattens immunrespons er god nok til å forhindre videre replikasjon. Katten blir aldri viremisk (1, 11).
Regressiv infeksjon/ latent infeksjon/ forbigående viremi	Etter infeksjon spres viruset systemisk via infiserte celler og katten er viremisk. Viremien varer i en kort periode før den avsluttes. Deretter blir det ikke produsert virus aktivt, men proviralt DNA finnes fortsatt i vertscellene. Det foreligger så en latent infeksjon som kan reaktiveres. Katten kan leve i mange år uten symptomer (1, 11).
Progressiv infeksjon/ persistent viremi	Infeksjonen stoppes ikke tidlig slik som i de to forrige fasene. Virusreplikasjonen er omfattende og infiserer lymfoid vev, beinmarg og epitelvev. Katten forblir persistent viremisk og dermed kronisk smittsom. De fleste utvikler FeLV-relaterte sykdommer og dør innen tre år etter infeksjon (1, 11).
Fokal infeksjon/ atypisk infeksjon	Har vært rapportert i opptil 10 % av eksperimentelt infiserte katter, men kan også observeres ved naturlig infeksjon. Karakteriseres ved persistent atypisk lokal virusreplikasjon, f.eks. i melkekjertler, blære og øyne (1, 11).

Når katten først har integrert proviralt DNA blir den aldri fri for viruset. En katt som har hatt forbigående viremi, vil fortsatt ha en latent infeksjon. Proviralt DNA kan gjennomgå en reaktivering hvis verten blir utsatt for immunsuppresjon, kronisk stress og/eller medikamentindusert svekking av immunsystemet. Dette skjer likevel sjeldent. Ofte har katter med forbigående viremi, og dermed livslang latens, samme forventede levetid som katter som aldri har hatt infeksjonen (6). Alderen til katten på tidspunktet for eksponering av viruset er den mest avgjørende faktoren for det kliniske utfallet. Jo eldre katten er, desto bedre aldersrelatert immunitet har den såfremt helsen ellers er god. Andre faktorer som spiller inn er eksponeringsintervall, virusdose og annen sykdom (12).

4.5 SYMPTOMER

FeLV kan gi svært alvorlige kliniske symptomer, og persistent viremi er assosiert med kortere levetid. I startfasen av en infeksjon kan man se mer diffuse symptomer som slapphet, feber, vekttap, diaré, forstørrede lymfeknuter og røde øyne (13). Etter hvert som infeksjonen utvikler seg forekommer ofte mer alvorlige symptomer som tumorer, hematologiske forandringer og sekundære sykdommer (8, 14), som følge av immunsuppresjon og leukemi. Typiske sekundære infeksjoner med bakterier er blant annet forårsaket av *Mycoplasma haemofelis*, *Salmonella sp.* og/eller *Cryptococcus sp.* Underliggende *Toxoplasma gondii* kan bryte ut i klinisk sykdom (3).

4.6 DIFFERENSIALDIAGNOSER

Siden symptomene på FeLV i startfasen er relativt diffuse, og grunnet den lave prevalensen av FeLV, er det ikke alltid denne sykdommen mistenkes i første omgang. Ofte vil man ikke teste spesifikt for FeLV før man har utelukket hyppigere forekommende diagnoser. FeLV-

relaterte sykdommer som eksempelvis anemi, lymfom og gastroenteritter kan oppstå primært uten at FeLV ligger til grunn.

En spesifikk sykdom som FeLV kan forveksles med er FIV. FIV er også et retrovirus og er antagelig mer forekommende i Norge enn FeLV (15). Det er ikke mulig å skille virusene fra hverandre klinisk fordi de deler mange likhetstrekk. Diagnostiske tester er derfor nødvendige (1).

4.7 BAKGRUNN FOR DIAGNOSTIKK

Det er enkelte katter man anbefaler at bør testes for FeLV med hensyn på miljøet de lever i. Det kan være indisert å teste for FeLV hvis katten viser symptomer som kan gi mistanke om FIV eller FeLV, eller om den har vært eksponert for et miljø med høy prevalens. Det samme gjelder katter som bor i husholdning med flere katter der en eller flere er smittet med FeLV (10 s. 210-211). Om man har tenkt å vaksinere katten mot FeLV bør testing foretas i forkant. Dette fordi vaksinen ikke gir noen terapeutisk effekt mot viruset hvis katten allerede er smittet (16).

Det finnes ulike testmetoder for å påvise FeLV (6). Noen tester er kommersielt tilgjengelige og kan utføres i klinikk, eksempelvis *IDEXX® SNAP FIV/FeLV Combo Test* (17). De fleste metodene er mer avanserte og krever et laboratorium for utførelse. De fleste testmetodene benytter blod som testsubstans, men enkelte tester kan benytte beinmargsvev og saliva (18). Det finnes ulike komponenter å teste for, for eksempel p27 antigen, helt virus, integrert proviralt DNA eller viralt RNA (6). Eksempler på metoder som tester for disse komponentene er listet opp under.

- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)

Tester for fritt p27 antigen i plasma eller serum (3). Prøvemateriale tilsettes til en løsning med spesifikke antistoffer som har muligheten til å danne en binding med p27 antigen. Deretter tilsettes et fargestoff som kan danne et fargekompleks med p27 antigen og tilsatt antistoff. Produktet går gjennom en renseprosess, hvor prøver som er positive for p27 antigen forblir fargede (19 s. 124-126). ELISA for p27 antigen har høy sensitivitet og spesifisitet (3).

- IDEXX FIV/FeLV SNAP-test

Dette er en kommersielt tilgjengelig test. Den tester for både FIV og FELV ved bruk av serum, plasma eller EDTA-blod. Testen undersøker om det finnes p27 antigen fra FELV i testsubstansen. Testmetoden har en sensitivitet på 98,6% og en spesifisitet på 98,2% (20). Dette er en form for ELISA (21).

- PCR (polymerase chain reaction)

En enzymatisk analyse der man kan kopiere opp et ønsket DNA-fragment fra en kompleks DNA-pol. Det er hovedsakelig to typer PCR-tester man tar i bruk for påvisning av FeLV, disse er *real-time* PCR og *real-time* revers transkriptase PCR. *Real-time* PCR lager milliarder av kopier av DNA, som muliggjør identifisering av ønsket genskvens. Ved bruk av *real-time* revers transkriptase PCR er hensikten å teste for viralt RNA (18, 19 s. 141). I forbindelse med diagnostisering av retrovirale sykdommer er det nyttig fordi det detekterer små mengder proviralt DNA og viralt RNA (18).

- Virusisolering

Denne metoden kartlegger tilstedeværelse av viruset i sin helhet, positive resultater ved bruk av denne testen indikerer derfor viremi. Ulempen ved bruk av virusisolasjon

er at blodkultur må dyrkes over lengre tid, og få laboratorier tilbyr dette. Brukes som gullstandard (6, 21).

- Immunokromatografi

Tester for p27 antigen. Dersom serumet inneholder antigener fra et virus vil det forekomme en reaksjon i form av ulike farger på kassetten (22). Testen har vist seg å ha varierende spesifisitet og sensitivitet i tillegg til en lav positiv prediktiv verdi (6).

- Immunofluorescent assay

Kan brukes for å finne ut om katten er i en viremisk tilstand. Det lages et blodutstryk og man observerer om det er komponenter av virusets kjerneproteiner tilstede i granulocytter, lymfocytter og trombocytter. Testen har lav sensitivitet (3).

Det er alltid anbefalt å gjenta testing hvis den foregående testen er positiv, i tilfelle det skulle forekomme et falskt-positivt resultat. Dette gjøres noen uker etter den initiale testen (10 s. 210-211). I områder med lav prevalens er det lavere positiv prediktiv verdi, og omvendt i områder med høyere prevalens (6, 23). Dette betyr at i områder med lav prevalens vil sannsynligheten for at en positiv prøve virkelig er positiv være mindre.

4.8 FOREKOMST AV FELV

Prevalensen av FeLV har gått betraktelig ned de siste årene grunnet tilgjengelige vaksiner og avlivningsregimer (3, 10 s. 210-211). Prevalens er lokale fenomen og det er derfor ofte mange katter i et begrenset område som er smittet (10 s. 210-211). Prevalensen av FeLV varierer fra land til land og mellom ulike kattehold. Det er vanskelig å fastsette prevalensen av FeLV på grunn av mangel på register over diagnostiserte katter, og at de kattene som blir testet ofte er

klinisk syke eller testes på bakgrunn av mistanke. Dette gjør at prevalensstudier i veterinærmedisin ofte har lav ekstern validitet overfor referansepopulasjonen.

Den forrige prevalensstudien i Norge ble utført i 1992. Der testet de 224 katter for p27 antigen med ELISA. I den ene gruppen var kattene klinisk friske, mens i den andre var de syke av ukjente årsaker. Symptomene vekket ikke nødvendigvis mistanke om FeLV. Av alle kattene som ble testet var 1,8% positive for p27 antigen. Dette ga et visst bilde på prevalensen i Norge, men på det tidspunktet var det ingen tilgjengelige vaksiner mot FeLV på markedet (15). Det er det derimot i dag, og av denne grunn kan man anta at prevalensen er enda lavere i Norge per dags dato enn den var i 1992. I en annen studie utført i Nord-Amerika som ble publisert i 2006 ble den periodiske prevalensen kartlagt over en periode på fire måneder. Her testet de til sammen 18038 katter med forskjellig opphav for FeLV p27 antigen. Totalt var 2,3% positive for FeLV p27 antigen med ELISA (24). Dette indikerer at prevalensen i Nord-Amerika var lav, men likevel ikke lavere enn prevalensen i Norge 14 år tidligere. Det er tenkelig at prevalensen har gått ned i disse områdene siden den tid.

4.9 TILGJENGELIGE VAKSINER I NORGE

Per april 2019 finnes det tre godkjente vaksiner mot FeLV i Norge (25). Disse tre er:

- Purevax® FeLV (Merial)
-Levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine. Uttrykker *env*- og *gag*-gener av FeLV-A (26).
- Purevax® RCP FeLV (Merial)
-FeLV-komponenten er levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine.
Uttrykker *env*- og *gag*-gener av FeLV-A (27).

- Purevax® RCPCh FeLV (Merial)

-FeLV-komponenten er levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine.

Uttrykker *env*- og *gag*-gener av FeLV-A (28).

5 FORMÅL OG AKTUALITET

Det finnes ulike symptomatiske behandlingsregimer som kan gi klinisk bedring for katter med FeLV, men det er foreløpig ingen behandling som har bevist effekt for å kurere den viremiske pasienten. Dette gjør at det er spesielt interessant og relevant å samle eksisterende data om vaksinasjon og dyrevelferden relatert til behandling. Vi ønsker å reflektere rundt dyrepleierens rolle omkring disse omstendighetene og drøfte om de foreliggende vaksinene har en tilstrekkelig god effekt. Som dyrepleier er det vesentlig å kunne gi råd om profylaktisk behandling og hold av katt til eier.

Formålet med denne litteraturstudien er å undersøke hvorvidt vaksiner mot felint leukemivirus har en effekt, samt hvordan man i størst mulig grad kan ivareta den viremiske kattens velferd.

6 MATERIALE OG METODER

Denne oppgaven er en litteraturstudie innen evidensbasert veterinærmedisin, hvor vi har studert eksisterende litteratur innenfor vårt fagområde. Tiltent målgruppe for denne studien er dyrehelsepersonell, virologer, immunologer og andre med ønske om å forstå immunologi og dyrevelferd mer inngående. I vår oppgave har vi fokusert på ulike aspekter av sykdom knyttet til virusinfeksjonen FeLV. Det har derfor blitt foretatt to separate litteratursøk for å finne materiale til de ulike delene av oppgaven. For generell informasjon om viruset, vaksinasjon og behandling har vi brukt søkeord som «cat», «feline», «kitten», «FeLV», «feline leukemia», «feline leukemia virus», «vaccine», «immunization», «inoculation», «placebo», «no intervention», «immunity» og «viremia», i ulike kombinasjoner. I den andre delen av oppgaven, som omhandler etikk og dyrevelferd, har vi brukt ord som «animal», «cat», «feline», «ethics», «treatment» og «clinical treatment» i ulike kombinasjoner. I tillegg har vi tatt i bruk noe litteratur som har kommet opp som relevante forslag basert på artiklene vi fant frem til med de nevnte søkeordene. Databaser vi har brukt er blant annet PubMed, Oria, CAB Abstracts, Google Scholar og Mattilsynet. Litteratursøket har hovedsakelig blitt gjennomført i perioden september 2018 til februar 2019.

Vi har ønsket å sikre god kvalitet på artiklene ved å ha fagfelleevaluering som et inklusjonskriterium. Andre kriterier vi har hatt er at materialet skal være publisert etter år 2000, med unntak av en prevalensstudie fra Norge som er publisert i 1992. Vi valgte å inkludere denne til tross for publikasjonsdato, da det er den nyeste prevalensstudien i Norge. Ideelt sett ønsket vi å ha en hovedvekt av studier og litteratur fra Norge for best ekstern validitet, men det lot seg ikke gjøre da det er så lite norsk materiale på fagområdet. Vi inkluderte derfor studier gjort i europeiske land og USA. Vi har brukt engelskspråklig og

norsk litteratur. Videre har vi brukt hovedsakelig klinisk kontrollerte studier, laboratorieforsøk og litteraturstudier, grunnet den høye graden av anerkjennelse innen evidensbasert veterinærmedisin (29). Vi har også tatt i bruk relevante fagbøker, norsk lovverk og nettsider fra organisasjoner som *World Small Animal Veterinary Association (WSAVA)* og *American Association of Feline Practitioners (AAFP)*.

Vi har valgt å avgrense diskusjonen til ikke å inkludere virusnøytraliserende antistoffer og deres effekt på beskyttelse mot persistent antigenemi. Dette grunnet at vi observerte lite korrelasjon i resultatene, og det kreves mer forskning på antistoffutvikling i forbindelse med FeLV-vaksinering før det er hensiktsmessig å diskutere. Resultatene fra studiene hvor dette har blitt testet er likevel presentert, slik at resultatene foreligger ved interesse. I tillegg har vi valgt å ikke inkludere informasjon om hvordan vaksiner utvikles, i og med at dette vil falle utenfor vår studie.

7 RESULTATER

Her vil det presenteres fem vaksinasjonsstudier vi har valgt som hovedgrunnlag for videre sammenligning. Studiene ble valgt ut på grunnlag av store forskjeller i resultat og studiedesign, og er i den grad representative for både eldre og mer moderne måter å gjennomføre vaksinasjonsstudier på. Hovedvekten av resultatene består av hvordan studiene ble gjennomført, som presenteres i Figur 1-5. Konkrete verdier med hensyn på infeksjonsstatus blir også presentert visuelt. Ønsket med dette er å gi et bedre grunnlag for videre sammenligning, trass store forskjeller mellom studiene. Det er varierende hvor lenge det er siden studiene ble gjennomført og av denne grunn har enkelte vaksiner endret produktnavn. Purevax® FeLV ble tidligere kalt Eurifel® (30), i tillegg ble Nobivac® feline 2-FeLV tidligere kalt Fevaxyn® FeLV (31). Produktnavnene har blitt endret, men de immunologiske komponentene er de samme. Dette vil presiseres i tabellteksten, men ikke ettertrykkelig i all fritekst.

Dyrevelferden hos pasienter som allerede har utviklet FeLV-relaterte sykdommer vil også presenteres i denne delen. Fokuset vil være knyttet til mulige behandlingsregimer, lovverk og retningslinjer samt velferdsindikatorer som er viktige for videre utsikter til pasienten.

7.1 VAKSINASJONSSTUDIER

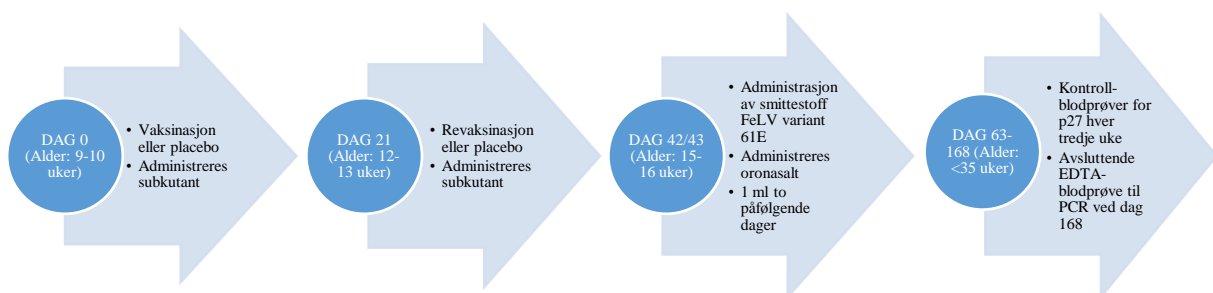
7.1.1 Hovedstudie nummer 1

«Efficacy of a nonadjuvanted recombinant FeLV vaccine and two inactivated FeLV vaccines when subject to consistent virulent FeLV challenge conditions», 2017 (11).

Formål og studiedesign

Studien er en dobbeltblindet, randomisert kontrollert klinisk studie. Formålet med studien var å sammenligne effekten av tre ulike FeLV-vaksiner under laboratorieforhold som skal simulere naturlig infeksjon. Vaksinene som ble sammenlignet var Purevax® FeLV, Versifel® FeLV og Nobivac® feline 2-FeLV. Kontrollgruppen mottok fysiologisk saltvann som placebo (11). Av nevnte er kun Purevax FeLV tilgjengelig og godkjent for bruk i Norge (26). Purevax FeLV er en levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine uten adjuvans. Versifel FeLV og Nobivac feline 2-FeLV er begge inaktiverede helt-virus vaksiner med adjuvans.

80 studieenheter ble valgt ut til studien, og alle var mellom 9-10 uker. Kattene ble tilfeldig fordelt med et likt antall i hver av de fire gruppene (n=20). Kjønn ble antatt å være en konfunderende faktor, dermed ble det systematisk fordelt likt antall hunner og hanner i hver gruppe. Dette ga dermed en stratifisert randomisering. Alle kattene testet negativt for p27 antigen før vaksiner og før eksponering. PCR for proviralt DNA eller viralt RNA ble ikke gjennomført før studiestart. Tre uker etter revaksiner ble smittestoffet FeLV-A/61E administrert oronasalt. Med et 95% konfidensnivå ble $p < 0.05$ vurdert til å være statistisk signifikant med hensyn på forskjell i effekt mellom vaksinene (11).



Figur 1: Gjennomførelse av forsøkets hovedintervensjoner presentert visuelt. Dag 0 er start av intervensjon. Alder på studieenheter og type intervensjon er presentert ved gitte tidspunkt på tidslinjen.

Prøvetaking og resultater

Persistent viremiske pasienter vil oftest ha persistent antigenemi, som vil si persisterende høye konsentrasjoner av p27 antigen i blodet (1). Persistent antigenemi ble vurdert til å være minst tre positive påfølgende prøver for p27 antigen, eller fem positive prøver med varierende mellomrom. Persistent antigenemi ble vurdert til å være en binær variabel, enten persistent antigenemisk eller ikke-persistent antigenemisk. Studienehetene ble testet hver tredje uke for persistent antigenemi ved undersøkelse av serum for p27 antigen. EDTA-blodprøver ble hentet ut til *real-time* PCR for å teste for proviralt DNA siste dag i studieforløpet (11). Resultater fra studien er presentert systematisk i Tabell 4.

Tabell 4: Tabellen er en oversikt over resultatene i denne studien. Antigenemi er presentert som en binær variabel, selv om konsentrasjoner kan variere.

	Gruppe 1 (Purevax® FeLV)	Gruppe 2 (Nobivac® feline 2-FeLV)	Gruppe 3 (Versifel® FeLV)	Gruppe 4 (Placebo)
Komponent administrert	Levende rekombinant canarypox virus-vektor	Inaktivert helt-virus	Inaktivert helt-virus	Fysiologisk saltvann
Adjuvans	-	+	+	Ikke aktuelt
Ikke-persistent antigenemi	19/20 (95%)	19/20 (95%)	17/20 (85%)	5/20 (25%)
Persistent antigenemi	1/20 (5%)	1/20 (5%)	3/20 (15%)	15/20 (75%)
Detekterbart proviralt DNA	3/20 (15%)	1/20 (5%)	5/20 (25%)	15/20 (75%)
n= utvalgsstørrelse	n=20	n=20	n=20	n=20

Tolkning av resultater

I denne studien var det ingen statistisk signifikant forskjell mellom vaksinenes evne til å beskytte mot persistent antigenemi (p-verdier 0.8 - 1.0 gir $p > 0.05$). Alle de tre vaksinene hadde en statistisk signifikant bedre evne til å beskytte mot persistent antigenemi enn fysiologisk saltvann ($p < 0.05$).

Det var en assosiasjon mellom persistent antigenemi og konsentrasjon av proviralt DNA. Persistent antigenemiske katter hadde et korresponderende høyere nivå av proviralt DNA enn forbigående antigenemiske katter. Det ble vurdert at det var mindre enn 5% sannsynlighet for at dataene skyldes ren utvalgstilfeldighet ($p < 0.0001$), og at det statistisk sett kunne sies å være en sammenheng mellom persistent antigenemi og høye verdier av sirkulerende proviralt DNA. Som et resultat av dette ble det en god *overall agreement*, altså enighet mellom testene ELISA og PCR (11).

7.1.2 Hovedstudie nummer 2

«*Comparative Efficacy of Feline Leukemia Virus (FeLV) Inactivated Whole-Virus Vaccine and Canarypox Virus-Vectored Vaccine during Virulent FeLV Challenge and Immunosuppression*», 2015 (12).

Formål og studiedesign

Studien er en dobbeltblindet, randomisert kontrollert klinisk studie. Formålet med studien var å sammenligne effekten av vaksinene Nobivac® feline 2-FeLV og Purevax® FeLV etter eksponering for FeLV. Kontrollgruppen mottok fysiologisk saltvann som placebo. Nobivac feline 2-FeLV er en inaktivert helt-virus vaksine med adjuvans. Purevax FeLV er en levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine uten adjuvans.

Studieutvalget var på 32 studieenheter som ble tilfeldig fordelt på tre grupper. Gruppe A mottok Nobivac feline 2-FeLV-vaksinen (n=11). Gruppe B mottok Purevax FeLV-vaksinen (n=10). Gruppe C fungerte som en kontrollgruppe og mottok fysiologisk saltvann (n=11).

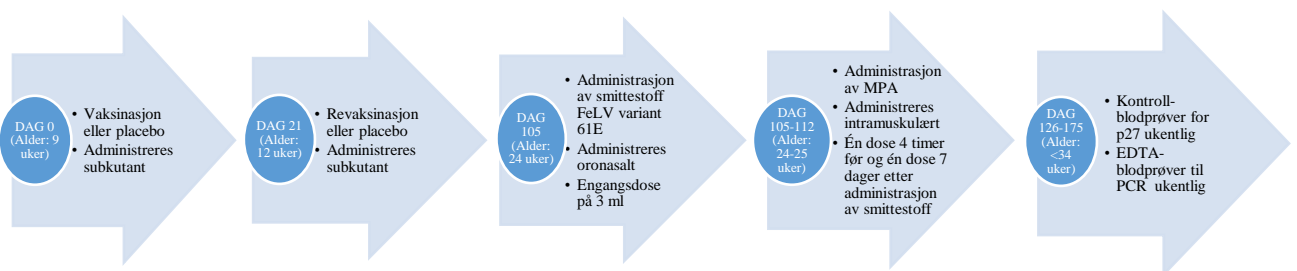
Alle kattene var ni uker ved første vaksinerings og ble revaksinert tre uker senere.

Studieenheterne testet negativt for p27 antigen med ELISA-testing frem til eksponering for viruset. Alle studieenheterne testet negativt for proviralt DNA med *real-time* PCR før

eksponering for smittestoffet. Tre måneder etter revaksinerings/administrasjon av saltvann ble alle studieenheter eksponert for smittestoffet FeLV variant 61E oronasalt. Fire timer før og syv dager etter eksponering for smittestoffet fikk studieenheterne injisert

metylprednisolonacetat (MPA) intramuskulært. Smittestoffets virulens ble testet i forkant av administrasjon.

Insidensen av persistent antigenemi ble sammenlignet mellom gruppe A, B og C ved bruk av Fishers eksakte test, hvor $p < 0.05$ ble definert som en signifikant forskjell i insidens. Likt ble $p < 0.05$ ansett som statistisk signifikant med hensyn på forskjellen mellom titer for viralt RNA og proviralt DNA med PCR mellom gruppene (12).



Figur 2: Gjennomførelse av forsøkets hovedintervensjoner presentert visuelt. Dag 0 er start av intervensjon. Alder på studieenheterne og type intervensjon er presentert ved gitte tidspunkt på tidslinjen.

Prøvetaking og resultater

Persistent antigenemi ble vurdert til å være minst tre positive påfølgende prøver for p27 antigen, eller fem positive prøver med varierende mellomrom. Studieenheter ble testet ukentlig fra uke 3-10 etter eksponering for persistent antigenemi med ELISA for p27 antigen. EDTA-blodprøver ble hentet ut til *real-time* PCR for å teste for proviralt DNA og viralt RNA ukentlig fra 3-9 uker etter eksponering for smittestoff. I tillegg ble serum hentet ut og undersøkt for antistoffproduksjon med ELISA etter vaksinerings og før eksponering.

Tre katter ble avlivet under eksponeringsfasen fordi de fikk kraftige bivirkninger av metylprednisolonacetat-administrasjonen. Én katt ble avlivet etter komplikasjoner under anestesen ved blodprøvetaking. Hoveddelen av kattene som falt fra underveis i studien tilhørte Gruppe B som i utgangspunktet hadde én studieenhet mindre (12). Resultater fra studien er presentert systematisk i Tabell 5.

Tabell 5: Tabellen er en oversikt over resultatene i denne studien. Antigenemi er presentert som en binær variabel, selv om konsentrasjoner kan variere.

*Én prøve ble forkastet grunnet for lite prøvevolum.

**Frafallet er ikke medregnet i den totale utvalgsstørrelsen per gruppe.

	Gruppe A (Nobivac® feline 2-FeLV)	Gruppe B (Purevax® FeLV)	Gruppe C (Placebo)
Komponent administrert	Inaktivert helt-virus	Levende rekombinant canarypox virus- vektor	Fysiologisk saltvann
Adjuvans	+	-	Ikke aktuelt

Produksjon av antistoffer (VNA) mot FeLV etter vaksinerings/placebo	10/11 (91%) *1 ble ikke testet	0/10 (0%)	0/11 (0%)
Ikke-persistent antigenemi	11/11 (100%)	5/10 (50%)	1/11 (9%)
Persistent antigenemi	0/11 (0%)	5/10 (50%)	10/11 (91%)
Detekterbart proviralt DNA og viralt RNA	1/11 (9%)	6/10 (60%)	9/11 (82%)
**Frafall grunnet mortalitet	0/10	3/10 -Avlivet 8 uker etter eksponering	1/11 -Avlivet 7 uker etter eksponering
n= utvalgsstørrelse	n=11	n=10	n=11

Tolkning av resultater

Først ble alle gruppene testet for antistoffer mot FeLV etter vaksinerings. I Gruppe A testet en høy andel (91%) positivt for antistoffer mot FeLV etter vaksinerings, mens i Gruppe B og C testet ingen av studieenhetene positivt for antistoffer i serum. Forskjellen mellom antistoffproduksjon i Gruppe A sammenlignet med Gruppe B og C ble vurdert til å være statistisk signifikant med $p=0.0$. Dette viser en sterk assosiasjon mellom antistoffproduksjon og immunitet.

Nobivac feline 2-FeLV ble vurdert til å ha en statistisk signifikant bedre evne til å beskytte mot persistent antigenemi ($p<0.0001$ for placebogruppen, $p=0.0124$ for Purevax) enn saltvann i placebogruppen og Purevax FeLV. Purevax ga i dette forsøket ikke en signifikant bedre beskyttelse mot persistent antigenemi enn saltvann i placebogruppen ($p=0.0635$, altså $p>0.05$).

Testing for proviralt DNA og viralt RNA foregikk fra uke 3-9 etter eksponering.

Konsentrasjonen av proviralt DNA og viralt RNA var statistisk signifikant lavere hos katter vaksinert med Nobivac feline 2-FeLV enn hos kontrollgruppen og Purevax-vaksinerte (henholdsvis $p < 0.01$ og $p < 0.02$) (12).

7.1.3 Hovedstudie nummer 3

«*Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge*», 2014 (32).

Formål og studiedesign

Studien er en randomisert, kontrollert klinisk studie. Formålet med studien var å sammenligne effekten av Versifel® FeLV og Purevax® FeLV ved at kattunger ble utsatt for en høyvirulent virusstamme under laboratorieforhold. Kontrollgruppen mottok fysiologisk saltvann som placebo (32). Versifel FeLV er en inaktivert helt-virus vaksine med adjuvans, mens Purevax FeLV er en levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine uten adjuvans.

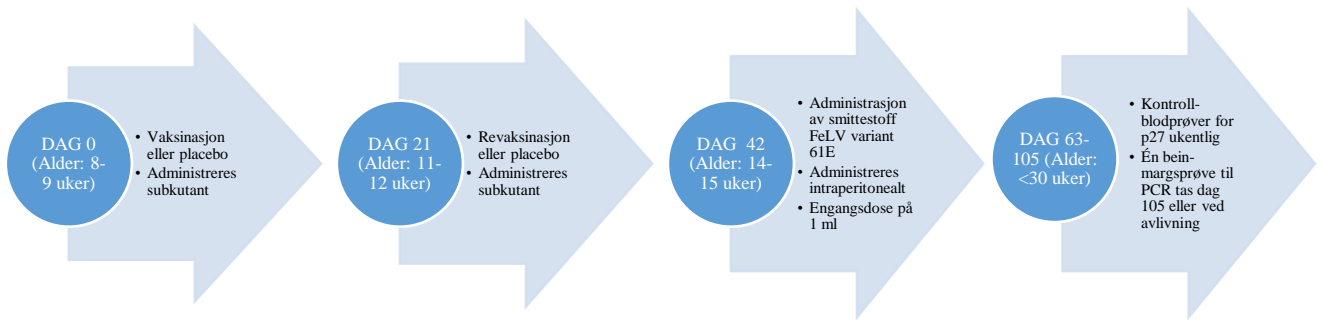
Studieutvalget besto av 50 katter ved 8-9 ukers alder. Studieenheterne ble tilfeldig fordelt på tre grupper, uten noen form for stratifisert randomisering. Gruppe 1 var kontrollgruppen og mottok saltvann (n=10). Gruppe 2 mottok Versifel FeLV-vaksinen (n=20). Gruppe 3 mottok Purevax FeLV-vaksinen (n=20). Alle kattene ble behandlet profylaktisk med antibiotika.

Kattene var mellom 8-9 uker ved første vaksinerings og ble revaksinert tre uker senere.

Studieenheterne testet negativt for p27 antigen med ELISA-testing frem til eksponering for viruset. Tre uker etter revaksinasjon ble alle studieenheter eksponert for smittestoffet. 1 ml FeLV variant 61E ble administrert intraperitonealt.

Statistisk signifikant forskjell i effekt mellom vaksinene ble vurdert til å ha en p-verdi <0.05 .

Det ble vurdert at det måtte være over 80% med utviklet persistent antigenemi i placebogruppen for at smittestoffet skulle ha tilstrekkelig høy virulens og at valg av studiedesign var vellykket (32).



Figur 3: Gjennomførelse av forsøkets hovedintervensjoner presentert visuelt. Dag 0 er start av intervensjon. Alder på studieenheter og type intervensjon er presentert ved gitte tidspunkt på tidslinjen.

Prøvetaking og resultater

Persistent antigenemi ble vurdert til å være minst tre positive påfølgende prøver for p27 antigen, eller fem positive prøver med varierende mellomrom. Serumprøver ble hentet ut ukentlig fra tre uker etter eksponering til studieslutt ved 15 uker. Serum ble testet for p27 antigen med ELISA fra *IDEXX PetCheck*-test. Beinmargsprøver til PCR ble hentet ut etter avlivning, under eller etter endt studium. Her ble det brukt *real-time* PCR for å kartlegge tilstedeværelse av proviralt DNA. Én studieenhet fra Gruppe 1 og én fra Gruppe 2 ble avlivet før studieslutt på grunn av symptomer på urelatert sykdom. Disse testet positivt for felint parvovirus (FPV) ved avlivning, selv om de før eksponering hadde testet negativt for FPV. Det ble senere påvist med PCR at den høyvirulente varianten FeLV-A under utviklingen var blitt kontaminert med FPV og at alle studieenheter testet positivt for antistoffer mot dette i løpet av studien (32). Resultatene fra studien er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Tabellen er en systematisk oversikt over resultatene i denne studien.

*Avlivet før studieslutt grunnet koinfeksjon med FPV.

**Størrelse på gruppene trukket fra studieenheter som falt fra underveis i studien

	Gruppe 1 (Placebo)	Gruppe 2 (Versifel® FeLV)	Gruppe 3 (Purevax® FeLV)
Komponent administrert	Fysiologisk saltvann	Inaktivert helt-virus	Levende rekombinant canarypox virus-vektor
Adjuvans	Ikke aktuelt	+	-
Forbigående antigenemi	9/9 (100%)	5/19 (26%)	17/20 (85%)
Persistent antigenemi	8/9 (89%)	2/19 (11%)	16/20 (80%)
Detekterbart proviralt DNA i beinmarg	7/9 (78%)	1/19 (5%)	13/20 (65%)
*Frafall grunnet mortalitet	1/10 -Avlivet ca. 14 uker etter eksponering	1/20 -Avlivet ca. 13 uker etter eksponering	0/20
**n= utvalgsstørrelse	n=9	n=19	n=20

Tolkning av resultater

For at valg av studiedesign skulle være vellykket måtte >80% av studieenheterne i Gruppe 1 (placebogruppen) utvikle persistent antigenemi. I placebogruppen utviklet 89% av kattene persistent antigenemi, dermed var smittestoffet av høy nok virulens, og valg av studiedesign var indisert.

Det ble funnet at det ikke var en statistisk signifikant bedre effekt av Purevax FeLV-vaksinen i forhold til saltvann i og med at $p > 0.05$. Versifel FeLV-vaksinen viste signifikant bedre evne til å beskytte mot persistent antigenemi enn både saltvann og Purevax FeLV, siden det ble funnet mindre enn 5% sjans for at de observerte forskjellene skyldes ren utvalgstilfeldighet.

Av Purevax FeLV-vaksinerte var 65% positive for proviralt DNA fra beinmargsprøven. 78% var positive for proviralt DNA i kontrollgruppen. Av Versifel FeLV-vaksinerte var kun 5% positive for proviralt DNA. Hos 43 av 48 studieenheter korrelerte resultatene for persistent antigenemi med resultatene for integrert proviralt DNA i beinmargsceller (32).

7.1.4 Hovedstudie nummer 4

«*Feline leukemia virus immunity induced by whole inactivated virus vaccination*», 2010 (14).

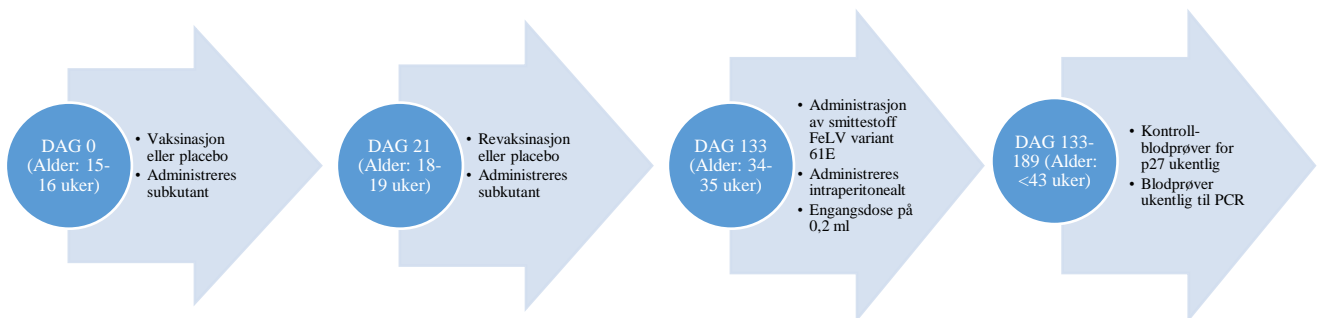
Formål og studiedesign

Studien er en randomisert kontrollert klinisk studie. Formålet med studien var å sammenligne fire vaksiner og undersøke hvorvidt det var en forskjell i beskyttelse mot både persistent og latent virusinfeksjon. I tillegg ønsket de å undersøke hvorvidt en nøytraliserende humoral immunrespons, altså kroppens utvikling av antistoffer mot FeLV, korrelerte med effektiv beskyttelse mot viruset. Vaksinene som ble testet var Fel-O-Vax Lv-K®, Fevaxyn FeLV®, LEUKOCELL 2® og PROTEX® FeLV. De fire nevnte er inaktiverte helt-virus vaksiner. Alle vaksinene er tilsatt adjuvans, unntatt PROTEX FeLV. Kontrollgruppen mottok fysiologisk saltvann.

Studieutvalget bestod av 40 katter på 15-16 uker. Det ble tilfeldig fordelt åtte studieenheter per studiegruppe. Grunnvaksinering ble gjennomført ved 15-16 ukers alder, og revaksinering

etter 21 dager. Fire måneder etter boostervaksinen ble kattene eksponert for en høyvirulent variant av virusstammen FeLV-A/61E. Det ble administrert 0,2 ml av smittestoffet intraperitonealt. Alle studieenheter testet negativt for p27 antigen før administrasjon av smittestoff.

Antall syke i placebogruppen ble vurdert til at det måtte være over 80% med utviklet persistent antigenemi slik at smittestoffet hadde tilstrekkelig høy virulens og at valg av studiedesign var vellykket. I tillegg ble produksjon av virusnøytraliserende antistoffer postvaksinasjon kartlagt. Statistisk signifikant forskjell i vaksineeffekt mellom gruppene ble satt til p-verdi <0.05 (14) .



Figur 4: Gjennomførelse av forsøkets hovedintervensjoner presentert visuelt. Dag 0 er start av intervensjon. Alder på studieenheter og type intervensjon er presentert ved gitte tidspunkt på tidslinjen.

Prøvetaking og resultater

Blodprøver ble tatt rett før eksponering for viruset, og deretter ukentlig frem til åtte uker etter eksponering. For å undersøke for proviralt DNA og viralt RNA ble det brukt henholdsvis *real-time* PCR og *real-time* revers transkriptase PCR. Plasma ble testet for p27 antigen ved hjelp av ELISA, samt bruk av serum for å teste for FeLV p27 antigen med en kommersiell test fra *IDEXX*. Studieenheter ble definert som persistent antigenemiske ved tre påfølgende

positive resultater mellom uke tre og åtte etter eksponering for smittestoff.

Virusnøytraliserende antistoffer ble målt med ELISA etter vaksinasjon og åtte uker etter eksponering for smittestoff. Resultatene fra studien er presentert i Tabell 7.

Tabell 7: Tabellen er en systematisk oversikt over resultatene i denne studien.

*Eksakte tall fremkommer ikke av artikkelen.

	Gruppe A (Fel-O-Vax Lv-K®)	Gruppe B (FEVAXYN FeLV®, tilsvarende Nobivac® feline 2-FeLV)	Gruppe C (LEUKOCELL 2®)	Gruppe D (PROTEX® FeLV)	Gruppe E (Placebo)
Komponent administrert	Inaktivert helt-virus	Inaktivert helt-virus	Inaktivert helt-virus	Inaktivert helt-virus	Fysiologisk saltvann
Adjuvans	+	+	+	-	Ikke aktuelt
*Produksjon av antistoffer (VNA) mot FeLV etter vaksinerings/placebo	Lav	Lav	Lav	Lav	Ingen
Ikke-persistent antigenemi	8/8 (100%)	8/8 (100%)	5/8 (62,5%)	3/8 (37,5%)	1/8 (13%)
Persistent antigenemi	0/8 (0%)	0/8 (0%)	3/8 (37,5%)	5/8 (62,5%)	7/8 (88%)
Detekterbart proviralt DNA	1/8 (13%)	2/8 (25%)	6/8 (75%)	8/8 (100%)	8/8 (100%)
n= utvalgsstørrelse	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8

Tolkning av resultater

I og med at over 80% av studieenheterne i placebogrupperne utviklet persistent antigenemi var valg av studiedesign og virusstamme hensiktsmessig.

Resultatene tilsier at Fel-O-Vax Lv-K og FEVAXYN FeLV hadde en statistisk signifikant bedre beskyttelse mot persistent antigenemi enn saltvann ($p < 0.01$). LEUKOCELL 2 og PROTEX FeLV ga ikke en statistisk signifikant bedre beskyttelse mot persistent antigenemi enn saltvann grunnet en p-verdi på > 0.05 .

I denne artikkelen kommer det frem at en effektiv immunrespons for å håndtere FeLV-infeksjon ikke nødvendigvis er avhengig av høye konsentrasjoner med virusnøytraliserende antistoffer. Det ble ikke påvist en sammenheng mellom lave konsentrasjoner av virusnøytraliserende antistoffer og persistent antigenemi, persistent viremi, viralt RNA og/eller integrasjon av proviralt DNA.

Resultatene viser en korrelasjon mellom konsentrasjoner av proviralt DNA og antigenemi. Resultatene tilsier at Fel-O-Vax Lv-K og FEVAXYN FeLV kan ha egenskapene til å redusere integrasjon av proviralt DNA i og med at få av studieenheterne i disse gruppene hadde integrert proviralt DNA i arvestoffet (14). Variasjon i PCR-teknikker kan gjøre det vanskelig å påvise kausalitet da det nedre deteksjonsnivået for proviralt DNA vil kunne variere.

7.1.5 Hovedstudie nummer 5

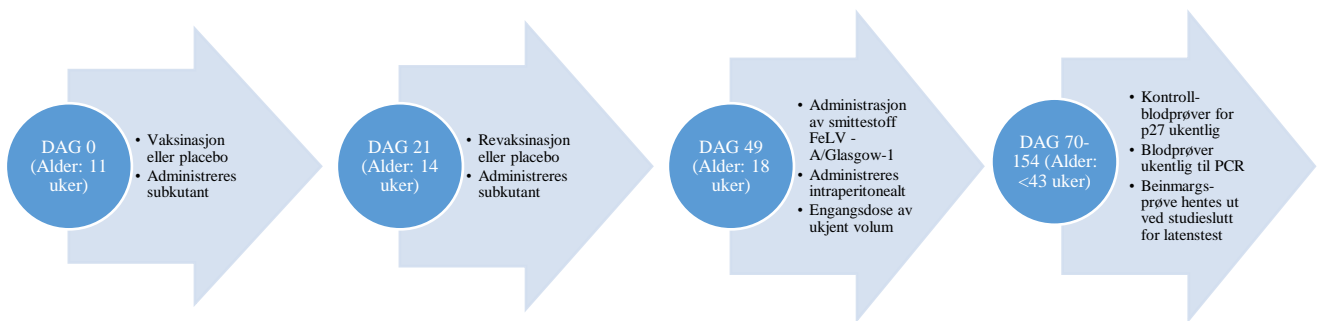
«*Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays*», 2006 (33).

Formål og studiedesign

Studien er en randomisert kontrollert klinisk studie. Formålet med studien var å undersøke om de to testede vaksinene kunne beskytte mot all form for virusreplikasjon. Vaksinene som ble testet var Eurifel® og Fel-O-Vax® Lv-K. Eurifel er en levende rekombinant canarypox virusvektor vaksine uten adjuvans. Fel-O-Vax Lv-K er en inaktivert helt-virus vaksine tilsatt adjuvans. Kontrollgruppen mottok fysiologisk saltvann som placebo.

Studieutvalget bestod av 30 studieenheter, alle var elleve uker gamle. Disse ble tilfeldig fordelt i tre grupper, med et likt antall i hver gruppe (n=10). Det ble foretatt en stratifisert randomisering med hensyn til kjønn som mulig konfunderende faktor, selv om dette ikke spesifiseres i artikkelen. Grunnvaksinasjon startet ved elleve ukers alder og revaksinasjon ble utført tre uker senere. Fire uker etter revaksinerings ble alle studieenheter eksponert for ukjent volum av virusvarianten FeLV-A/Glasgow-1 intraperitonealt. Smittestoffet som ble brukt ble beregnet til å ha moderat patogenitet. Alle studieenheter testet negativt for p27 antigen før administrasjon av smittestoff.

Det ble vurdert at det måtte være over 80% med utviklet persistent antigenemi i placebogruppen for at smittestoffet skulle ha tilstrekkelig høy virulens og at valg av studiedesign var vellykket. I tillegg måtte $\leq 20\%$ av de vaksinerte studieenheter i hver gruppe utvikle persistent antigenemi, for at p-verdien skulle være < 0.05 (33).



Figur 5: Gjennomføring av forsøkets hovedintervensjoner presentert visuelt. Dag 0 er start av intervensjon. Alder på studieenheter og type intervensjon er presentert ved gitte tidspunkt på tidslinjen.

Prøvetaking og resultater

Blodprøver ble tatt rett før eksponering for viruset, og deretter ukentlig frem til 15 uker etter eksponering. Plasma ble testet for p27 antigen med hjelp av ELISA og virusisolasjon i cellekultur. Den nylig utviklede testmetoden *real-time* revers transkriptase PCR ble anvendt for å detektere viralt RNA i plasma, og *real-time* PCR ble anvendt for å screene for proviralt DNA. Studieenheter ble definert som persistent antigenemiske ved tre påfølgende positive resultater for p27 antigen fra uke 3-15 etter eksponering for smittestoff, eller fem positive prøver på uavhengige tidspunkt. Virusnøytraliserende antistoffer ble blant annet målt etter vaksinasjon. 17 uker etter eksponering for smittestoffet ble det hentet ut beinmargsprøver fra alle studieenheter som ble dyrket med hydrokortison over tid for å kartlegge latens (33). Hydrokortison blir brukt for å fremme en reaktivering av virusreplikasjon. Resultatene fra studien er presentert i Tabell 8.

Tabell 8: Tabellen er en systematisk oversikt over resultatene i denne studien.

*I hver gruppe er det 7 hanner og 3 hunner

	Gruppe 1 (Placebo)	Gruppe 2 (Eurifel®, tilsvarende Purevax® FeLV)	Gruppe 3 (Fel-O-Vax Lv-K®)
Komponent administrert	Fysiologisk saltvann	Levende rekombinant canarypox virus-vektor	Inaktivert helt-virus
Adjuvans	Ikke aktuelt	-	+
Produksjon av antistoffer (VNA) mot FeLV etter vaksinerings/placebo	Ingen	Ingen	Ingen
Ikke-persistent antigenemi	1/10 (10%)	8/10 (80%)	5/10 (50%)
Persistent antigenemi	9/10 (90%)	2/10 (20%)	5/10 (50%)
Detekterbart proviralt DNA og viralt RNA i plasma	10/10 (100%) Persistent høy konsentrasjon	10/10 (100%) Lavest konsentrasjoner	10/10 (100%) Varierende konsentrasjoner
Utviklet latens	9/10 (90%)	3/10 (30%)	6/10 (60%)
*n= utvalgsstørrelse	n=10	n=10	n=10

Tolkning av resultater

Eurifel hadde en statistisk signifikant beskyttende effekt mot persistent antigenemi. Over 80% av placebogruppen utviklet persistent antigenemi, og 20% eller mindre av de som mottok Eurifel-vaksinen utviklet persistent antigenemi. Resultatene gir en p-verdi <0.05 ($p=0.0055$) som betyr at Eurifel hadde en statistisk signifikant bedre evne til å beskytte mot persistent

antigenemi enn saltvann. Fel-O-Vax Lv-K hadde i denne studien ikke en statistisk signifikant beskyttende effekt mot persistent antigenemi. Over 20% av de som ble vaksinert med Fel-O-Vax Lv-K utviklet persistent antigenemi. Forhåndsbestemt ble dette vurdert til å gi en p-verdi på >0.05 , som vil si at observerte forskjeller i effekt mellom placebogrupper og Fel-O-Vax Lv-K i mer enn 5% av tilfellene skyldes ren utvalgstilfeldighet.

Ingen av vaksinene førte til full immunitet. Det vil si at de ikke forhindret viralt RNA og integrert proviralt DNA, men forhindret til en viss grad persistent antigenemi. Alle studieenheter (n=30) testet positivt for viralt RNA og proviralt DNA.

Dette studiet tilsier at en effektiv immunrespons for å håndtere FeLV-infeksjon ikke nødvendigvis er avhengig av høye konsentrasjoner med virusnøytraliserende antistoffer før eksponering for smittestoff. Ingen av studieenheter hadde produksjon av VNA etter vaksinerings. Produksjon av VNA korrelerer ikke med utvikling av persistent antigenemi i dette studiet (33).

7.2 BEHANDLING OG DYREVELFERD

7.2.1 Vanlige FeLV-relaterte lidelser og behandlingsalternativer

Det finnes ingen behandlingsprotokoll eller effektive medikamenter mot FeLV, og man kan ikke kurere en viremisk pasient (1, 34). Det er likevel viktig å være klar over at det finnes behandlingsmuligheter for mange av de sekundære sykdommene og infeksjonene som kan oppstå grunnet den immunsuppressive tilstanden. Forsøksvis behandling av disse bør alltid diskuteres før man velger eutanasi. Selv om det kan være individuelt hvilke FeLV-relaterte lidelser katten utvikler, vil vi utdype om behandling av noen av de hyppigst forekommende lidelsene som lymfom og anemi, og generelt om hold av FeLV-viremiske katter. Etikken rundt dette vil også drøftes senere.

Enhver FeLV-viremisk katt har en viss grad av immunsuppresjon, selv om ikke alle viser tydelige kliniske tegn. En vanlig følge av dette er at katten er utsatt for infeksjon med ulike agens som immunforsvaret vanligvis ville uskadeliggjort, men som nå kan forårsake sykdom. Dette kan være bakterier, virus, parasitter og sopp, og selv om man behandler kan det være stor sannsynlighet for at infeksjonen kan gjenoppstå. Gjentatte antibiotikakurer er ofte nødvendig for å holde de ulike bakterielle sekundærinfeksjonene i sjakk (3). Noen av lidelsene som kan oppstå sekundært til FeLV kan også indikere bruk av kortikosteroider til behandling, men det bør brukes med forsiktighet og kun når det er høyst nødvendig med tanke på den immunsuppressive effekten. Det samme gjelder naturligvis også andre immunsupprimerende medikamenter som cytostatika og antivirale medikamenter (3, 35).

Lymfom er en vanlig kreftform hos katter som kan forekomme uten at FeLV ligger til grunn, men det er en av de hyppigst forekommende sekundære lidelsene ved FeLV-infeksjon (3, 6, 35, 36). Det finnes ulike måter å behandle lymfom, både kirurgi og kjemoterapi er aktuelt,

enten alene eller som multimodal behandling. Kirurgi er gjerne førstevalg om tumoren er lokalt avgrenset og det ikke er mistanke om spredning, men da lymfom ofte er en systemisk lidelse er generalisert cytostatikabehandling mange ganger nødvendig. Stort sett tolererer katter cytostatikabehandling godt, men man bør være spesielt observant på den immunsuppressive effekten og bivirkningene cytostatika kan medføre. Gastrointestinale plager som anoreksi og kvalme kan oppstå, men kan ofte behandles symptomatisk med medikamenter som antiemetika og appetittstimulerende, eksempelvis maropitant og mirtazapin (37, 38). Væskebehandling, laksativa og analgetiske medikamenter vil også kunne være relevant støttebehandling. I tillegg kan cytostatika ha en toksisk effekt på nyrene, som på sikt kan gi nedsatt nyrefunksjon (36). Det er derfor viktig å jevnlig monitorere kattens helsetilstand og eventuelle symptomer under hele behandlingen.

Det er også vanlig at FeLV-infeksjon fører til anemi. I de fleste tilfellene utvikles non-regenerativ anemi (NRA), men 10 % vil kunne utvikle immunmediert hemolytisk anemi (IMHA) (1, 3). Andre underliggende årsaker til anemi bør utelukkes, som infeksjon med *Mycoplasma sp.* (34). Ved NRA er det blodtransfusjon som anses som beste behandlingsmetode (3). Én blodtransfusjon er som regel tilstrekkelig for å stabilisere pasienten over en lengre tidsperiode, i og med at erytrocyttene til donor og pasient er i normal stand og ikke brytes ned på samme måte som ved IMHA (39). Ved IMHA kreves et annet behandlingsregime. Siden immunsystemet her vil bryte ned egne og donors erytrocytter, vil bruk av immunsupprimerende medikamenter være nødvendig for å stoppe denne prosessen (34, 40). Det vanligste vil være bruk av glukokortikoider som for eksempel prednisolon. Cytostatika som for eksempel klorambucil kan være med og hemme overaktiviteten i immunsystemet på samme måte (40). Man skal likevel, som tidligere nevnt, være svært varsom ved bruk av alle immunsupprimerende medikamenter.

Det er gjort noen forsøk på å bruke antivirale medikamenter i behandling av FeLV, med utgangspunkt i humane medikamenter mot HIV. FeLV er ikke så nært beslektet til HIV og dermed har også tilgjengelige antivirale legemidler begrenset effekt i terapeutisk behandling. Det er gjort noen forsøk *in vitro* som har vist at antivirale medikamenter kan ha effekt i enkelte tilfeller, men det mangler gjennomgående *in vivo*-forsøk på området før dette kan innføres som protokoll. Generelt er det vanskelig å overføre resultatene av et *in vitro*-forsøk til et naturlig infeksjonsforløp da det avviker vesentlig fra prosessen, og det gjør det vanskelig å definere effekten. I tillegg har mange av de tilgjengelige medikamentene et smalt terapeutisk vindu, noe som gjør det utfordrende å anvende klinisk uten å administrere toksisk dose til små dyr som katter (3, 6, 34).

7.2.2 Pleie og hold av FeLV-viremiske pasienter

Sett bort fra de rent kliniske behandlingsoalternativene for FeLV-relatert sykdom finnes det også andre måter å pleie den viremiske pasienten på i hjemmet. Det er viktig å holde en FeLV-positiv katt atskilt fra andre individer og kun innendørs. Dette er ikke kun for å forhindre smitte til andre katter, men også for å beskytte katten selv og minimere risikoen for sekundære infeksjoner (3, 35). Når det gjelder rutinemessig vaksinerings av viremiske katter, er det ulike oppfatninger. Selv om man ønsker å behandle profylaktisk mot andre feline infeksjonssykdommer må man ta hensyn til at FeLV-viremiske individer ofte er immunosupprimerte. Det anbefales derfor å bruke en inaktivert vaksine istedenfor en levende vaksine, for å holde eventuell sykdom og bivirkninger fra vaksinen til et minimum (3, 35). Ofte ser man at behovet ikke er så stort da disse kattene helst skal holdes innendørs og separert fra andre katter, men det bør uansett alltid gjøres en individuell vurdering av risiko mot behovet for vaksinerings av viremiske FeLV-pasienter.

Kastrering av både hann- og hunnkatter anbefales, såfremt kattens tilstand tilsier at den tåler et kirurgisk inngrep. Dette er både for å forhindre stress relatert til reproduksjonssyklusen (35), og for å forhindre spredning av viruset vertikalt til avkom. Det kan også bidra til å redusere stress ved å minske behovet for streifing (3, 35). Jevnlige helsesjekker hos veterinæren er også viktig, helst hver 6.-12. måned. Det bør da legges vekt på blodprøver, spesielt hematokrit og biokjemi. En grundig klinisk undersøkelse med urinprøve anbefales, og man bør ha kontroll på helsestatus i forbindelse med parasitter (35). Monitorering av biologiske parametere er et godt tiltak for å holde oversikten rundt infeksjonens progresjon og utvikling av eventuelle sekundære infeksjoner. En ulempe ved dette er at fokuset ofte rettes mot å gjenopprette normalverdier, istedenfor å vurdere livskvaliteten til pasienten (41).

Korrekt og tilpasset ernæring er essensielt for å opprettholde kroppens funksjon. Det anbefales å unngå fôring med rått kjøtt, og til en viss grad også meieriprodukter da dette kan være en kilde til opportunistiske bakterier eller parasitter (3, 35).

7.2.3 Definerings av begrepet dyrevelferd

Dyrevelferd er et viktig prinsipp både for dyreeiere og for dyrehelsepersonell. Det er vanskelig å definere eksakt hva dyrevelferd er, men WSAVA har definert det slik i sine retningslinjer: «*Animal welfare is the physical and psychological, social and environmental well-being of animals*» (42 s. 7). Det omhandler altså både fysisk og psykisk helse, og at dyret har det bra med sosiale og miljømessige faktorer i dets liv. Dyrevelferd kan også ses på som et samlebegrep relatert til det å fremme god helse og velvære hos dyr som er i menneskets eie (43 s. 1). Velferd og velvære bør begge være fokusområder, og det vil ikke forekomme noe konkret skille mellom disse begrepene i oppgaven.

7.2.4 Positive og negative velferdsindikatorer

En stor fordel i vurderingen av velferd og livskvalitet hos dyr generelt er å kjenne til de typiske tegnene for god velferd og for dårlig velferd. Dette er som regel lettest for eier og personer som har et nært forhold til katten og kjenner dens normale oppførsel. Det finnes også en oversikt over positive og negative velferdsindikatorer man kan ta i bruk for å gjøre det enklere. Disse positive og negative faktorene danner til sammen en sum, som man kan se på som velferdsnivået (44 s. 92). Det er likevel faktum at katter er svært forskjellige i atferd og temperament, og mye kan være tillært fra menneskene og miljøet rundt katten. Av denne grunn er det viktig å huske på at man må ha en individuell tilnærming til vurdering av dyrevelferd.

Eiere er ofte gode til å legge merke til kattens tegn på god velferd siden de ønsker at katten skal være tilfreds og glad. Tydelige tegn som plutselige innfall av løping og leking, halen høyt hevet, stryking inntil eiers ben og lignende er gjerne universelle tegn på god velferd som er enkle å kjenne igjen (43 s. 13-14). Selv om dette er åpenbare tegn som kanskje ikke tillegges så mye vekt i hverdagen, bør de allikevel ikke undervurderes. Fravær av slike positive velferdsindikatorer som katten vanligvis har pleid å vise, kan være en indikasjon på at noe ikke er som det skal. Mer subtile tegn som at katten slapper godt av, glipper med øynene, har ønske om sosial kontakt og lek med eier eller artsfrender, nysgjerrighet og maling er også viktige positive velferdsindikatorer (44 s. 93-94).

Dårlig velferd hos en katt kan omfatte mange aspekter, være seg fysisk smerte eller ubehag, generelt dårlig helse, mistriivsel eller lignende. Generelle tegn på dårlig velferd kan være alle avvik fra normal oppførsel, for eksempel slapphet, ingen leking, ikke ønske om sosial kontakt og mindre pelsstell (44 s. 92-93). Negative velferdsindikatorer kan også innebære mer

alvorlige tegn på smerte, både akutt og kronisk. Dr. Lascelles sier i en artikkel publisert i *JAVMA*: “*Pain may not kill you, but it can kill your personality. It kills our pets’ personalities*” (45 s. 974-975). Katter er ofte gode til å skjule smerte på grunn av sine instinkter for ikke å virke svake blant andre rovdyr, derfor vil tydelige smertetegn som vokalisering og fresing ofte indikere at smertene er nærmest uutholdelige (43 s. 13-14). Sammenkrøpet og anspent kroppsstilling, slikking på smertefullt område, dårligere appetitt, tilbaketrekking fra eier og lavere terskel for aggressivitet er blant de mange andre tegnene på smerte hos katt (46 s. 7, 11).

8 DISKUSJON

Resultater i kontrollerte randomiserte kliniske studier er som oftest tydelig presentert enten ved hjelp av tabeller eller systematisk sammenfatning i en tekst. Resultatene er derfor enkle å hente ut fra primærkilden, og anvende til ønsket formål. Gjennom prosessen med å inkludere relevante studier i denne litteraturstudien, er det åpenbart at det er forskjellige resultater knyttet til effekten av samme vaksine mellom de ulike studiene. Forskjellene skyldes i stor grad systematiske og tilfeldige feil, samt valg av studiedesign. Resultatene kan dermed være villedende på grunn av store forskjeller i protokoller. Fullstendig fravær av tilfeldige feil, og til en viss grad systematiske feil, er i prinsippet uopnåelig. For at resultatene skal kunne tillegges klinisk relevans og kvalifiseres som evidensbasert veterinærmedisin, må alle systematiske feil diskuteres. Tilfeldige feil må oppgis og betydningen av begge for validiteten av resultatene må presiseres. I denne delen diskuteres betydningen av oppgitte og eventuelt bagatelliserte systematiske feil i utvalgte studier, med fokus på studiedesign og gjennomførelse av forsøket. I tillegg diskuteres vaksiner i sin helhet mer inngående.

Sist vil dyrevelferden til viremiske FeLV-pasienter diskuteres. Her vil det diskuteres behandlingsalternativer for vanlig forekommende FeLV-relaterte sykdommer, og hvordan situasjonen kan håndteres på en mest mulig skånsom måte. Fokuset vil være på den etiske og moralske avveiningen som eier og dyrehelsepersonell må gjøre i fellesskap. Informasjon som fremkommer under denne delen vil også kunne gjøres gjeldende for andre enn viremiske pasienter, for eksempel katter som behandles for kronisk sykdom.

8.1 VAKSINASJONSSTUDIER

8.1.1 Alderen på studieenheterne

Med stigende alder så øker naturlig motstandsdyktighet mot FeLV (3). Det medfødte immunsystemet regnes som uspesifikt, og reagerer derfor på fremmede agens uavhengig av tidligere eksponering (47). I humanmedisin har man sett at fagocytterende celler er umodne ved fødsel, og at effektiviteten hos disse øker naturlig med alder (48, 49). Det kan tenkes at denne formen for aldersrelatert immunitet også vil gjelde dyr, i og med at de biologiske prinsippene er de samme.

I en studie fra 2012 ønsket man å undersøke både effekten av Versifel FeLV, i tillegg til aldersrelatert immunitet mot FeLV hos katter som ikke hadde vært eksponert for dette tidligere. Der ble studieenheterne delt inn i tre grupper, hvorav kontrollgruppen var betydelig yngre enn studieenheterne som ble vaksinert (7). Grunnen til at kontrollgruppen var betydelig yngre var for å oppnå høy insidens av persistent antigenemi blant disse. Det opplyses også om at blant uvaksinerte katter som utsettes for en høyvirulent FeLV-variant, vil 100% av nyfødte utvikle persistent antigenemi versus 15% av katter med alder fire måneder eller ett år (7). Dette betyr at alderen til studieenheterne på tidspunktet for grunnvaksinerings og eksponering er av stor betydning.

European Advisory Board on Cat Diseases anbefaler å igangsette første vaksinasjon av katter ved 8-9 ukers alder, og deretter revaksinasjon ved tolv uker (3). *European Medicines Agency* gir anbefalinger spesifikt for Purevax FeLV-vaksinen. De anbefaler start av grunnvaksinerings ved åtte ukers alder, deretter revaksinasjon ved 11-15 uker (50).

Hovedstudie nummer 4 starter grunnvaksinerings ved 15-16 ukers alder (14). Dette er betydelig senere enn anbefalingene fra *European Advisory Board on Cat Diseases* og *European Medicines Agency* (3, 50). Eksponering for smittestoff skjer også relativt sent, ved 34-35 ukers alder (14). Kattene er på tidspunktet for eksponering eldre enn åtte måneder, og en viss grad av aldersrelatert immunitet må derfor være tilstede. I gruppene som mottok Fel-O-Vax Lv-K og FEVAXYN FeLV utviklet ingen av studieenheterne persistent antigenemi, mens LEUKOCELL 2 og PROTEX FeLV ikke ga samme grad av beskyttelse (14). I hovedstudie nummer 5 startet grunnvaksinasjonen ved elleve uker og eksponering for smittestoff fant sted ved 18 ukers alder. Her utviklet 50% av de vaksinert med Fel-O-Vax Lv-K persistent antigenemi (33). Det er en betydelig høyere andel av persistent antigenemiske blant de vaksinert med Fel-O-Vax Lv-K i hovedstudie nummer 5 enn i hovedstudie nummer 4.

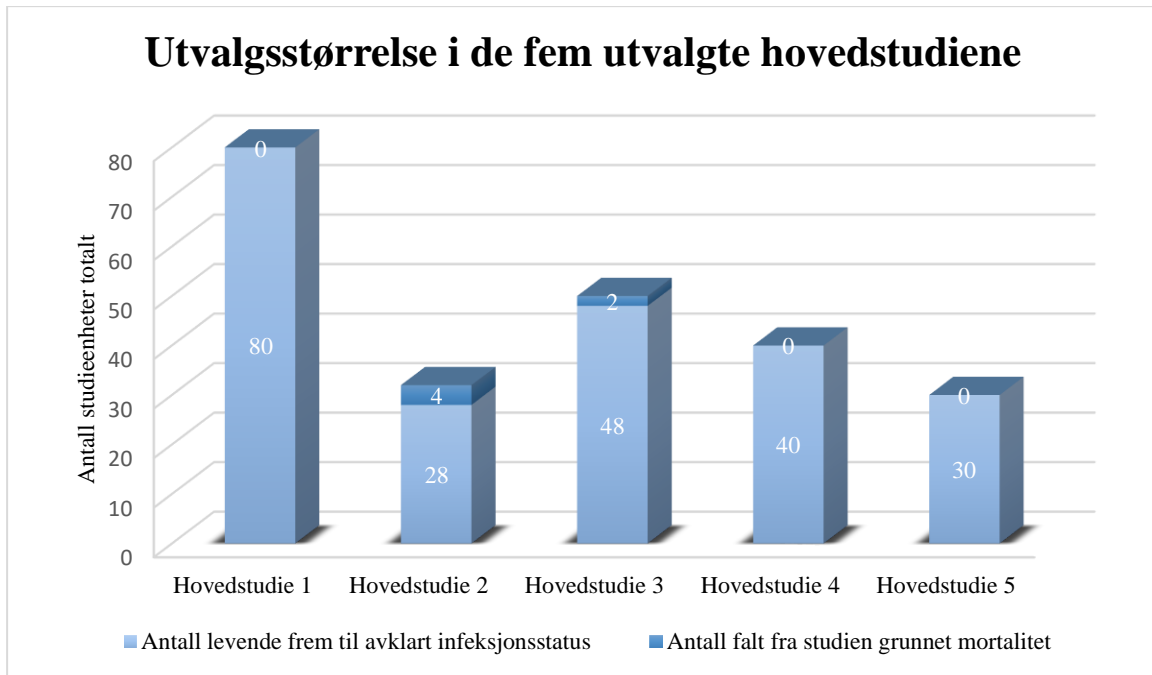
Sett bort fra andre forskjeller i studiedesign, vil alderen på studieenheterne ved vaksinasjon og eksponering kunne ha innvirket på utfallet av studiene. Det er tiden frem til eksponering for smittestoffet hvor naturlig aldersbetinget immunitet kan utvikles. På grunn av dette vil alderen ved eksponering være avgjørende for immunresponsen. Tidspunktet for grunnvaksinerings kan også være av betydning. De yngste studieenheterne vil ikke oppnå samme grad av beskyttelse av grunnvaksinasjonsprogrammet, på grunn av mangelfullt utviklet immunitet. På den andre siden vil eldre vaksinerte studieenheter ha en reell forhøyet grad av beskyttelse, noe som kan vanskeliggjøre sammenligning. Dette fordi det ikke skilles mellom aldersbetinget immunitet forbundet med modning av det medfødte immunsystemet, og aktiv immunisering oppnådd ved vaksinerings.

8.1.2 Utvalgsstørrelse

Utvalgsstørrelsen er de studieenheterne som blir inkludert fra en studiepopulasjon. Små studieutvalg er mer sårbare for endringer underveis i studien. Motsatt vil større studieutvalg være mindre sårbare ved frafall fra studien, grunnet at de utgjør en mindre andel av det totale antall som er utvalgt. Studieutvalg av mindre størrelse vil også i større grad kunne rammes av utvalgstilfeldighet.

Frafallsskjevhet er en form for systematisk feil som også kalles seleksjonsbias. I tilfeller hvor insidensen av FeLV blant vaksinerte og uvaksinerte katter under høyt smittepress blir undersøkt, så vil enkelte studieenheter falle fra underveis i studien. Dette skyldes som oftest at noen dør eller blir avlivet før studieslutt. Skyldes frafallet avlivning grunnet utvikling av FeLV-relatert sykdom vil terminologien som blir brukt være letalitet. Om frafallet skyldes død forårsaket av hendelser som ikke direkte kan knyttes til FeLV vil det betegnes som mortalitet. Letalitet vil ikke føre til samme grad av seleksjonsbias som mortalitet.

Studieenheter som dør eller blir avlivet grunnet utvikling av FeLV-relaterte sykdommer, vil i de fleste tilfeller allerede ha kjent status som persistent antigenemiske. Kjent infeksjonsstatus gjør at studieenheten ikke utgjør et tap fra utvalgsstørrelsen og har dermed ikke like stor innvirkning på resultatene. Studieenheter som dør under prøvetaking, kastrasjon eller grunnet annen behandling vil oftest ikke ha kjent infeksjonsstatus. Disse vil av den grunn utgjøre et direkte tap fra utvalgsstørrelsen i og med at infeksjonsstatus sjeldent er avklart. Den totale utvalgsstørrelsen og antall studieenheter som har falt fra i de fem hovedstudiene er presentert i Figur 6.



Figur 6: Oversikt over totalt antall studieenheter i hvert hovedstudie, fordelt mellom kjent og ukjent infeksjonsstatus ved dødstidspunkt.

I hovedstudie nummer 2 var det et betydelig frafall under forsøket. Her ble det inkludert 32 studieenheter som ble fordelt på tre grupper. Hver gruppe bestod av ti eller elleve studieenheter. Tre av studieenhetene som ble avlivet tilhørte gruppen som mottok vaksinen Purevax FeLV, mens én av studieenhetene tilhørte placebogruppen. Infeksjonsstatus på avlivningstidspunktet avgjorde om de ble definert som persistent antigenemiske eller ikke (12). Det er uklart hvorvidt studieenhetene som ble definert som ikke-persistent antigenemiske ved avlivning kunne ha blitt dette i ettertid. Disse burde blitt ekskludert fra studien, istedenfor å bli inkludert under utregning av andel persistent antigenemiske. Det er usikkerhet knyttet til metoden her. Grunnet det store frafallet i denne studien vil ikke validiteten være tilstrekkelig god for referansepopulasjonen.

Utvalgsstørrelsen påvirker også p-verdien i stor grad. Et stort utvalg gjør det enklere å få en lavere p-verdi, og man kan lettere påvise en effekt. P-verdien tar ikke hensyn til systematiske

feil og forutsetter fravær av dette. Utfordringen med små utvalg og signifikanstesting innenfor randomiserte kontrollerte kliniske studier er at utvalgsstørrelsene ofte er små. Studiene som ble presentert i detalj tidligere har 8-20 studieenheter per gruppe. Dette varierende antallet vil gjøre sammenligning av resultater mellom studier mindre hensiktsmessig.

En ytterligere faktor som er av betydning er om det er asymmetri mellom de ulike gruppene med hensyn på utvalgsstørrelse. Et eksempel på dette er presentert innledningsvis i hovedstudie nummer 3. I denne studien var variasjonsbredden til antall studieenheter per gruppe 9-20 (32). En slik skjevfordeling vil ikke være fordelaktig hvis ønsket er å skape god validitet av resultatene. Her har det oppstått en systematisk feil i designfasen av forsøket som vil påvirke resultatene uavhengig av tilfeldige feil som kan fanges opp ved signifikanstesting.

Ved å øke antall studieenheter per gruppe vil fremtidig tap utgjøre en mindre prosentvis andel fra totalen, enn hos grupper med færre studieenheter. Tap på én studieenhet i en gruppe bestående av ti katter vil utgjøre et tap på 10%. Tilsvarende tap av én studieenhet i en større gruppe på 20 studieenheter vil utgjøre kun 5%. Grunnet dette vil alltid mindre grupper være mer utsatt for frafallskjevhet enn større grupper. Store utvalg vil også gi en større variasjon på individnivå med hensyn på toleranse for smittestoff og immunrespons for vaksinen. Dette vil gi en høyere reliabilitet, sett bort fra andre former for systematiske eller tilfeldige feil. Dette gjelder ikke kun ved frafallskjevhet, men også for eksempel ved beregning av andel med persistent antigenemi.

8.1.3 Konfidensintervall

En signifikanstest sier noe om hvor sannsynlig det er at den observerte effekten/forskjellen skyldes utvalgstilfeldighet. Man tester om nullhypotesen er sann eller skal forkastes. Dette gir

en p-verdi som beskriver sannsynligheten for at den observerte forskjellen skyldes utvalgstilfeldighet. P-verdien og testen sier ingenting om hvor stor effekten eller forskjellen er (51, 52). For å kunne si noe om forskjellen i effekt mellom to grupper må man bruke konfidensintervaller (53).

Konfidensintervaller brukes for å estimere hvor den sanne verdien for en større populasjon ligger. Hvordan dette blir presentert er avhengig av utvalgsstørrelse, hvilket konfidensnivå man ønsker og variasjonen i utvalget (53). Majoriteten av vaksinasjonsstudiene i denne oppgaven oppgir ikke konfidensintervall for forskjeller mellom gruppene. Ved bruk av signifikanstesting uten å presentere konfidensintervaller kan man derfor ikke si noe om størrelsen på forskjellen i effekt. Ved kun å bruke p-verdier vil det bare være mulig å konstatere at det er en forskjell i effekt mellom to vaksiner, ikke hvor stor denne er. Bruk av konfidensintervaller for en forskjell mellom andelen persistent antigenemiske i to eller flere grupper, hadde av denne grunn vært av større interesse enn p-verdier alene. Det er her viktig å påpeke at selv om en effekt har vist seg å være statistisk signifikant, betyr ikke dette at effekten har vært klinisk relevant (52).

Konfidensintervallene kan regnes ut ved hjelp av presentert informasjon, men for at studiene skal være tilstrekkelig transparente er det en fordel at disse fremlegges. Av denne grunn bør videre forskning inkludere konfidensintervaller i lik grad som p-verdier, hvis effekten av flere vaksiner diskuteres i samme studie.

8.1.4 Virusstamme, volum og administrasjon

FeLV smitter hovedsakelig via saliva og neseflod (6, 54). Virusset vil også kunne overføres ved bitt, da dette er en form for inokulasjon av saliva. Replikasjonen av viruset begynner

likevel oftest i *oropharynx* (6), med muligheter for andre mindre normale patogener.

Naturlig smitteoverføring avgjør i mange tilfeller hvilken administrasjonsrute som velges i et forsøk. Det er hovedsakelig to administrasjonsruter som har blitt brukt i vaksinstudier knyttet til FeLV. Den mest brukte administrasjonsruten er intraperitoneal injeksjon (7, 14, 32, 33), mens flere nyere studier administrerer viruset oronasalt (11, 12, 55). I tillegg til varierende administrasjonsrute, er det også forskjeller mellom studiene med hensyn på smittestoffets virulens, volum og konsentrasjon. Forskjeller knyttet til smittestoffet vil ha en innvirkning på resultatene i studiene.

FeLV-A/61E er den hyppigst forekommende virusstammen som blir brukt i de inkluderte studiene (11, 12, 14, 32). Dette er en virusstamme som har god evne til å replikere i verten. Virusstammen er ikke-akutt patogen, men har høy evne til å fremkalle sykdom på sikt (14). En annen virusstamme som anvendes relativt ofte er FeLV-A/Glasgow-1 (7, 33). Stammen regnes for å ha moderat patogenitet, men fremkaller sjelden klinisk sykdom de første to årene etter smitte (33). Begge virusstammene tilhører subtypen FeLV-A, dette fordi det kun er denne subtypen som smitter horisontalt mellom katter i naturlige omgivelser (9). Virulens og om det blir administrert tilstrekkelig smittestoff blir vurdert ut fra hvor mange som utvikler persistent antigenemi i kontrollgruppen. Såfremt over 80% av studieenheter i kontrollgruppen utvikler persistent antigenemi regnes smittestoffet som av tilstrekkelig virulens og dose, dette beregnet ved hjelp av statistikkprogram.

Variierende volum og konsentrasjon blir brukt av de to virusstammene. Konsentrasjonene er ikke hensiktsmessige å sammenligne fordi det ikke brukes uniforme måter å uttrykke konsentrasjonen på. I hovedstudie nummer 4 administreres kun 0,2 ml av FeLV-A/61E intraperitonealt (14), og det er denne studien som anvender minst volum. I hovedstudie

nummer 2 administreres 3,0 ml av samme virusstamme oronasalt (12), og det er dermed denne studien som anvender størst volum. Det er ikke gjennomgående at det administreres større volum oronasalt enn intraperitonealt (7, 11). Det er en forskjell i volum mellom 0,2 ml og 3,0 ml. Denne forskjellen har en definitiv betydning hvis konsentrasjonen av smittestoffet er lik i begge tilfeller. En grunn til at det i flere tilfeller benyttes store volum ved administrasjon oronasalt er sannsynligheten for tap under administrasjonen. Det vil være en måte å sikre at tilstrekkelig smittestoff tas opp av studieenheten. For å avgjøre hvorvidt volumet er av betydning må dette sees i sammenheng med konsentrasjonen av viruset, dette gjøres ikke her.

Det er flere fordeler knyttet til bruk av intraperitoneal administrasjon av virusstammen. Intraperitoneal injeksjon gjør det enklere å sikre at hver studieenhet mottar identisk dose av smittestoffet, noe som gjør det mulig å reprodusere resultatene. I tillegg har det blitt bevist at denne formen for administrasjon har en høy evne til å skape infeksjon hos de uvaksinerte i kontrollgrupper (33), noe som er fordelaktig for den interne validiteten til resultatene. Farmakokinetikken, altså virkningsmekanismen, til medikamenter/stoffer administrert intraperitonealt har vist seg å ha flere likheter med oral administrasjon. Dette fordi stoffene administrert intraperitonealt hovedsakelig absorberes via *vena portae* og dermed metaboliseres i lever, i likhet med substanser gitt oralt (56). Fra *vena portae* fraktes smittestoffet videre i blodbanen til lokale lymfeknuter, hvor replikasjon starter. På denne måten kan bruk av intraperitoneal administrasjon forsvares selv om dette ikke simulerer naturlig smittemåte i god nok grad. Intraperitoneal administrasjon kan likevel ha ført til en systematisk feil i designfasen til studien. Dette ved at injeksjonen unngår naturlige forsvarsmekanismer for eliminering av virus (33).

Oronasal administrasjon av smittestoffet er den formen for administrasjon som best simulerer naturlig infeksjon (6, 54). Det kan tenkes at intramuskulær administrasjon også kan simulere naturlig smitteoverføring godt, i og med at FeLV kan smitte ved bitt. Utfordringen er at løsningene med smittestoff ikke er konsentrerte nok til å kunne overholde det anbefalte administrasjonsvolumet på 0,75 ml per injeksjon (57). Oronasal administrasjon vil derfor være et bedre valg. En av ulempene med oronasal administrasjon er det potensielle tapet av smittestoff på grunn av nysing eller hosting. Av denne grunn bør studieenheter sederes før administrasjon (56). Et av studiene vi har inkludert som administrerer smittestoffet oronasalt, sederer ikke studieenheter i forkant av administrasjon. Dette gjelder hovedstudie nummer 2 (12). I et slikt tilfelle kan man anta at flere studieenheter nøyts eller hostet under administrasjonen, og at det derfor ikke kan garanteres at alle mottok samme dose. Dette gjør reproduserbarhet av resultatene vanskeligere, og gir høyere sannsynlighet for at resultatene ikke er korrekte.

8.1.5 Forskjell i immunrespons knyttet til ulike vaksiner

Det finnes flere typer vaksiner med ulik virkningsmekanisme. De to hovedvariantene man skiller mellom er levende attenuerte vaksiner og inaktiverede vaksiner som ofte er tilsatt adjuvans (58). Levende vaksiner inneholder en svekket variant av viruset som administreres i små mengder og replikerer i verten (58, 59). Dette etterligner best en naturlig infeksjonsprosess, og stimulerer den cellulære immunresponsen i størst grad. Inaktiverede vaksiner inneholder en inaktivert variant av enten hele viruset eller ulike subenheter. Disse vaksinene gir en svakere immunrespons og må derfor ofte tilsettes adjuvans. De stimulerer i all hovedsak den humorale immunresponsen (59, 60 s. 8). Betydningen av vaksintype i forhold til immunrespons vil diskuteres nærmere under avsnittet «Metylprednisolonacetat».

8.1.6 Varighet av effekten til vaksinene

En generell egenskap hos levende vaksiner er at effekten av disse oftest har lengre varighet enn inaktiverede vaksiner, på grunn av den sterke immunresponsen de fremkaller (58). I Norge er det som nevnt tre tilgjengelige levende vaksiner. For alle disse vaksinene krever selve grunnvaksineringen minst to vaksinasjonsdoser med 3-4 ukers mellomrom, og årlig revaksinering (26-28).

Dette korrelerer ikke med informasjonen som fremkommer i WSAVAs retningslinjer om vaksiner av hund og katt. Der informeres det om at katter ikke behøver revaksinering mot FeLV oftere enn hvert 2.-3. år, og dette er med på å redusere risikoen for vaksine-assosiert sarkom (61 s. 35), som vil diskuteres mer inngående senere. Retningslinjene i *European Advisory Board on Cat Diseases* indikerer også revaksinering hvert 2.-3. år for katter eldre enn 3-4 år grunnet den aldersrelaterte immuniteten (3). I en studie fra 2010 var hensikten å teste varigheten av beskyttelse for en inaktivert FeLV-vaksine (Nobivac FeLV). I denne studien fant de ut at den inaktiverede vaksinen beskyttet mot persistent viremi i minst to år etter vaksinerings (62). Disse retningslinjene og undersøkelsene tatt i betraktning, gir grunnlag for å argumentere for sjeldnere revaksinering enn ett år, i hvert fall hos voksne katter.

8.1.7 Betydningen av adjuvans

Adjuvans er en substans som brukes i enkelte vaksiner for å forsterke immunresponsen og bidra til aktivering av immunsystemet. De fleste levende vaksinene har evne til å skape tilstrekkelig immunrespons, mens de inaktiverede vaksinene ofte må tilsettes adjuvans. De vanligste typene adjuvans som brukes er aluminiumsalter og mineraloljer, men saponiner brukes også (63, 64). Andre typer adjuvans vil ikke diskuteres mer inngående.

Adjuvansen vil bidra til en bedre aktivering av det medfødte immunsystemet ved å skape en form for lokal inflammasjon. Dette vil resultere i en forbedret respons fra det ervervede immunsystemet, og bedre immunologisk hukommelse (63, 65). I tillegg vil det gi en depot-effekt ved at det sakte frigjøres antigener fra injeksjonsstedet, som vil kunne bidra til en mer langvarig respons og reduksjon i antall doser som behøves. Andre fordeler med adjuvans er at man kan redusere mengden antigen i vaksinen og likevel få en tilstrekkelig immunrespons, i tillegg til at det ofte gir bred beskyttelse mot lignende virusstammer (66).

Det er også en del bivirkninger knyttet til vaksinasjon, og da spesielt vaksiner med adjuvans grunnet den inflammatoriske effekten. Forbigående lokale reaksjoner som rødhet, smerte og godartet hevelse på injeksjonsstedet er normalt, mens det i verre tilfeller kan utvikle seg til infeksjoner med sår/abscesser, granulom eller sarkom. Milde forbigående systemiske reaksjoner som generell slapphet, nedsatt appetitt og hypertermi kan også forekomme (60 s. 19-20, 64, 66, 67). Alvorlige bivirkninger som hypersensitivitetsreaksjoner i form av anafylaktisk sjokk er sjeldent, men kan også forekomme med varierende sykdomsbilde (60 s. 20, 64). Levende vaksiner kan replikere i verten og skape en viss grad av sykdom. Det er likevel stort sett hos immunsupprimerte individer dette er risikabelt, eksempelvis FeLV-pasienter (58).

8.1.8 *Feline injection site sarcoma*

Feline injection site sarcoma (FISS), kalt vaksine-assosiert sarkom på norsk, er en type sarkom som kan oppstå hos katter som bivirkning ved vaksiner og enkelte andre injeksjoner. Denne typen sarkom er svært invasiv i lokalt vev og mer aggressiv enn andre typer sarkom (68-70). Forekomsten av FISS er lav, men man ser en høyere insidens hos katter som er vaksinert mot FeLV eller rabies, og generelt ved bruk av inaktiverede vaksiner med

adjuvans (60 s. 19, 70). Det er usikkerhet rundt patogenesen og sammenhengen mellom disse sarkomene og vaksiner, men den mest vanlige hypotesen er at utviklingen er knyttet til inflammasjonsreaksjonen som oppstår ved bruk av adjuvans og enkelte andre injeksjoner (60 s. 19, 61 s. 14, 68, 70). Gjentatt vaksinerings på samme sted øker risikoen for utvikling av FISS, og det samme kan gjelde bruk av vaksiner som er kaldere enn romtemperatur (70).

På grunn av den infiltrerende veksten til slike sarkomer er kirurgi beste behandling (61 s. 14). Prognosen kan også forbedres dersom man forsøker multimodal behandling, men det er generelt stor risiko for lokalt tilbakefall (70). *European Advisory Board on Cat Diseases* anbefaler derfor å administrere vaksiner, spesielt med adjuvans, på steder hvor kirurgi er enkelt å gjennomføre og helst hvor amputasjon er en mulighet (68). For å minimere risikoen for utvikling av FISS bør man generelt vurdere nødvendigheten av å bruke en vaksine med adjuvans, og eier bør informeres om risikoen slik at de kan monitorere injeksjonsstedet nøye (70).

FISS utvikles ofte ikke før det har gått flere måneder til år etter vaksinasjon (60 s. 19, 68). I de fem vaksinasjonsstudiene vi har tatt utgangspunkt i, er det til sammen testet fire forskjellige vaksiner med adjuvans. FISS er ikke nevnt, og det er heller ikke rapportert om andre bivirkninger knyttet til administrasjonen av vaksinene (11, 12, 14, 32, 33). Det må likevel tas hensyn til at FISS som nevnt kan ta lang tid å utvikle. Det er derfor ikke sikkert at noen av kattene ville rukket å utvikle det i løpet av disse studiene med varighet på maksimalt 6-7 måneder.

8.1.9 Metylprednisolonacetat

Metylprednisolonacetat (MPA) er et glukokortikoid mye brukt for å begrense inflammasjon på grunn av den immunsuppressive effekten (71, 72). MPA virker ved å trenge gjennom cellemembranen til aktuelle celler og binde seg til spesifikke reseptorer. Her endrer MPA proteinsyntesen i eksempelvis T-celler slik at leukocytter ikke transporteres til inflammasjonsstedet. I tillegg til å hemme rekrutteringen av leukocytter til lokasjoner med inflammasjon (72), hemmer MPA også andre deler av den cellemedierte immunresponsen (73). Den cellemedierte immunresponsen er den delen av immunsystemet som sørger for dannelsen av T-lymfocytter (74). T-lymfocytene gjenkjenner virusinfiserte celler og destruerer dem. De skiller også ut kjemiske forbindelser som muliggjør mobilisering av leukocytter til utsatte lokasjoner i kroppen (75). I og med at MPA har en innvirkning på den cellemedierte immunresponsen ved å hemme T-cellefunksjon er det interessant å undersøke hvorvidt det kan ha hatt en betydning for resultatet i studien som administrerer dette.

MPA ble administrert fire timer før og syv dager etter studieenheter ble eksponert for smittestoffet i hovedstudie nummer 2. Doseringen brukt i den studien var 10 mg/kg gitt intramuskulært (12). Gjennomsnittlig dosering for et lignende preparat med samme virkestoff er 20 mg/katt eller 4 mg/kg gitt subkuttant (76, 77). Grunnet den høye doseringen må man kunne anta at effekten på den cellemedierte immunresponsen har vært av betydelig omfang.

Det har blitt stilt spørsmål ved å inkludere MPA som en del av intervensjonen i vaksineforsøk (77). Dette tas blant annet opp i hovedstudie nummer 1. Her legges det frem at cellemediert immunrespons svekkes og at humoral immunitet dermed under kunstige forhold fremmes. Forfatterne av artikkelen påpeker i tillegg at levende rekombinante canarypox virus-vektor vaksiner har vist seg å ha en god evne til å fremme cellemediert immunrespons (11), et

eksempel er vaksinen Purevax FeLV. Virkningsmekanismen til inaktiverte helt-virus vaksiner er ikke godt dokumentert, men det er vist at de har en god evne til å fremkalle en humoral og antistoffbasert immunrespons (77). Inklusjon av MPA-administrasjon vil favorisere inaktiverte helt-virus vaksiner som gir bedre humoral immunrespons. Den fundamentale forskjellen i virkningsmekanisme mellom vaksinene kan ha vært en medvirkende faktor til at Purevax FeLV i hovedstudie nummer 1 beskyttet mot persistent antigenemi i 95% av tilfellene (11), mens i hovedstudie nummer 2 hvor det ble administrert MPA beskyttet vaksinen kun 50% av studieenheter mot persistent antigenemi. Forskerne i hovedstudie nummer 2 er ansatt i firmaet som har utviklet den testede inaktiverte helt-virus vaksinen, Nobivac feline 2-FeLV. Valg av studiedesign favoriserer virkningsmekanismen til denne vaksinen, og det kan derfor foreligge en interessekonflikt (12).

En av hovedårsakene til at MPA har blitt anvendt i slike forsøk er at det sikrer høy nok andel persistent antigenemiske i kontrollgruppen. MPA har ofte blitt brukt grunnet utfordringer med å gjøre nok studieenheter persistent antigenemiske. Dette fordi virusstammen som har blitt brukt har hatt for lav virulens (77, 78). Løsningen vil være å bruke høyvirulente virusvarianter (77), eksempler på disse er FeLV-A/61E eller FeLV-A/Glasgow-1. En annen studie fra 2015 viser at en stor andel persistent antigenemiske i kontrollgruppen kan oppnås uten bruk av MPA, hvor intervensjonen var samvær med kjent persistent viremiske katter. I denne studien utviklet 78% av kontrollgruppen persistent antigenemi, uten injeksjon av smittestoff (79). Dette kan indikere at bruk av MPA er uheldig i og med at FeLV-virusstammer i dag er virulente nok. Forfatterne av hovedstudie nummer 2 (12), har kommet med en uttalelse knyttet til skepsisen rundt MPA-bruk i deres forsøk. Her påpeker de blant annet at studien viser at vaksinasjon med Nobivac feline 2-FeLV beskytter bedre mot persistent antigenemi enn Purevax FeLV hvis katten allerede har et svekket immunsystem (78).

8.1.10 Koinfeksjoner

Alle studiene benytter katter som er *Specific Pathogen Free* (SPF). Kattene er da garantert fri for en rekke feline infeksjonssykdommer fra produsenten, men FeLV er ikke blant disse.

Kattene som klassifiseres som SPF skal være fri for felint parvovirus (FPV) (80), så derfor testes de ikke for dette rutinemessig i forkant av eksponering. I hovedstudie nummer 3 ble det oppdaget underveis at alle studieenheter hadde en koinfeksjon med FPV. Det ble gjennomført PCR på FeLV-smittestoffet og det ble konstatert kontaminert med FPV (32). I og med at SPF-katter skal være fri for FPV (80), er det lite sannsynlig at enkelte allerede var smittet før eksponering. Det er kjent at ved kontaminering med immunsupprimerende agens under vaksineforsøk så vil inaktiverte helt-virus vaksiner ha en fordel (60 s. 18), og dermed levende vaksiner en ulempe. Det gjør det spesielt interessant å sammenligne hovedstudie nummer 3 med andre studier uten oppstått koinfeksjon.

Hovedstudie nummer 3 er den eneste inkluderte studien hvor alle studieenheter har FPV-koinfeksjon under forsøket. I denne studien undersøkes effekten av vaksinene Versifel FeLV og Purevax FeLV (32). Versifel FeLV er en inaktivert helt-virus vaksine og Purevax FeLV er en levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine (26, 81). Hovedstudie nummer 1 undersøker effekten av de samme vaksinene, i tillegg til Nobivac feline 2-FeLV (11). Under denne studien var det ingen mistanke om at studieenheter var smittet av andre agens, noe som gir mulighet for sammenligning av resultatene. Resultatene fra studiene med hensyn på persistent antigenemi og virkningsmekanismene til vaksinene er presentert under i Tabell 9.

Tabell 9: Tabellen illustrerer forskjellen i resultatene knyttet til persistent antigenemi mellom hovedstudie nummer 1 og 3.

	Versifel® FeLV		Purevax® FeLV	
Vaksinetype	Inaktivert helt-virus vaksine		Levende rekombinant canarypox virus-vektor vaksine	
Adjuvans	+		-	
Type immunrespons som fremmes	Humoral		Cellemediert	
Prosentandel med persistent antigenemi i testgruppen	Hovedstudie nr. 1 (Ingen koinfeksjon) <u>15%</u>	Hovedstudie nr. 3 (Koinfeksjon m/FPV) <u>11%</u>	Hovedstudie nr. 1 (Ingen koinfeksjon) <u>5%</u>	Hovedstudie nr. 3 (Koinfeksjon m/FPV) <u>80%</u>

Tabell 9 viser tydelig spredningen mellom resultatene i studiene. Versifel FeLV utviser god beskyttende effekt i begge studier, i og med at under 20% av studieenheter utviklet persistent antigenemi (11, 32). Disse resultatene er tilsynelatende uavhengige av annen infeksjonsstatus. Dette støtter informasjonen om at inaktiverte helt-virus vaksiner gir god beskyttelse ved smitte med andre agens (60 s. 18). FPV gir immunsuppresjon (32, 82), og vil i størst grad svekke den cellemedierte immunresponsen og dermed beskyttelsen mot persistent antigenemi. I likhet med MPA vil dette ha en større negativ innvirkning på studieenheter vaksinert med levende canarypox virus-vektor vaksiner som Purevax FeLV, enn de vaksinert med inaktiverte helt-virus vaksiner (73).

I hovedstudie nummer 1, uten koinfeksjon med FPV, utviklet kun 5% av Purevax FeLV-vaksinerte persistent antigenemi. Vaksinen ble her funnet å ha en statistisk signifikant effekt (11). I hovedstudie nummer 3, med FPV-koinfeksjon, utviklet 80% av Purevax FeLV-vaksinerte persistent antigenemi og vaksinen kunne dermed ikke sies å ha en statistisk signifikant effekt (32). Forskjellen mellom studiene er påfallende og det er sannsynlig at FPV-infeksjonen har vært avgjørende for denne forskjellen. Andre forsøk viser også at Purevax FeLV har en statistisk signifikant evne til å beskytte mot persistent antigenemi. Et eksempel er i hovedstudie nummer 5 hvor kun 20% av Purevax FeLV-vaksinerte, tidligere Eurifel (30), utviklet persistent antigenemi (33). Under forhold med immunsuppresjon induisert av MPA viser Purevax FeLV ikke god nok evne til beskyttelse statistisk sett (12). Assosiasjonen mellom immunsuppresjon, vaksinsens virkningsmekanisme og immunrespons er påfallende i disse studiene.

Det har blitt stilt spørsmål om hvorvidt resultatene kan tillegges nevneverdig vekt i og med at FPV-infeksjon samtidig med potensiell FeLV-smitte ikke kan sies å være nærmest mulig naturlige forhold (82). Forfatterne bak hovedstudie nummer 3 har forsvart FPV-hendelsen både i studien og i egen *expert opinion* (32, 83). I det selvstendige skrevet fremlegges det at FeLV-infiserte katter med svekket immunsystem vil være mer utsatt for andre infeksjonsagens slik som FPV. Dette underbygger andre anbefalinger om at inaktiverede helt-virus vaksiner bør velges for immunsupprimerte individer. Her bør det påpekes at alle studieenheter mottok samme volum av smittestoffet. Ytterligere forskjeller i studiedesign kan ha vært med på å påvirke resultatene, slik at avvikene her ikke nødvendigvis kun skyldes koinfeksjonen. I og med at FPV-infeksjonen først oppstod på tidspunktet for eksponering, påpeker forskerne at FPV ikke kan ha spilt nevneverdig inn på selve byggingen av immunitet

(83). Det kan likevel tenkes at det kan ha hatt en viss innvirkning på prosessen, fordi forsøksvis bekjempelse av FPV og FeLV fant sted på samme tidspunkt.

Det kreves ytterligere forskning vedrørende virkningsmekanismen til de ulike vaksinene under immunsuppressive forhold for å konkludere med hvor stor innvirkning FPV-infeksjonen har hatt. Rutinemessig testing av smittestoffet for vanlige feline infeksjonsagens som skal brukes i forsøk kan likevel anbefales.

8.1.11 Klinisk relevans av ELISA og PCR

En essensiell faktor som kan gjøre det vanskelig å sammenligne og vurdere de ulike vaksinasjonsstudiene er hvordan de har målt effekten av vaksinene. Det finnes flere ulike markører å ta utgangspunkt i, for eksempel antigenemi, viremi eller proviralt DNA. Da vil også testmetodene som brukes variere etter hva man ønsker å undersøke. Det gjennomgående i hovedstudiene er allikevel påvisning av persistent antigenemi og proviralt DNA, målt med henholdsvis ELISA-tester og ulike typer PCR. Disse to testmetodene brukes både alene og hver for seg, og det er derfor interessant å undersøke betydningen av testmetodene i studiene.

Testmetoden som er mest brukt i rutinediagnostikk, og som også er mye brukt i kliniske studier er ELISA (3, 35). Påvisning av FeLV p27 antigen med ELISA brukes for å sjekke om katten er antigen-positiv. Dette er viktig for å fastslå kattens nåværende infeksjonsstatus.

Persistent antigenemiske katter har som regel pågående virusreplikasjon som medfører FeLV-relatert sykdom, og de er smittsomme for andre katter (1, 3). PCR er ikke rutinemessig brukt i FeLV-diagnostikk. Det brukes likevel ofte for å bekrefte eller avkrefte inkonklusive resultater fra andre tester, men er sjeldent førstevalg som test. Metoden er også hensiktsmessig å bruke om man ønsker å undersøke om det foreligger en latent infeksjon. Dette fordi katter kan være

proviralt DNA-positive selv om de er antigen-negative, som vil si at de ikke nødvendigvis er klinisk påkjent eller positive på ELISA-tester (1, 35). De har likevel proviralt DNA integrert og det er en viss risiko for at viruset reaktiveres ved en senere anledning. Man får altså verdifull informasjon fra både ELISA- og PCR-tester hver for seg, men det vil gi en bedre og bredere forståelse av individets infeksjonstilstand om man anvender begge deler. Dette gjelder både i klinikksituasjon og i kliniske studier, og spesielt i sistnevnte hvor man undersøker hvorvidt vaksinerings har en effekt.

8.1.12 Bruk av ELISA og PCR i studiene

ELISA er den enkleste diagnostikken å gjennomføre både i kliniske studier og i klinikk, fordi man kan ta i bruk kommersielt tilgjengelige ELISA SNAP-tester. Det gjør at man ikke behøver å sende prøvene til et eksternt laboratorium, men kan spare både tid og ressurser på å utføre testene selv. Alle de fem hovedstudiene vi har tatt utgangspunkt i har brukt ELISA-tester for antigenemi. To av studiene har brukt *real-time* PCR for proviralt DNA i tillegg til ELISA (11, 32), og tre har også brukt *real-time* revers transkriptase PCR for viralt RNA (12, 14, 33). PCR er generelt ikke like tidseffektivt og kostnadsbesparende som ELISA, da det vanligvis undersøkes ved eksterne laboratorier. Det er likevel en stor fordel at alle de fem hovedstudiene har brukt *real-time* PCR for proviralt DNA for å få best vurdering av effekten av vaksinene, og sammenligning på tvers av studiene.

En relevant faktor å undersøke i hovedstudiene er knyttet til testingen av kattene i forkant av eksponering. Siden FeLV ikke er et av patogenene SPF-katter er fri for (80), er det ikke gitt at det er tilstrekkelig å teste om de er positive for p27 antigen med ELISA i forkant av eksponering. Selv om sannsynligheten er liten for at kattene har vært utsatt for FeLV-smitte tidligere, kan man ikke utelukke det. Dersom kattene tidligere har vært eksponert for FeLV vil

de mest sannsynlig ha integrert proviralt DNA, og det vil ikke oppdages med mindre man tester med PCR. Selv om kattene er antigen-negative med ELISA-testing, kan de være proviralt DNA-positive og dermed latent infisert. Dette vil kunne gi et annet utfall i forsøket, siden reaktivering av infeksjonen vil arte seg annerledes enn ny eksponering for smittestoffet. Effekten av vaksinasjon vil ikke kunne sammenlignes da vaksinerings av allerede smittede individer ikke har noen terapeutisk effekt (16). Kun ett av hovedstudiene har testet studieenheter for både antigenemi og proviralt DNA før eksponering (12). Det er derfor tydelig at ikke alle tillegger dette like stor vekt, fordi persistent antigenemi har mest klinisk relevans.

Et annet aktuelt spørsmål er om selve vaksinerings kan gi utslag på testene. *American Association of Feline Practitioners* skriver i sine retningslinjer fra 2008 at dette ikke anses som et problem siden ELISA for FeLV detekterer antigen og ikke antistoffer. Likevel kan det forekomme en viss grad av kontaminering om man tester direkte etter vaksinerings, spesielt med levende vaksiner, da blodet fremdeles kan inneholde antigener fra vaksinen. Det er usikkert hvor lenge dette kan vedvare (35). Det vil uansett være en fordel i studiene som tester kattene både før vaksinerings og før eksponering, da man kan sammenligne disse resultatene og har mulighet til å fange opp eventuelle interfererende resultater fra vaksinen.

8.1.13 Definerings av persistent antigenemi

Gjennomgående likheter i forsøkene når det kommer til definisjoner og utførelse vil gjøre det enklere å sammenligne på tvers av studiene. En fordel i hovedstudiene er at alle har brukt persistent antigenemi som en av flere eller eneste markør for infeksjon, og definisjonen er mer eller mindre lik i alle. Definisjonen er minst tre positive påfølgende prøver i løpet av en periode eller fem positive prøver som ikke nødvendigvis er påfølgende i løpet av en periode

(11, 12, 32, 33). De ulike studiene anvender forskjellige testintervaller og perioder hvor de positive prøvene må være tatt innenfor. Ett av studiene definerer persistent antigenemi som kun tre positive påfølgende prøver (14). Det er likevel en vesentlig likhet her som gjør resultatene enklere å etterprøve.

8.1.14 Varighet av forsøkene

En annen faktor å ta i betraktning er varigheten av forsøkene i forhold til hvor mange individer som utvikler persistent antigenemi. En vanlig prosedyre i forsøkene er å avlive kattene så fort de oppfyller kriteriene for persistent antigenemi, for å unngå at de skal utvikle sykdom knyttet til dette. Når forsøket anses som ferdig, avlives resterende katter uavhengig av prøveresultatene. Spørsmålet i dette tilfellet blir da hvor mange av kattene som ble avlivet ved forsøkets slutt som for eksempel var ett positivt prøveresultat fra å bli definert som persistent antigenemiske, eller som kunne ha blitt det i løpet av noen uker. Dette gjelder også katter som blir avlivet underveis i forsøket av andre årsaker, eksempelvis ved komplikasjoner under anestesi. Flere katter kan dermed ha vært i ferd med å utvikle persistent antigenemi, men ikke fått leve lenge nok til at det ble påvist. Da varigheten på forsøkene ikke har vært lenger enn maksimalt 17 uker etter eksponering (33), kan dette ha vært en mulighet.

8.2 BEHANDLING OG DYREVELFERD

8.2.1 Dyrevelferdsmessige aspekter ved behandling

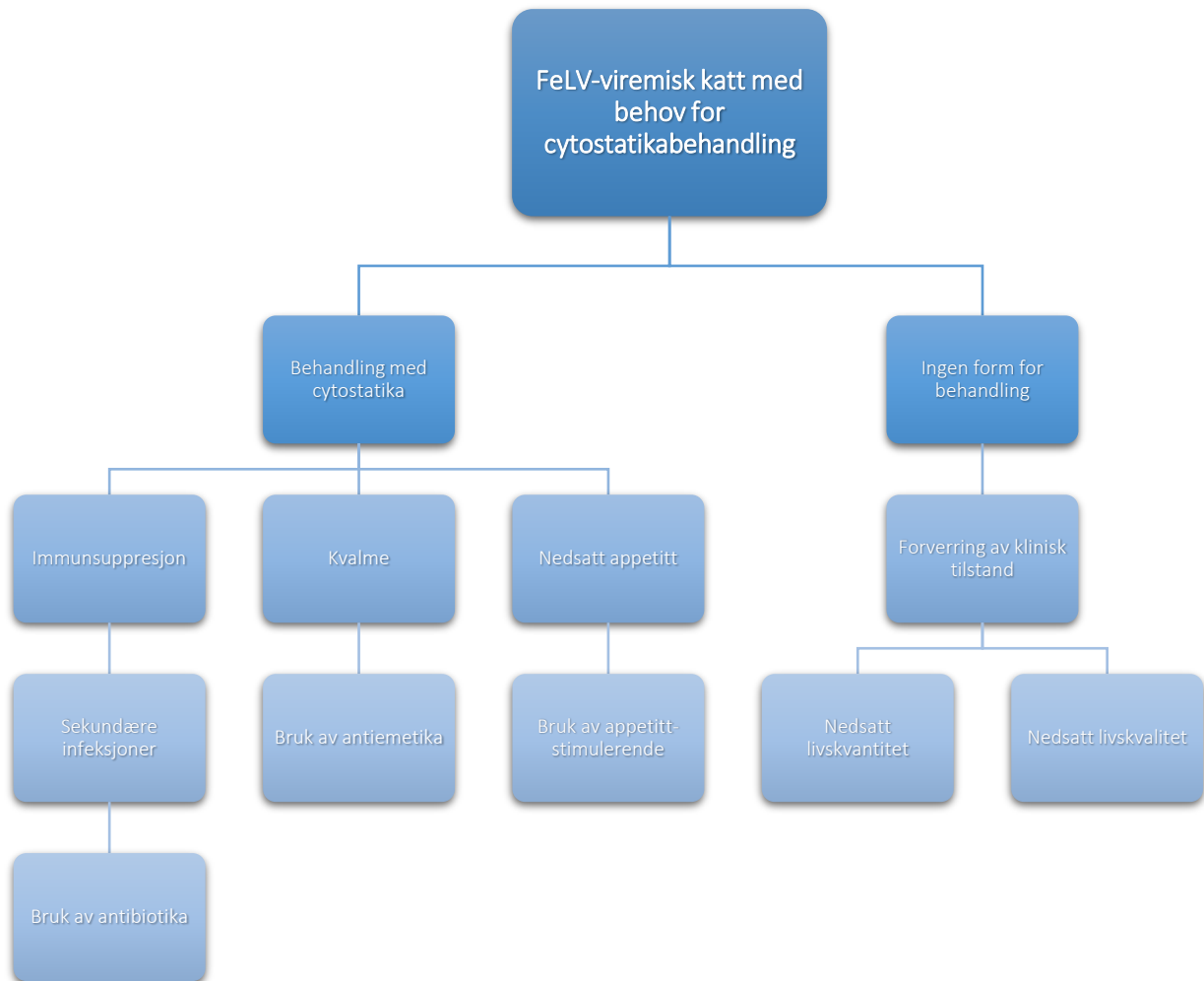
Om man har en katt som er syk, være seg FeLV-relatert sykdom eller annet, innebærer det ofte et etisk dilemma i forbindelse med hva man skal gjøre videre. Selv om det ikke finnes et konkret behandlingsalternativ for å kurere en viremisk FeLV-pasient, er det som nevnt mulig å forsøke flere ulike typer støttebehandling og behandling av sekundære lidelser. Spørsmålet er ofte hvor langt det er etisk forsvarlig å fortsette med behandling før det ikke lenger er i henhold til dyrevelferdsmessige krav, og når det skal settes en grense. Ved eutanasi vil all fremtidig lidelse opphøre, og det kan i noen tilfeller være det mest skånsomme for påkjente pasienter (84). Dyrets egeninteresse og livskvalitet skal alltid gå foran hensyn til eiers psykologiske helse forbundet med valget mellom behandling eller eutanasi (85). I og med at dyr ikke kan overholde prinsippet for autonomi, vil eier være ansvarlig for å ta en informert avgjørelse som inkluderer et estimat av dyrets egeninteresse (86).

Dyreeiere vil ofte ha fokus på økt livskvantitet, det vil si å forlenge dyrets levetid. Dette kan man anta at dyrene ikke har noen formening om selv, men at livskvaliteten er det som affiserer dem. Her har både veterinærer og dyrepleiere en svært viktig rolle når det gjelder å informere og veilede eier til å ta en avgjørelse som er riktig for både dyret og seg selv (87). Selv om veterinæren gjerne håndterer det kliniske, er det ofte slik at dyrepleier står for mye av kommunikasjonen med eier og dermed har opprettet et godt tillitsforhold. Dette gjør dyrepleiere like viktige i en slik prosess. Kunnskap om sykdommen og behandlingsalternativer er naturligvis viktig for å gjøre en hensiktsmessig vurdering av mulige bivirkninger som kan oppstå og hvordan dette eventuelt vil påvirke kattens livskvalitet. Viktigheten av kjennskap til ulike fremgangsmåter og hjelpemidler man kan bruke for å ta en god etisk avgjørelse må anerkjennes. Dette vil drøftes mer inngående.

8.2.2 Problematikk knyttet til bruk av cytostatika

Når det gjelder katter med lymfom, er det tydelig at det er blitt en økende tendens til å forsøke behandlingsmetoder som cytostatika. Selv om cytostatika i størst grad brukes til behandling av maligne kreftformer, vil det som nevnt også kunne være en del av behandlingen ved immunmediert hemolytisk anemi. Selv om medikamentene som brukes er ulike, vil oftest bivirkningene være av tilsvarende karakter. Katter tolererer ofte behandlingen godt, i og med at det er utviklet protokoller for selve cytostatikabehandlingen, og for støttebehandling ved eventuelle bivirkninger (3, 36). Til tross for gode protokoller, kan det være vanskelig å vurdere om akkurat denne pasienten er i god nok fysisk og psykisk stand til å tåle belastningene en slik behandling medfører. Dette gjelder spesielt om pasienten er FeLV-viremisk og har andre lidelser i tillegg.

Mange av kattene som behandles med cytostatika må få medikamenter daglig for å behandle både dårlig appetitt, kvalme og smerte for å fungere bra. Dette er medikamenter som ofte er relativt enkle å administrere og inkorporere i hverdagen. Det er allikevel et faktum at kattens velferd vil være svekket uten, og det er en vurderingssak hvorvidt en katt som er avhengig av slike medikamenter daglig har god dyrevelferd eller ikke. Noen av de vanligste negative konsekvensene ved cytostatika som indisert behandlingsvalg er presentert i Figur 7. Det er også viktig å huske på at symptomer som anoreksi ikke behøver å være relatert til selve cytostatikabehandlingen. Anoreksi kan indikere at katten generelt mistrives eller har andre smerter, og at det dermed ikke er sikkert at medikamentene kan gi bedring.



Figur 7: Figuren beskriver negative konsekvenser ved cytostatika som indisert behandlingsvalg.

8.2.3 utfordringer relatert til kattens livsstil

Et annet faktum med denne typen behandling er at det vil medføre et behov for jevnlig besøk hos veterinær. Det kan være relatert både til selve behandlingen, og til oppfølging i form av kontroller med for eksempel hematologiundersøkelser (36). Dette vil for mange katter være forbundet med stress og ubehag. utfordringene er forbundet med hyppig transport til klinikken, i tillegg til mulig eksponering for smitte fra andre dyr. Stress induert av blodprøvetaking kan også oppstå. Selv om dette er en praktisk faktor som kan være lett å

overse når man vurderer eventuell oppstart av behandling, er det likevel viktig at dyreeier og dyrehelsepersonell diskuterer temaet.

Mange katter er avhengige av rutiner og stabile omgivelser. De er ofte sensitive for endringer både av større og mindre karakter, som fort kan oppfattes som stressende og føre til dårligere trivsel. Dette vil kunne gjøre seg gjeldende om man skal behandle en viremisk katt, som ofte får betydelige endringer i hverdagen. Blant annet vil det kunne by på problemer å holde en katt inne som er vant til å være ute. Selv om FeLV oftest smitter yngre individer (3, 7, 32, 35), og disse kanskje ikke er vant til å være ute ennå, kan det også skje at en voksen katt som har hatt fri utetilgang i mange år blir viremisk. Den plutselige restriksjonen mot å få gå ut og frihetsberøvelsen det gir vil kunne arte seg både fysisk og ved mentalt stress. Dette gjelder spesielt hos godt voksne katter som har bygget opp vaner over lengre tid og er mer sårbare for endringer. Ifølge Mattilsynet kan katter leve et godt liv som innekatter, med riktig aktivisering og selskap. Dersom eier er mye borte og katten ofte er alene, anbefales det at katten bor sammen med andre artsfrender den kan finne selskap i (88). Dette kan være vanskelig å gjennomføre for en viremisk katt med tanke på smitteoverføring. Det bør derfor tenkes nøye gjennom om katten kan tolerere å bli holdt inne resten av sitt liv, i tillegg til de andre faktorene den må tolerere ved behandling.

Negative følelser eller opplevelser som vedvarer, hindrer pasienter i å rette sitt mentale fokus mot positive opplevelser de vanligvis setter pris på. Dette kan for eksempel bli tilfellet hos persistent viremiske pasienter med multimodale plager og større endringer i livsstil. Negative følelser som er tilstede over tid vil kunne føre til at katten ikke lenger nyter selskapet til eier. Av denne grunn bør fokuset hos kronisk syke pasienter være å rette opp i negative følelser, deretter å tilføre positive opplevelser (89).

8.2.4 Lovverket

I dyrevelferdsloven § 1 fremkommer det at «formålet med loven er å fremme god dyrevelferd og respekt for dyr». Det står i § 3 at dyr skal «(...) beskyttes mot fare for unødige påkjenninger og belastninger», og i § 9 første ledd at «medisinsk og kirurgisk behandling skal utføres på en dyrevelferdsmessig forsvarlig måte og ivareta dyrets funksjonsevne og livskvalitet» (90). Dette er høyst aktuelt i behandlingen av en viremisk FeLV-pasient. Den som har ansvar for katten er da lovpålagt å sørge for at katten har god dyrevelferd gjennom hele sitt liv. Dette innebærer å beskytte katten mot unødige påkjenninger og belastninger, samt sørge for at eventuell behandling den mottar er forsvarlig. Det er også viktig å ivareta dens livskvalitet og mulighet til å fungere i hverdagen.

Dyrevelferdsloven fastslår også at «dyr beskyttes mot skade, sykdom, parasitter og andre farer. Syke og skadde dyr skal gis forsvarlig behandling og avlives om nødvendig» i § 24 første ledd bokstav b (90). En katt som er viremisk og har utviklet FeLV-relaterte sykdommer vil på et tidspunkt ha behov for medisinsk behandling i form av kirurgi, blodtransfusjon eller annen støttebehandling. Om katten ikke får noen behandling vil det i de fleste tilfeller føre til lidelse og død. Eier av katten eller annen ansvarlig person er dermed lovpålagt å sørge for forsvarlig behandling eller avliving dersom katten er så påkjent at behandling ikke er et alternativ.

Det er i tillegg utarbeidet en egen lov som gjelder dyrehelsepersonell, kalt dyrehelsepersonelloven. Denne gjelder ifølge § 2 første ledd dyrehelsepersonell som har autorisasjon eller lisens, og dermed også dyrepleiere. Loven medfører at dyrepleiere i likhet med veterinærer har en rekke ansvar og plikter knyttet til sin tittel. Jamfør § 1 er lovens formål «(...) å bidra til at dyrehelsepersonell utøver forsvarlig virksomhet og dermed bidrar

til god dyrehelse, forsvarlig dyrevern, trygg mat og ivaretagelse av miljøhensyn». Sekundære infeksjoner hos viremiske pasienter vil ofte kreve gjentatt bruk av antibiotika. Her vil miljøhensyn knyttet til overforbruk av antibiotika utgjøre et problem. For å utøve forsvarlig virksomhet vil det, etter lovens formål, være påkrevd å bidra til god dyrehelse samtidig som miljøhensyn ivaretas. Problematikken som kan oppstå her er at det ikke nødvendigvis lar seg gjøre å overholde begge hensyn i like stor grad, uten at det ene går på bekostning av det andre.

Dyrehelse og dyrevern er viktige fokusområder for alt av dyrehelsepersonell. I tillegg spesifiserer lovens § 12 nr. 1 at dyrehelsepersonell plikter «å arbeide for velferd og sunnhet hos dyr (...)», og § 12 nr. 2 at dyrehelsepersonell plikter «å medvirke til etisk og forsvarlig dyrehold» (91). Alle disse lovtekstene bør ligge til grunn for alt av dyrehelsepersonell til enhver tid. I dette tilfellet bør lovteksten også ligge til grunn for vurderingen man gjør og diskusjonen man har med dyreeier i forbindelse med behandling av en viremisk FeLV-pasient.

8.2.5 Fremgangsmåter og verktøy i vurdering av dyrevelferd

European College of Veterinary Anaesthesia and Analgesia har dannet en arbeidsgruppe de kaller et etikkråd, som skal diskutere etisk krevende kasus med hensikt å forbedre håndteringen av disse. De nevner spesielt to faktorer man kan se på for å vurdere om behandling av et dyr er etisk forsvarlig: forbedring av helse og forbedring av livskvalitet i det lengre løp. Om en av eller begge faktorene blir vesentlig bedre for dyret ved behandling, vil det kunne være etisk forsvarlig å gjennomføre en behandlingsprosedyre selv om det kan medføre noe ulempe for dyret – så fremt det er til dyrets beste og det får gode følger for helse og livskvalitet (92). Det vil ofte være naturlig for dyrepleiere, så vel som veterinærer, å bidra

til vurderingen av helse og livskvalitet. Her vil det være nyttig å kjenne til de ulike velferdsindikatorerne, og i samarbeid med eier vurdere kattens egne forutsetninger for å opprettholde disse. I tillegg finnes det flere ulike hjelpemidler man kan bruke i en slik vurdering.

For at det skal være enklere for eier og dyrehelsepersonell i samarbeid å vurdere de etiske aspektene rundt behandling, er det fordelaktig å involvere eiere fra start og kartlegge forholdet de har til katten sin. Et nyttig hjelpemiddel vil kunne være å be eiere lage en liste før man igangsetter behandling, med hva de mener er viktig og bra for katten i dens liv, og hvordan de som eiere kan merke dette på katten (93). På denne måten kan de senere i behandlingen se på denne listen, spesielt hvis de på et tidspunkt er i tvil om kattens velferd er svekket, og bruke den til å vurdere kattens livskvalitet ut fra forutsetningene de tidligere hadde satt. Dette kan gjøre det enklere for eier å se ting fra et annet perspektiv, selv når de står midt i situasjonen.

8.2.6 Smertescoring

Universitetet i Glasgow og Universitetet Edinburgh Napier har sammen utviklet et verktøy for smertescoring spesielt beregnet til katt. Det er en kortversjon hovedsakelig ment til bruk i klinikk, men man kan også trekke en del paralleller til en katt i hjemmet. Ved hjelp av dette verktøyet skal man først vurdere kattens oppførsel i bur eller på avstand i henhold til ulike punkter. Deretter skal man vurdere faktorer som posisjonering av kattens ører og munnparti i henhold til tegninger, se hvordan katten kommuniserer om man stryker den, og til slutt hvordan den reagerer på berøring av smertefullt område. Alle disse faktorene gis et antall poeng etter hva som samsvarer best med kattens oppførsel, og man ender opp med en viss poengsum hvor totalen er 20 (94). Her kan man vurdere en rekke objektive smertetegn, og en

høy poengsum vil tilsi at det er sannsynlig at katten har smerter. Dette vil ikke være en fasit, men snarere et fint verktøy i kombinasjon med en subjektiv vurdering.

8.2.7 De fem velferdssetningene

I Storbritannia opprettet velferdskomitéen for gårdsdyr (*Farm Animal Welfare Committee, FAWC*) et rammeverk kalt «*Five Freedoms*» for å opprettholde velferden til gårdsdyrene. I 2006 ble dette tilpasset til «*Five Animal Welfare Needs*», et rammeverk som gjør seg gjeldende for alle husdyr. Dette er nyttig å bruke i vurderingen av de grunnleggende velferdsbehovene til alle domestiserte dyr, og kan dermed anvendes til katter. De fem velferdssetningene er fremstilt grafisk i Figur 8. Oversatt til norsk omtaler disse fem velferdssetningene behov for et tilpasset miljø, behov for en tilpasset diett, behov for å kunne utvise vanlige atferdsmønstre, behov for å bo sammen med eller uten andre dyr etter egen preferanse og behov for beskyttelse mot smerte, lidelse, skade og sykdom (42 s. 15-21). Disse tar hensyn til både mentale og fysiske velferdsfaktorer, og kan brukes i praksis ved å gjøre en grundig vurdering av hvilke av disse behovene katten får dekket i sitt liv, og eventuelt hva som mangler og i hvilken grad dette påvirker velferd og livskvalitet. Her er behovet for beskyttelse mot smerte aktuelt, i tillegg til behovet for å utvise vanlig atferdsmønster. En FeLV-viremisk katt som er svært hemmet av smerter eller sykdom vil ofte ikke kunne gjøre dette, og vil heller ikke ha muligheten til å gå ut og inn som ønskelig.



Figur 8: Fremstilling av "Five Animal Welfare Needs" som beskrevet i *WSAVA Animal Welfare Guidelines*.

9 KONKLUSJON

I denne oppgaven har vi undersøkt effekten av ulike FeLV-vaksiner. Resultatene ble hovedsakelig innhentet fra fem hovedstudier, i tillegg ble det brukt andre studier og litteratur for å svare på problemstillingen. Studiene har ulikt design, noe som gjør sammenligning av resultater krevende. Et eksempel på dette er at studiene har valgt ulike administrasjonsruter for smittestoffet, og varierende volum av dette. Gjennom innhenting av relevant informasjon kan både bruk av intraperitoneal og oronasal administrasjon forsvares. Eksponering som best simulerer naturlig infeksjonsmåte vil likevel være å foretrekke. I dette tilfellet vil det være oronasal administrasjon eller eksponering for katter med kjent viremisk tilstand.

FeLV induserer en immunsuppressiv tilstand og administrasjon under forsøket med metylprednisolonacetat eller koinfeksjoner med tilsvarende effekt på immunsystemet bør ikke forekomme. Det har vist seg at levende canarypox virus-vektor vaksiner vil prestere dårligere enn inaktiverede helt-virus vaksiner under slike forhold. Usikkerheten rundt konsekvensene ved bruk av metylprednisolonacetat kan føre til at validiteten av forsøk svekkes der dette brukes.

Andre systematiske og tilfeldige feil vil også ha betydning for utfallet i studien. Dette har blitt diskutert inngående i vår studie. Resultatene for hver vaksine varierer enten betydelig eller noe mellom hver studie, men enkelte presterer godt i flere. Nobivac® feline 2-FeLV gir tilstrekkelig beskyttelse mot persistent antigenemi i tre av tre hovedstudier hvor denne ble testet. Denne inaktiverede helt-virus vaksinen bør på sikt vurderes å bli tatt inn på det norske markedet. Purevax® FeLV er den eneste levende canarypox virus-vektor vaksinen som har blitt testet i fire av de fem hovedstudiene. Vaksinen gir tilstrekkelig beskyttelse mot persistent antigenemi i to av fire studier. Purevax® FeLV presterer ikke godt i to av studiene, hvor det

administreres metylprednisolonacetat i den ene og studieenheterne har en koinfeksjon med felint parvovirus i den andre. Vaksinen kan derfor regnes som et godt valg hvis den ikke anvendes under immunsupprimerende omstendigheter. Det er fordeler og ulemper med hver vaksintype, og det må foretas en risikovurdering i forkant av vaksinerings. Ettersom prevalensen av FeLV er lav i Norge, er det ikke nødvendig å vaksinere katter mot dette rutinemessig. Det er kun katter med høy risiko for å bli smittet av FeLV som bør vaksineres. Det vil være mer hensiktsmessig å vaksinere rutinemessig i andre land der prevalensen er høyere enn i Norge.

I tilfeller hvor katten allerede har utviklet persistent antigenemi er dyrevelferden et viktig aspekt. Persistent viremiske katter vil forverres klinisk og rammes av FeLV-relaterte sykdommer på sikt. Selv om prognosen ikke er god, kan palliativ behandling vurderes. Det finnes ingen behandling mot FeLV, men man kan behandle sekundære infeksjoner som kan oppstå. Vedrørende om det er dyrevelferdsmessig forsvarlig å behandle eller ikke er et diskusjonsspørsmål. Det finnes lovverk man kan støtte seg på og ulike retningslinjer som kan fremme en god diskusjon. Her er det essensielt å tilpasse en eventuell behandlingsplan til det aktuelle individet og ha en god dialog med eier samt kollegaer. Det som er viktigst for en klinisk syk, viremisk FeLV-pasient som skal behandles vil være å maksimere livskvaliteten til tross for eventuelle bivirkninger som oppstår. Sannsynligheten for at katten opplever en større mengde negative følelser enn positive er stor. Det viktige for slike pasienter er derfor å forsøke og lindre eller eliminere de negative følelsene først, for deretter å tilføre og forsterke positive følelser. Dette vil bidra til å skape en bedre balanse, og aller helst en overvekt av de positive følelsene. Her må livskvantitet vurderes opp mot livskvalitet og en rekke andre faktorer.

10 TAKK TIL BIDRAGSYTERE

Veileder Mette Myrmel for detaljerte tilbakemeldinger og veiledning.

Camilla Jensen Velvin ved VESO apotek for hjelp med data om vaksiner i Norge.

11 SUMMARY

Title: Prevention of Disease Related to Feline Leukemia Virus and Caring for the Viremic Patient - Focusing on Vaccination and Animal Welfare

Authors: Julie Bunes Granås, Camilla Krogstad Hasselgård and Charlotte Sigrid Marie Lydersen

Supervisor: Mette Myrmel, Institutt for mattrygghet og infeksjonsbiologi

In this systematic review we have examined the effect of available vaccines against FeLV, and at the same time we discussed the validity of the acquired results. The studies differ in design, which leads to differences in results regarding the same vaccine and also complicates the comparison. Out of all included studies the vaccine Nobivac® feline 2-FeLV shows a consistent degree of protection. This vaccine provides a sufficient degree of protection against persistent antigenemia in three out of the three studies where it was tested. To this day it is not available in Norway, but should in time be considered approved for use.

If the cat already is persistently antigenemic, the focus will be directed towards palliative and symptomatic treatment. Cats with persistent antigenemia, will remain in a viremic state and over time develop FeLV-related diseases. Lymphoma and secondary infections are most

common, and there are drugs and other measures that can be taken to maximize quality of life during this phase. Euthanasia is an option, and by using guidelines, legislation and knowledge regarding cats' body language this decision can be made on a better basis of information. It is crucial to balance quantity of life against quality of life by having an informed dialogue with the owner and colleagues.

12 REFERANSER

1. Hartmann K. Clinical Aspects of Feline Retroviruses: A Review. *Viruses*. 2012;4(11):2684-710.
2. Jin YF, Ishibashi T, Nomoto A, Masuda M. Isolation and analysis of retroviral integration targets by solo long terminal repeat inverse PCR. *J Virol*. 2002;76(11):5540-7.
3. Lutz H, Addie D, Belák S, Boucraut-Baralon C, Egberink H, Frymus T, et al. Feline Leukaemia: ABCD Guidelines on Prevention and Management. *J Feline Med Surg*. 2009;11(7):565-74.
4. Markovitz DM. "Reverse genomics" and human endogenous retroviruses. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 2014;125:57-62; discussion -3.
5. MacLachlan NJ, Dubovi EJ, editors. *Fenner's veterinary virology*. 4th ed. London: Academic Press; 2011.
6. Dunham SP, Graham E. Retroviral Infections of Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2008;38(4):879-901.
7. Wilson S, Greenslade J, Saunders G, Holcroft C, Bruce L, Scobey A, et al. Difficulties in demonstrating long term immunity in FeLV vaccinated cats due to increasing age-related resistance to infection. *BMC Vet Res*. 2012;8:125-.
8. Hofmann-Lehmann R, Cattori V, Tandon R, Boretti FS, Meli ML, Riond B, et al. How molecular methods change our views of FeLV infection and vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*. 2008;123(1):119-23.
9. Hofmann-Lehmann R, Cattori V, Tandon R, Boretti FS, Meli ML, Riond B, et al. Vaccination against the feline leukaemia virus: Outcome and response categories and long-term follow-up. *Vaccine*. 2007;25(30):5531-9.
10. Rochlitz I, editor. *The Welfare of Cats*. 1st ed. Dordrecht: Springer 2007.
11. Grosenbaugh DA, Frances-Duvert V, Abedi S, Feilmeier B, Ru H, Poulet H. Efficacy of a nonadjuvanted recombinant FeLV vaccine and two inactivated FeLV vaccines when subject to consistent virulent FeLV challenge conditions. *Biologicals*. 2017;49:76-80.
12. Patel M, Carritt K, Lane J, Jayappa H, Stahl M, Bourgeois M. Comparative Efficacy of Feline Leukemia Virus (FeLV) Inactivated Whole-Virus Vaccine and Canarypox Virus-Vectored Vaccine during Virulent FeLV Challenge and Immunosuppression. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(7):798-805.
13. AniCura. Felint leukemivirus, FeLV [Internett]. AniCura; [cited 2019 13. feb]. Available from: <https://www.anicura.no/fakta-og-rad/katt/felint-leukemivirus-felv/>.
14. Torres AN, O'Halloran KP, Larson LJ, Schultz RD, Hoover EA. Feline leukemia virus immunity induced by whole inactivated virus vaccination. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010;134(1):122-31.
15. Ueland K, Lutz H. Prevalence of feline leukemia virus and antibodies to feline immunodeficiency virus in cats in Norway. *Zentralbl Veterinarmed B*. 1992;39(1):53-8.
16. Helfer-Hungerbuehler AK, Spiri AM, Riond B, Grest P, Boretti FS, Hofmann-Lehmann R. No benefit of therapeutic vaccination in clinically healthy cats persistently infected with feline leukemia virus. *Vaccine*. 2015;33(13):1578-85.
17. IDEXX Laboratories. IDEXX Snap tests consistently deliver superior performance [Internett]. IDEXX Laboratories; 2018 [cited 2019 11. feb]. Available from: https://idexxcom-live-b02da1e51e754c9cb292133b-9c56c33.aldryn-media.com/filer_public/cf/62/cf621c82-ca0b-4433-b50a-e846662ae2d3/snap-family-white-paper.pdf.

18. Garibyan L, Avashia N. Polymerase Chain Reaction. *J Invest Dermatol*. 2013;133(3):1-4.
19. Sirois M. *Laboratory Procedures for Veterinary Technicians*. 6th ed. St. Louis: Elsevier; 2014. 124-41 p.
20. IDEXX Laboratories. SNAP FIV/FeLV Combo Test [Internett]. IDEXX Laboratories; 2017 [cited 2019 11. feb]. Available from: https://idexxcom-live-b02da1e51e754c9cb292133b-9c56c33.aldryn-media.com/filer_public/fd/00/fd00728d-67fd-4609-9c38-c60020483b50/snap-combo-test-accuracy.pdf.
21. Hartmann K, Griessmayr P, Schulz B, Greene CE, Vidyashankar AN, Jarrett O, et al. Quality of different in-clinic test systems for feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus infection. *J Feline Med Surg*. 2007;9(6):439-45.
22. Sebastian C, William H. Immunochromatography: Formats and Applications. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research* [Internett]. 2016; 6(07). Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/4b98/dab6048649b955131b104bea579f5c0f7cc3.pdf>.
23. Parikh R, Mathai A, Parikh S, Chandra Sekhar G, Thomas R. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56(1):45-50.
24. Levy JK, Scott HM, Lachtara JL, Crawford PC. Seroprevalence of feline leukemia virus and feline immunodeficiency virus infection among cats in North America and risk factors for seropositivity. *J Am Vet Med Assoc*. 2006;228(3):371-6.
25. Felleskatalogen. Immunologiske midler til katt [Internett]. Felleskatalogen; [cited 2019 5. feb]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/atc-register/QI06A>.
26. Felleskatalogen. Purevax FeLV [Internett]. Felleskatalogen; 2018 [cited 2019 11. feb]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/purevax-felv-merial-563115>.
27. Felleskatalogen. Purevax RCP FeLV [Internett]. Felleskatalogen; 2015 [cited 2019 15. feb]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/purevax-rcp-felv-merial-563117>.
28. Felleskatalogen. Purevax RCPCh FeLV [Internett]. Felleskatalogen; 2015 [cited 2019 15. feb]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/purevax-rcpch-felv-merial-563118>.
29. Fricke S. A Revised Evidence Pyramid for Veterinary Clinical Resources [Internett]. USA: The 7th Evidence-Based Veterinary Medicine Association (EBVMA) Symposium; 2015 [cited 2019 27. feb]. Available from: https://www.ebvma.org/files/proceedings/2014/6th-EBVMA-Symposium_2014_Suzanne-Fricke.pdf.
30. European Medicines Agency. Purevax RCPCh FeLV: EPAR - Scientific Discussion [Internett]. European Medicines Agency; 2005 [updated 2005 22. nov; cited 2019 21. feb]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/purevax-rcpch-felv-epar-scientific-discussion_en.pdf.
31. Nobivac. Feline vaccines [Internett]. Nobivac; 2014 [cited 4. feb 2019]. Available from: <http://www.nobivac.ca/nobivac-feline-vaccines.asp>.
32. Stuke K, King V, Southwick K, Stoeva MI, Thomas A, Winkler MTC. Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge. *Vaccine*. 2014;32(22):2599-603.
33. Hofmann-Lehmann R, Tandon R, Boretti FS, Meli ML, Willi B, Cattori V, et al. Reassessment of feline leukaemia virus (FeLV) vaccines with novel sensitive molecular assays. *Vaccine*. 2006;24(8):1087-94.
34. Hartmann K. Efficacy of antiviral chemotherapy for retrovirus-infected cats: What does the current literature tell us? *J Feline Med Surg*. 2015;17(11):925-39.

35. Levy J, Crawford C, Hartmann K, Hofmann-Lehmann R, Little S, Sundahl E, et al. American Association of Feline Practitioners' feline retrovirus management guidelines. *J Feline Med Surg.* 2008;10(3):300-16.
36. Hayes A. Feline lymphoma 1. Principles of diagnosis and management. In *Pract.* 2006;28(9):516-24.
37. Felleskatalogen. Cerenia [Internett]. Felleskatalogen; 2015 [cited 2019 20. feb]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/cerenia-zoetis-547400>.
38. Primm K. Mirtazapine in cats: How much is too much? [Internett]. *Veterinary Medicine*; 2016 [cited 2019 20. feb]. Available from: http://veterinarymedicine.dvm360.com/mirtazapine-cats-how-much-too-much?fbclid=IwAR29qx85YOHZyUsmCTSA7I-ldU4vQw-Mjr-2ewpAAJV_TtEXovzQLoQ5DRE.
39. Mackin A. Approach to the anemic patient [Internett]. *Veterinary Medicine*; 2011 [updated 2011 1. okt; cited 2019 12. april]. Available from: <http://veterinarycalendar.dvm360.com/approach-anemic-patient-proceedings>.
40. Archer TM, Mackin A. Management of Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Today's Veterinary Practice.* 2014;4(2):81.
41. Yeates J, Main D. Assessment of companion animal quality of life in veterinary practice and research. *J Small Anim Pract.* 2009;50(6):274-81.
42. WSAVA. Animal Welfare Guidelines for companion animal practitioners and veterinary teams [Internett]. WSAVA; 2018 [cited 2019 12. feb]. Available from: [https://www.wsava.org/WSAVA/media/resources/Guidelines/WSAVA-Animal-Welfare-Guidelines-\(2018\).pdf](https://www.wsava.org/WSAVA/media/resources/Guidelines/WSAVA-Animal-Welfare-Guidelines-(2018).pdf).
43. Fraser AF. *Feline behaviour and welfare.* 1st ed. Wallingford: CAB international; 2012. 198 p.
44. Braastad BO. *Katten: Atferd og velferd.* 1st ed. Bergen: Vigmestad & Bjørke; 2102. 170 p.
45. Shivni R. It doesn't have to hurt - Recently updated guidelines seek to improve pain management in small animals. *J Am Vet Med Assoc.* 2015;247(9):974-5.
46. WSAVA. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain [Internett]. *Journal of Small Animal Practice: WSAVA*; 2014 [cited 2019 12. feb]. Available from: https://www.wsava.org/WSAVA/media/PDF_old/jsap_0.pdf.
47. Norsk Helseinformatikk. Det medfødte immunforsvaret [Internett]. Norsk Helseinformatikk; 2017 [updated 2017 4. april; cited 2019 5. april]. Available from: <https://nhi.no/kroppen-var/funksjoner/immunsystemet-det-medfodte-forsvaret/>.
48. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci.* 2015;282(1821).
49. Stuge TB. Immunsystemet [Internett]. *Store medisinske leksikon*; 2019 [updated 2019 2. april; cited 2019 5. april]. Available from: <https://sml.snl.no/immunsystemet>.
50. European Medicines Agency. Purevax FeLV [Internett]. European Medicines Agency; 2014 [updated 2014 21. mai; cited 2019 30. jan]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/purevax-felv#overview-section>.
51. Pripp AH. Hvorfor p-verdien er signifikant [Internett]. *Tidsskrift for Den norske legeforening*; 2015 [cited 2019 11. feb]. Available from: <https://tidsskriftet.no/2015/09/kronikk/hvorfor-p-verdien-er-signifikant>.
52. Thrane C. Kronikk: At noe er statistisk signifikant betyr ikke at det er sant eller viktig [Internett]. *forskning.no*; 2016 [cited 2019 11. feb]. Available from: <https://forskning.no/om-forskning-forskningsetikk-forskningsformidling/kronikk-at-noe-er-statistisk-signifikant-betyr-ikke-at-det-er-sant-eller-viktig/1168651>.

53. Lysne V, Olsen T. Konfidensintervaller - hva kan de fortelle deg?2017 [cited 2019 11. feb]; 1. Available from: <http://www.ntfe.no/i/2017/1/tfe-2017-01b-808>.
54. Lingaas E. Smittemåter og smittespredning [Internett]. Helse Sør-Øst; 2017 [cited 2019 18. feb]. Available from: <https://infeksjonskontroll.no/infeksjon/5713>.
55. Langhammer S, Hübner J, Jarrett O, Kurth R, Denner J. Immunization with the transmembrane protein of a retrovirus, feline leukemia virus: Absence of antigenemia following challenge. *Antiviral Res.* 2011;89(1):119-23.
56. Turner PV, Brabb T, Pekow C, Vasbinder MA. Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2011;50(5):600-13.
57. Collins B. Recommended volumes for administered substances [Internett]. Cornell University, Institutional Animal Care and Use Committee; 2018 [cited 2019 5. april]. Available from: <https://ras.research.cornell.edu/care/documents/ACUPs/ACUP401.pdf>.
58. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Vaccine Types [Internett]. USA: National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2012 [updated 3. april 2012; cited 2019 14. mars]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-types>.
59. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Principles of Vaccination - Immunology of Vaccine-Preventable Diseases [Internett]. Centers for Disease Control and Prevention 2015 [updated 2015 8. sept; cited 2019 19. feb]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html>.
60. Lund A, Brun E, Sævik BK, Rimstad E, Lium ER. Vaksinasjon av hund og katt i Norge [Internett]. Veterinærinstituttet: Veterinærinstituttet, Norges veterinærhøgskole og Den norske veterinærforening; 2004 [cited 2019 20. feb]. Available from: <https://www.vetinst.no/rapporter-og-publikasjoner/rapporter/2004/vaksinasjon-av-hund-og-katt-i-norge>.
61. WSAVA. Guidelines for the Vaccination of dogs and cats [Internett]. *Journal of Small Animal Practice: WSAVA*; 2016 [cited 2019 8. feb]. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/jsap.2_12431.
62. Jirjis F, Davis T, Lane J, Carritt K, Sweeney D, Williams J, et al. Protection against feline leukemia virus challenge for at least 2 years after vaccination with an inactivated feline leukemia virus vaccine. *Vet Ther.* 2010;11(2):E1-6.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Adjuvants help vaccines work better [Internett]. Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [updated 2019 22. okt; cited 2019 25. feb]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/adjuvants.html>.
64. Felleskatalogen. Vaksinasjon av dyr [Internett]. Felleskatalogen; [cited 27. feb 2019]. Available from: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/vaksinasjon>.
65. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. What is a vaccine adjuvant? [Internett]. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2015 [updated 2019 1. okt; cited 2019 23. feb]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/research/what-vaccine-adjuvant>.
66. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Benefits of Vaccine Adjuvants [Internett]. National Institute of Allergy and Infectious Diseases; 2015 [updated 2015 1. okt; cited 2019 26. feb]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/research/vaccine-adjuvants-benefits>.
67. Petrovsky N. Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs. *Drug Saf.* 2015;38(11):1059-74.
68. European Advisory Board on Cat Diseases. Feline Injection-Site Sarcoma [Internett]. European Advisory Board on Cat Diseases; 2018 [updated 2018 juli; cited 2019 26. feb]. Available from: <http://www.abcdcatsvets.org/feline-injection-site-sarcoma-2/>.

69. Bechtel S. Feline injection-site sarcomas update [Internett]. Veterinary Medicine; 2017 [cited 2019 26. feb]. Available from: <http://veterinarymedicine.dvm360.com/feline-injection-site-sarcomas-update>.
70. Saba CF. Vaccine-associated feline sarcoma: current perspectives. Vet Med (Auckl). 2017;8:13-20.
71. Szust K. Methylprednisolone (Medrol, Depo-Medrol) for dogs and cats [Internett]. PetPlace; 2015 [cited 2019 28. feb]. Available from: <https://www.petplace.com/article/drug-library/drug-library/library/methylprednisolone-medrol-depo-medrol-for-dogs-and-cats/>.
72. DrugBank. Methylprednisolone [Internett]. DrugBank; 2005 [updated 15. mars 2019; cited 2019 17. mars]. Available from: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00959>.
73. Franchimont D. Overview of the Actions of Glucocorticoids on the Immune Response: A Good Model to Characterize New Pathways of Immunosuppression for New Treatment Strategies. Ann N Y Acad Sci. 2004;1024(1):124-37.
74. Norsk Helseinformatikk. Det ervervede immunsystemet [Internett]. Norsk Helseinformatikk; 2017 [updated 2019 3. april; cited 2019 13. feb]. Available from: <https://nhi.no/kroppen-var/funksjoner/immunsystemet-ervervet/?page=all>.
75. Fossum S. Lymfocytt [Internett]. Store medisinske leksikon; 2018 [updated 2018 1. nov; cited 2019 11. mars]. Available from: <https://sml.snl.no/lymfocytt>.
76. Nesbitt GH. Management of the pruritic cat: Topical and systemic (Proceedings) [Internett]. Veterinary Medicine; 2008 [cited 2019 11. mars]. Available from: <http://veterinarycalendar.dvm360.com/management-pruritic-cat-topical-and-systemic-proceedings?id=&sk=&date=&&pageID=1>.
77. Poulet H, Thibault J-C, Masias A. Immunosuppression in a Comparative Study of Feline Leukemia Virus Vaccines. Clin Vaccine Immunol. 2015;22(12):1294-5.
78. Patel M, Carritt K, Lane J, Jayappa H, Stahl M, Bourgeois M. Reply to "Immunosuppression in a Comparative Study of Feline Leukemia Virus Vaccines". Clin Vaccine Immunol. 2015;22(12):1296-7.
79. Sparkes AH, Tasker S, Thibault JC, Poulet H. A Comparative Study of the Efficacy of a Canarypox Based Recombinant Leukemia Vaccine against a Natural Contact Felv Challenge in Cats. J Vaccines Vaccin. 2015;06(6).
80. Marshall Bio Resources. ADP/SPF cats [Internett]. Marshall Bio Resources; 2018 [cited 2019 22. feb]. Available from: <https://www.marshallbio.com/apdspf-cats?fbclid=IwAR3ayAiH0PKZQL2JiK9dQnwLG8mma6UZXu5ncDFMVkztKsvG-BjtMP73LZM>.
81. Paul-Ehrlich-Institut. Publicly Available Assessment Report for a Veterinary Medicinal Product - Versifel FeLV [Internett]. Paul-Ehrlich-Institut; 2010 [cited 2019 15. feb]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/download/DE_V_0254_001_FinalPI.pdf.
82. Hofmann-Lehmann R, Levy LS, Willett BJ. Comparing the efficacy of FeLV vaccines: Comment on: Stuke, K. et al. Efficacy of an inactivated FeLV vaccine compared to a recombinant FeLV vaccine in minimum age cats following virulent FeLV challenge. Vaccine. 2015;33(24):2737-8.
83. Stuke K, King V, Southwick K, Stoeva MI, Thomas A, Winkler MT. In response to Letter to the Editor (Regina Hofmann-Lehmann, Laura S. Levy and Brian Willett)—Comparing the efficacy of FeLV vaccines. Vaccine. 2015;33(24):2739-40.
84. Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S, Corey D, Grandin T, et al. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: AVMA; 2013 [cited 2019 21. jan]. Available from: <https://www.avma.org/KB/Policies/Documents/euthanasia.pdf>.
85. Main DCJ. Offering the best to patients: ethical issues associated with the provision of veterinary services. Vet Rec. 2006;158(2):62-6.

86. Rohrer Bley C. Principles for ethical treatment decision-making in veterinary oncology. *Vet Comp Oncol*. 2018;16(2):171-7.
87. Odendaal JS. Science-based assessment of animal welfare: companion animals. *Rev Sci Tech*. 2005;24(2):493-502.
88. Mattilsynet. Veiledning om hold av katt [Internett]. Mattilsynet; [cited 2019 14. feb]. Available from: https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/kjaledyr_og_konkurransedyr/katt/veiledning_om_hold_av_katt.1446/binary/Veiledning%20om%20hold%20av%20katt.
89. McMillan FD. Maximizing Quality of Life in III Animals. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2003;39(3):227-35.
90. Dyrevelferdsloven. Lov om dyrevelferd av 2009-06-19 nr. 97. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2009-06-19-97>.
91. Dyrehelsepersonelloven. Lov om veterinærer og annet dyrehelsepersonell av 2001-06-15 nr. 75. Available from: <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2001-06-15-75>.
92. Grimm H, Bergadano A, Musk GC, Otto K, Taylor PM, Duncan JC. Drawing the line in clinical treatment of companion animals: recommendations from an ethics working party. *Vet Rec*. 2018;182(23):664-.
93. Moore AS. Managing Cats with Cancer: An examination of ethical perspectives. *J Feline Med Surg*. 2011;13(9):661-71.
94. Reid J, Scott EM, Calvo G, Nolan AM. Definitive Glasgow acute pain scale for cats: validation and intervention level. *Vet Rec*. 2017;180(18):449-.

13 VEDLEGG

Medforfattererklæringen

Enhver forfatter har deltatt i arbeidet i en slik utstrekning at hun kan ta offentlig ansvar for angjeldende deler av innholdet.



Norges miljø- og biovitenskapelig universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway