

Udarbejdet af	Thomas Bruun Rasmussen
Øvrige deltagere	Louise Lohse, Graham Belsham, Kirsten Tjørnehøj, Søren Saxmose Nielsen, Ann Sofie Olesen
Kontaktperson i FVST	Tenna Jensen

Dato for henvendelse	Dato for svarfrist	Dato for afsendelse	Versionsnummer
25-02-2025	25-03-2025	25-03-2025	v1

Journalnummer/sagsnummer	FVST	KU	SSI
	2025-21577	061-0448/25-3680	25/00921

## Besvarelse vedr.

- Mulighed for at anslå dækningsperiode for bluetongue serotype 3 vacciner

### Bestilling

- Fødevarestyrelsen vil gerne anmode om, at DK-VET vurderer, om det er muligt ud fra tilgængelige oplysninger om de tre vacciner: BULTAVO-3 (Boehringer Ingelheim), [Bluevac-3](#) (CZ Vaccines) og [Syvazul BTV 3](#) (Laboratorios Syva):
  - 1) at anslå en dækningsperiode, som kan sige noget om, hvornår der evt. bør revaccineres?
  - 2) at anslå en periode fra vaccination, indenfor hvilken, der er en rimelig stor sikkerhed for, at dyret er dækket af vaccinen.

Vedlagt sendes SPC'erne for de tre vacciner.

### Svar

- Samlet vurdering:

Der er begrænsede data tilgængelige i forhold til vurdering af dækningsperiode for vaccinerne. Der foreligger et enkelt sammenlignende studie fra Tyskland, hvori der indgår data for vaccineeffektivitet baseret på måling af neutraliserende antistoffer. Konklusioner fra studiet viser, at antistofrespons baseret på neutraliserende antistoffer er højest i dyr der er vaccineret to gange, ligesom der kun ses et robust neutraliserende antistofsvær i dyr vaccineret to gange med BULTAVO-3 vaccinen eller hvis BULTAVO-3 er anvendt i kombination med en af de andre vacciner.

Samlet viser den tilgængelige information at:

Mange vaccinerede dyr har antistofrespons, men hvorvidt det skyldes vaccination eller naturlig eksponering er ikke altid afklaret. Forekomst af antistoffer er ikke ensbetydende med beskyttende effekt af vaccinen, hvilket typisk måles ud fra forekomst af neutraliserende antistoffer. Disse er kun undersøgt i begrænset omfang. Det er muligt, at vaccinerede dyr er beskyttet, men der er ikke data fra alle studier. I en dansk malkekvægsbesætning var der 5,5 måneder efter 2. vaccination kun 29% antistofpositive. Dette kan være et udtryk for dårlig vaccineeffektivitet specifikt i denne besætning (f.eks. som følge af måden vaccination er udført), eller at effekten aftager hurtigt.

Samlet set har DK-VET ikke datagrundlag til at anslå dækningsperiode, og vi har dermed heller ikke grundlag for anslå, hvornår der bør revaccineres.

## Metode:

Opgaven er løst ved brug af tilgængelige danske og tyske data og information fra litteraturen.

## Resultater/diskussion:

### Vaccinerne

De tre tilgængelige BTV-3 vacciner er inaktiverede vacciner baseret på BTV serotype 3.

Der angivet følgende vaccinationsskemaer i henhold til SPC'erne for de tre vacciner:

BULTAVO 3: får x 1, kvæg x 2 (3 ugers interval)

BLUEVAC-3: får x 2, kvæg x 2 (3 ugers interval)

Syvazul BTV3: får x 1, kvæg x 2 (3 ugers interval)

Revaccination: ukendt (BULTAVO 3, BLUEVAC-3), 12 mdr (Syvazul BTV3)

Der er ikke angivet varighed af immunitet for vaccinerne.

### Tyske data

I et studie publiceret fra det tyske NRL (se referenceliste) sammenlignes serologisk respons af de tre tilgængelige vacciner: BULTAVO-3, BLUEVAC-3 samt Syvazul BTV 3. Studiet er baseret på indsamling af prøver fra dyr vaccineret efter producenternes anvisninger.

Konklusionerne fra det tyske NRL-studie er som følger:

Preliminary conclusions based on the current data

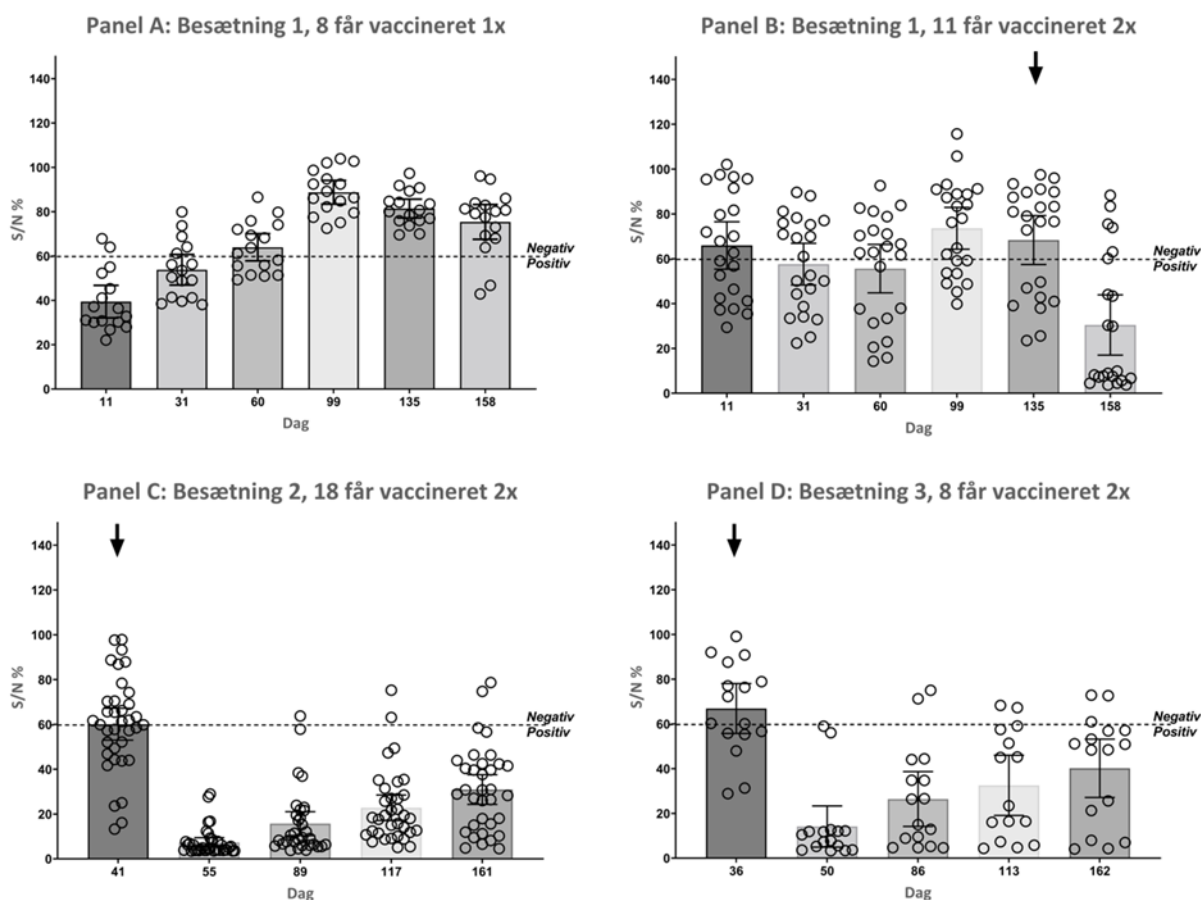
- The comparative analyses of the group-specific BTV ELISA most commonly used in Germany from IDEXX and IDvet do not suggest that there are significant differences in the evaluation of diagnostic samples after ELISA testing.
- A double vaccination with the permitted BTV-3 vaccines significantly increases the proportion of ELISA-positive animals compared to animals vaccinated only once, even if not all animals reacted positively in the ELISA after double vaccination.
- A direct correlation between ELISA results and the detection of neutralizing antibodies could not be identified.
- Sheep benefit from a double vaccination with Bultavo 3 both qualitatively and quantitatively. All tested sheep then have detectable neutralizing antibodies and the determined SNT titer also increases significantly for the doubly vaccinated sheep. In contrast, fewer positive results in the SNT could be achieved in sheep vaccinated once with Bultavo 3, and the SNT titers determined then are also lower than after double vaccination.
- Cattle also form neutralizing antibodies after double vaccination with Bultavo 3. These remain detectable for several months after vaccination.
- Sheep and cattle vaccinated with Syvazul 3 or Bluevac 3 have few to no neutralizing antibodies.
- In animals that have been vaccinated twice with two different BTV-3 vaccines, robust neutralizing vaccine antibodies can only be detected if one of the two vaccinations was carried out with Bultavo-3.

Der måles således antistoffer efter vaccination, men neutraliserende antistoffer ses primært efter to vaccinationer med BULTAVO-3 eller hvor BULTAVO-3 indgår i kombination med en af de andre vacciner. Varigheden af neutraliserende antistoffer er ikke kendt.

### Danske data

Der findes begrænsede data fra danske studier om varigheden af antistoffer efter vaccination mod BTV-3 og kun BULTAVO-3 har været anvendt.

SSI har i samarbejde med en praktiserende dyrlæge hen over efteråret 2024 og vinteren 2025 fulgt tre vaccinerede fårebesætninger. Alle tre besætninger blev vaccineret i slutningen af august 2024 i henhold til anbefaling for får i SPC for BULTAVO 3. Der indgik samlet 48 dyr i studiet. Tyve får i besætning 1 blev inkluderet i projektet efter 1. vaccination i august, mens 10 og 18 får fra hhv. besætning 2 og 3 blev inkluderet i projektet efter 2. vaccination af fårene i starten af oktober 2024 (mellem 36-41 dage efter den første vaccinedosis var givet). I besætning 1 blev cirka halvdelen af de 20 vaccinerede dyr genvaccineret i starten af januar 2025 (135 dage efter 1. vaccination), de øvrige dyr fik ingen vaccine. Der blev udtaget blodprøver fra dyrene omkring vaccination og derefter på månedlig basis. Serum blev undersøgt for antistoffer mod BTV ved ID Screen® Bluetongue Competition ELISA kit. For at undersøge de vaccinerede dyrs infektionsstatus blev EDTA-stabiliseret blod fra de vaccinerede dyr supplerende undersøgt for virus RNA ved hjælp af en BTV-3 specifik RT-qPCR.



**Figur 1:** Antistofniveauer i vaccinerede får vist som duplikatmålinger på sera ved S/N % i ID Screen® Bluetongue Competition ELISA. Søjlerne indikerer gennemsnit. Panel A viser resultater for får vaccineret 1x i besætning 1, panel B viser resultater for får vaccineret 2x i besætning 1, panel C viser resultater for får vaccineret 2x i besætning 2, og panel D viser resultater for får vaccineret 2x i besætning 3. Pilene i panel B, C og D indikerer 2. vaccination af fårene. Den stiplede linje indikerer cut-off-værdien på 60. Værdier under 60 fortolkes som positive, mens værdier over 60 fortolkes som negative. Et fald på y-aksen fortolkes dermed som en stigning i niveauet af antistoffer.

I de tre besætninger testede mellem 50-63 % af dyrene positive for BTV-specifikke antistoffer i forbindelse med prøveudtagning efter den første vaccination - hhv. på dag 11, 36 eller 41 efter vaccinationen (se figur 1). I besætning 1 faldt niveauet af målbare antistoffer hen over de næste 6 måneder frem til prøveudtagning på dag 135, hvor kun 21 % af dyrene havde en S/N % på under 60 (figur 1, panel A + B). På dag 135 blev ca. halvdelen af fårene i besætning 1 revaccineret og 23 dage efter 2.

vaccination testede 73 % af dyrene positive (figur 1, panel B). I besætning 2 og besætning 3, hvor dyrene blev vaccineret 2 gange, med cirka 1-1,5 måneds interval, testede alle dyrene (100 %) positive 14 dage efter deres 2. vaccination. Deres niveau af antistoffer faldt hen over de næste 6 måneder, om end 88-94 % af dyrene forblev positive ved målingen i starten af februar, over et halvt år efter deres sidste vaccination. S/N % niveauerne hos dyr der var boostede med en 2. vaccination er sammenlignelige med de niveauer, der beskrives for inficerede dyr testet med samme ELISA metode (S/N % på 1-20) (Lazov et al., 2025).

Projektet viser, at der med den anvendte ELISA kan påvises et højt niveau af antistoffer i får vaccineret to gange med BULTAVO 3, også med et interval på 6 måneder mellem de to vaccinationer. Få dyr reagerer ikke positivt i ELISA efter dobbeltvaccination. Der kan ikke baseret på ELISA resultater opnået i dette studie drages konklusioner omkring vaccins effekt ift. beskyttelse mod sygdom og spredning.

Resultaterne viser, at niveauet af antistoffer efter to vaccinationer af får i de tre besætninger kan være vanskeligt at skelne fra niveauet af antistoffer målt efter infektion med BTV-3 ved samme test. Inficerede dyr vil ofte samtidigt være viruspositive over en længere periode (påvisning af virus RNA). Den forlængede periode hvor smittede dyr kan teste positive ved PCR kan give udfordringer i forbindelse med den kommende sæson, da dyr smittet i efteråret 2024 stadig kan teste positive for virus RNA. Dog skal det bemærkes at den viræmiske periode, hvor dyrene anses for at være infektiøse, anses for at være væsentligt kortere, end perioden hvor de kan teste positive for virus RNA.

KU har i samarbejde med Eurofins, Viking Danmark, RYK og SEGES undersøgt tre vaccinerede malkekvægsbesætninger for antistoffer i februar 2025.

Tabel 1. Antistof-ELISA reaktioner<sup>§</sup> hos vaccinerede og ikke-vaccinerede køer i tre malkekvægsbesætninger ultimo februar 2025

Besætning	2.		Antal testet	ELISA-positive	Prævalens (%)
	vaccinationsdato	Vaccineret			
A	30-09-2024	Ja	100	85	85
A		Nej	1	0	0
B	17-09-2024	Ja	666	192	28.8
B		Nej	129	113	87.6
C	04-10-2024	Ja	117	117	100
C		Nej	20	20	100

<sup>§</sup>) ID-Screen, ID-Vet (Montpellier, Frankrig): Cut-off for positive: 90 S/P%

I de tre danske malkekvægsbesætninger fra Sønder-, Syd- og Vestjylland, hvor der blev vaccineret i sensommer /efterår, var prævalensen meget varierende: I en besætning havde kun 29% antistoffer i ELISA efter ca. 5,5 måneder; i en anden havde 85% antistoffer efter ca. 5 måneder, og i en tredje besætning var alle vaccinerede dyr ELISA-positive efter ca. 4,5 måneder (tabel 1). I to af besætningerne var mange ikke-vaccinerede (1. kalvskøer) test-positive. Det vides ikke, hvornår de er blevet eksponeret for BTV-3. Det vides heller ikke, om der er neutraliserende antistoffer hos de vaccinerede dyr med antistoffer.

#### Referencer:

[https://www.fli.de/fileadmin/FLI/IVD/NRL-BT/FLI-NRL-BT\\_BTV3\\_serol-Unt-Impfung\\_2024-12-18.pdf](https://www.fli.de/fileadmin/FLI/IVD/NRL-BT/FLI-NRL-BT_BTV3_serol-Unt-Impfung_2024-12-18.pdf)

Lazov et al., 2025: <https://dvt.ddd.dk/bladarkiv/2025/nr-1/snapshots-fra-det-danske-btv-3-udbrud-i-2024-i-faar-og-kvaeg/>