

LÄKEMEDELSMONOGRAFI

Strangvac (Rekombinanta proteiner CCE, Eq85 och IdeE från *Streptococcus equi*)

Denna text är en läkemedelsmonografi, publicerad i original på Läkemedelsverkets hemsida. Monografen beskriver Läkemedelsverkets bedömning av effekt och säkerhet och värdering som gäller vid publiceringsdatum. För fullständig information se SmPC eller EPAR.

TEXT **LÄKEMEDELVERKET**

Publicerad: 10 december 2021

Senast uppdaterad: 10 december 2021

Kategori: Läkemedel för djur

Kvarka är en mycket smittsam sjukdom hos häst som orsakas av bakterien *Streptococcus equi*, *subspecies equi* (*S. equi*). Akut sjukdom varierar i allvarlighetsgrad men kännetecknas främst av feber, nedsatt allmäntillstånd, näsflöde, hosta och svullna lymfknotor i huvudregionen. Bölder som utvecklas i lymfknotor kan spricka och svullna och spruckna lymfknotor kan ge upphov till förträngningar i de övre luftvägarna.

Efter det akuta stadiet av infektion kan komplicerande följsjukdomar uppstå. Dessa inkluderar lunginflammation, lungsäcksinflammation, "kastad kvarka" med spridning av bölder i kroppen samt

immunmedierad kärlinflammation (anasarka) eller muskelinflammation. Efter initial infektion kan vissa hästar bli symptomlösa (tysta) smittbärare. Dessa kan utsöndra bakterier och sprida infektion vidare till andra hästar under längre tidsperioder, upp emot ett år, efter insjuknande (1, 2).

Kvarka är en anmälningspliktig sjukdom i Sverige och utbrott förekommer årligen. Hantering består främst av åtgärder för att förhindra vidare smittspridning genom isolering, stallrengöring och desinfektion samt understödjande behandling av hästar som uppvisar kliniska tecken.

Det finns sedan tidigare ett vaccin mot kvarka (Equilis StrepE) innehållande hela, försvagade *S. equi*-bakterier, godkänt för att minska kliniska tecken och förekomst av bölder i lymfknotor hos infekterade hästar. Strangvac innehåller tre proteiner

från *S. equi* (CCE, Eq85 och IdeE), men inte hela bakterier, samt adjuvans. Tidigare vaccin (Equilis StrepE) har inte kunnat visas ha påtaglig inverkan på smittspridning utan effekten är främst begränsad till delvis lindring av kliniska tecken. Skyddet är också förhållandevis kortvarigt vilket gör täta vaccinationsintervall om 3–6 månader nödvändiga.

EFFEKT

Studiedesign

Effekten av Strangvac utvärderades i kontrollerade laboratoriestudier där unga, friska Welsh mountain-ponnyer infekterades experimentellt med *S. equi*. Inga studier har presenterats där effekten av vaccination har utvärderats under fältförhållanden.

I laboratoriestudierna infekterades

hästarna med *S. equi* intranasalt efter vaccination med Strangvac eller placebo-behandling. Som huvudsakligt mått för att utvärdera effekt användes feber definierad som kroppstemperatur $\geq 39^\circ\text{C}$ under två av tre på varandra följande dagar. Utöver feber bedömdes också kliniska tecken avseende kliniska förändringar i lymfknotor, ögon- och näsflöde, allmäntillstånd, hosta, sväljningssvårigheter, foderintag och lokala reaktioner på injektionsplatsen. Det förekom dock spontan infektion med *Streptococcus zooepidemicus* under studierna vilket försvårade tolkningen av resultat av kliniska tecken. Alla hästar i både vaccinerad och kontrollgrupp uppvisade ögon- och näsflöde samt hosta och *S. zooepidemicus* kunde inte uteslutas som orsak till detta.

Obduktion genomfördes när studierna avslutades 21 dagar efter infektion eller när hästarna avlivades under studiernas gång. Samtliga hästar i kontrollgrupperna och upp till två tredjedelar av de vaccinerade hästarna avlivades innan studiernas slut på grund av allvarlig sjukdom efter den experimentella infektionen vilket indikerar att infektionsmodellen inte fullt motsvarar det naturliga infektionsförloppet. Patologiska skador främst avseende abscessbildning och förstoring av retrofaryngeala och submandibulära lymfknotor samt empyem, ärrbildning och follikulär hyperplasi av luftsäckar undersöktes vid obduktion och graderades enligt en skala där maximalt 86 poäng kunde ges. Prover (PCR på nässvabb) togs vid flera tillfällen under studien för att undersöka effekt av vaccination på infektion och utsöndring av *S. equi*.

Studie för utvärdering av grundvaccination

Effekt av grundvaccination utvärderades

på 16 vaccinerade och 16 kontroll-behandlade hästar infekterade med *S. equi* 21 dagar efter andra injektionen. Fem av 16 vaccinerade hästar förblev feberfria medan samtliga hästar i kontrollgruppen utvecklade feber ($p=0,043$). Vaccinet fördröjde också utvecklingen av feber efter infektion, från fem dagar i kontrollgruppen till tolv dagar i behandlingsgruppen.

Vid obduktion påvisades en eller fler abscesser i submandibulära eller retrofaryngeala lymfknotor hos 14 vaccinerade hästar, jämfört med 16 hästar i kontrollgruppen. Fler lymfknotor från hästar i kontrollgruppen uppvisade mikroabscesser. Obduktionsfynd i lymfknotor och luftsäckar graderades allvarligare hos hästar i kontrollgruppen. Tio av 16 vaccinerade hästar och samtliga hästar i kontrollgruppen avlivades innan studiens avslut tre veckor (21 dagar) efter infektion.

Antal dagar med feber korrelerade med allvarlighetsgrad av obduktionsfynd. Kliniskt förändrade lymfknotor uppvisades av två vaccinerade hästar jämfört med tolv hästar i kontrollgruppen. Tretton av de vaccinerade hästarna och samtliga 16 hästar i kontrollgruppen hade hosta och vaccinerade hästar hade lägre grad av hosta än hästar i kontrollgruppen. Efter infektion hade färre vaccinerade hästar kliniska förändringar i lymfknotor och uppvisade mindre svårigheter att svälja, bättre foderintag och bättre allmäntillstånd än hästar i kontrollgruppen. Utsöndring av *S. equi* påvisades i nässvabbprover från fem vaccinerade hästar och tio hästar i kontrollgruppen. Stöd för vaccinets effekt för att skydda mot utsöndring av *S. equi* och därmed spridning av smitta har därför inte presenterats (tabell 1).

	Vaccinerade (N=16)	Kontroller (N=16)
	n (%)	n (%)
Feber	5 (31 %)	16 (100 %)
Dagar till feber	12	5
Abscesser i lymfknotor	14 (88 %)	16 (100 %)
Kliniskt förändrade lymfknotor	2 (13 %)	12 (75 %)
Hosta	13 (81 %)	16 (100 %)
Svårighet att svälja	11 (69 %)	16 (100 %)
Minskat foderintag	11 (69 %)	16 (100 %)
Nedsatt allmäntillstånd	11 (69 %)	16 (100 %)
Obduktionsfynd*	44	55
<i>S. equi</i> påvisad	5 (31 %)	10 (63 %)

*medianvärde i gruppen av totalt 86 möjliga poäng

TABELL 1. Resultat från studie för utvärdering av grundvaccination. Data bör tolkas med försiktighet då en stor andel av hästarna avlivades innan studiens avslut.



INDIKATION, DOSERING

För aktiv immunisering av hästar från 8 månaders ålder för

- › minskning av kroppstemperaturhöjning, hosta, svårigheter att svälja och tecken på nedsatt allmäntillstånd (aptitlöshet, beteendeförändringar) i det akuta stadiet av *Streptococcus equi*-infektioner.
- › minskning av antalet bölder i submandibulära och retrofaryngeala lymfknotor.

Immunitetens insättande:

2 veckor efter den andra vaccinationsdosen.

Immunitetens varaktighet:

2 månader efter den andra vaccinationsdosen. Vaccinet är avsett för hästar som anses löpa hög risk för att infekteras med *Streptococcus equi* på grund av att de vistas i områden där det är känt att denna patogen förekommer. Intramuskulär användning.

Grundvaccination:

Administrera en dos (2 ml) genom intramuskulär injektion, följt av en andra dos. (2 ml) fyra veckor senare.

Revaccination:

Det finns inga data om förlängd klinisk immunitet vid revaccination genom administrering av engångsdoser. Hos hästar som löper hög risk för infektion med *S. equi* rekommenderas därför att grundvaccinationen upprepas efter två månader.

› ATC-kod: QI05AB01

› Läkemedelsform, styrka:
Injektionsvätska, suspension

› Innehavare av godkännande för försäljning: Intervacc AB

› Ombud: Nordvacc Läkemedel AB

› Datum för godkännande:
16 augusti 2021

› Godkännandeprocédur:
Central Procédur

	Vaccinerade (N=12)	Kontroller (N=4)
	n (%)	n (%)
Feber	5 (42 %)	4 (100 %)
Dagar till feber	15	4
Abscesser i lymfknotor	6 (50 %)	4 (100 %)
Kliniskt förändrade lymfknotor	0 (0 %)	1 (25 %)
Hosta	7 (58 %)	4 (100 %)
Svårighet att svälja	6 (50 %)	4 (100 %)
Minskat foderintag	5 (42 %)	4 (100 %)
Nedsatt allmäntillstånd	4 (33 %)	4 (100 %)
Obduktionsfynd*	17	49
<i>S. equi</i> påvisad	9 (75 %)	4 (100 %)
*medianvärde i gruppen av totalt 86 möjliga poäng		

TABELL 2. Resultat från studie för utvärdering av skyddseffektens längd. Data bör tolkas med försiktighet då en stor andel av hästarna avlivades innan studiens avslut.

Studie för utvärdering av skyddseffektens längd

Hur länge skyddseffekten varar utvärderades i en studie där tolv vaccinerade och fyra kontrollbehandlade hästar infekterades med *S. equi* två månader (63 dagar) efter avslutad grundvaccination. Sju av tolv vaccinerade hästar förblev feberfria medan samtliga hästar i kontrollgruppen utvecklade feber ($p=0,088$). Antalet dagar till det att feber utvecklades var 15 för vaccinerade hästar jämfört med fyra för hästar i kontrollgruppen.

Abscesser påvisades i lymfknotor hos sex av de tolv vaccinerade hästarna och hos alla hästar i kontrollgruppen. Ingen vaccinerad häst och en häst i kontrollgruppen fick kliniskt förändrade lymfknotor. En mindre andel av de vaccinerade hästarna uppvisade hosta, svårigheter att svälja, minskat foderintag och nedsatt allmäntillstånd än i kontrollgruppen där samtliga hästar uppvisade dessa kliniska tecken efter infektion. Obduktionsfynd graderades allvarligare hos hästar i kontrollgruppen. Fem av de vaccinerade hästarna och samtliga hästar i kontrollgruppen avlivades innan studiens avslut 21 dagar efter infektion. Utsöndring av *S. equi* påvisades i nässvabbprover vid upprepade tillfällen 3–20 dagar efter infektion från nio vaccinerade hästar och alla hästar i kontrollgruppen (tabell 2).

Sammanfattningsvis uppvisade en stor andel av de vaccinerade hästarna i studierna akuta kliniska tecken efter infektion och förändringar vid obduktion, dock i lägre frekvens än de ovaccinerade hästarna. Studier som ger stöd för etablering av ett vaccinationsschema med fler än två doser eller för en längre effektduration än två månader har inte presenterats.

Serologi

I de kliniska studierna utvecklade vaccinerade hästar IgG - antikroppar mot de tre proteinerna i Strangvac (CCE, Eq85 och IdE) som påvisades från sju dagar efter första vaccindosen. Antikroppshalterna steg efter påföljande vaccinationer och kunde påvisas i serum och i lägre grad i nässvabbprover. Det är dock okänt vilken roll dessa antikroppar har i det immunsvaret som är relevant för att skydda mot kvarka.

Säkerhet

Säkerheten utvärderades i laboratoriestudier inklusive effektsstudierna ovan i totalt 87 welsh mountain - ponnyer samt i en studie med tolv unga (6–9 månader gamla) svenska varmblood som gavs vaccinet vid fyra tillfällen.

Sammantagna data från studierna visade en övergående höjning av kroppstemperaturen med upp till 2,6 °C i 1–5 dagar efter vaccination. Denna biverkan var mycket vanlig, särskilt efter den andra dosen i grundvaccinationen.

Övergående lokala vävnadsreaktioner på injektionsstället med värme, smärta och svullnad (cirka 5 centimeter i diameter) var mycket vanliga och varade i upp till fem dagar. De var mer frekventa och mer omfattande (upp till 8 centimeter i diameter) efter den andra vaccindosen och påföljande doser jämfört med den första.

Aptitförlust och beteendeförändringar under en dag var vanligt förekommande. Ögonsekretion som kunde vara mukopurulent och bilateral var mycket vanligt förekommande i 1–5 dagar efter vaccination. Samtidig infektion med *S. zooepidemicus* kan ha bidragit till dessa symptom.

Läkemedelsverkets värdering

Strangvac är ett vaccin mot kvarka baserat på en ny teknologi med rekombinanta proteiner. Strangvac kan lindra kliniska sjukdomstecken sex veckor efter inledd grundvaccination. Vaccinet är avsett för hästar som löper hög risk att infekteras med *S. equi*. Godkännandet bygger enbart på laboratoriestudier där kliniska sjukdomstecken och antalet abscesser i lymfknotor minskade vid experimentellt inducerad kvarka. Det finns inga fältstudier av vaccinets effekt vid naturlig infektion. Eventuell effekt på följsjukdomar, inklusive utveckling av tysta smittbärare, har inte studerats. Inga allvarliga biverkningar har observerats.

I avsaknad av data avseende booster-doser rekommenderas istället att grundvaccinationen upprepas efter två månader vid fortsatt hög risk för infektion.

Några direkt jämförande studier har inte gjorts av Strangvac mot det tidigare godkända vaccinet mot kvarka. Vid indirekt jämförelse baserat på läkemedlets produktresuméer förefaller de två vaccinerna ha liknande skyddseffekt och effektduration.

Erfarenhet har visat att det är svårt att framställa vaccin mot kvarka som effektivt kan förhindra att hästar infekteras, sprider smitta och utvecklar klinisk sjukdom. Vaccin har därför inte någon betydande plats i hanteringen av kvarka i Sverige. Hästar vaccinerade med Strangvac kan fortfarande bli infekterade, utveckla klinisk sjukdom och sprida infektionen vidare. Strangvac kan därför inte användas med syfte att begränsa och bekämpa smitta och vaccination kan inte ersätta smittskyddsåtgärder för att begränsa risken för spridning av *S. equi*.

Litteratur

En utförlig beskrivning av de data som ligger till grund för godkännandet finns för central procedur i European Public Assessment Report (EPAR) www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/strangvac (www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/strangvac) ■

ARTIKELNS REFERENSER

- Riihimäki, M., Aspán, A., Ljung, H., Pringle, J. Long term dynamics of a *Streptococcus equi* ssp *equi* outbreak, assessed by qPCR and culture and seM sequencing in silent carriers of strangles; *Vet Microbiol.* 2018 Sep;223:107-112. doi: 10.1016/j.jvetmic.2018.07.016. Epub 2018 Jul 27.
- Newton, J.K., Verheyen, K., Talbot, et al. Control of strangles outbreaks by isolation of guttural pouch carriers identified using PCR and culture of *Streptococcus equi*; *Equine Vet J.* 2000 Nov;32(6):515-26. doi:10.2746/04251640077584721.