

# Antistofrespons i fårebesætninger vaccineret med en inaktiveret bluetongue serotype 3-vaccine

Hvordan udvikler antistofrespons sig hos får efter vaccination mod bluetongue serotype 3? I et feltstudie fulgte forskere og praktiserende dyrlæger tre danske fårebesætninger over flere måneder for at undersøge effekten af den inaktiverede vaccine BULTAVO 3.

## ARTIKLENS FORFATTERE

**Ann Sofie Olesen<sup>1</sup>,  
Inga Stamphøj<sup>2</sup>,  
Rosalina Deleuran<sup>1</sup>,  
Kirsten Tjørnehøj<sup>1</sup>,  
Christina Lazov<sup>1</sup>,  
Mie Johanne Stubgaard  
Hansen<sup>1</sup>,  
Thomas Bruun  
Rasmussen<sup>1</sup>,  
Louise Lohse<sup>1</sup>,  
Bertel Strandbygaard<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Virologi & Mikrobiologisk Beredskab,  
Statens Serum Institut,

<sup>2</sup>Dyrlæge Inga Stamphøj, Sakskøbing,  
<sup>\*</sup>Projektansvarlig og kontaktperson.

**Bluetongue er en virussygdom** hos drøvtyggere, som skyldes infektion med bluetongue virus (BTV) (5). BTV serotype 3 (BTV-3) blev for første gang påvist i Danmark i begyndelsen af august 2024, og der er rapporteret over 1.000 smittede besætninger i landet (1, 2).

Som et beskyttende tiltag blev der i slutningen af august 2024 opstartet vaccination med en inaktiveret vaccine (3). Vaccinen, BULTAVO 3 (Boehringer Ingelheim) er ikke godkendt af det Europæiske Lægemiddelagentur og er derfor hjemtaget på dispensation. Der findes kun sparsom viden om respons hos vaccinerede dyr. Herunder er det ikke klarlagt, hvornår de danner antistoffer efter vaccination, og hvordan vaccinerede dyr reagerer i standard diagnostiske tests.

## Tre fårebesætninger under lup

For at undersøge ovenstående, har SSI i samarbejde med en praktiserende dyrlæge henover efteråret 2024 og vinteren 2025 fulgt tre vaccinerede fårebesætninger. Besætningerne er alle beliggende på Sjælland og Falster. Dermed var risikoen for, at besætningerne ville blive smittede med BTV-3 under projektet mindre i forhold til geografisk beliggenhed.

Tidsforløb for vaccinationer samt udtagning af parrede blodprøver fra fårene i de tre besætninger ses i figur 1.

Alle tre besætninger blev vaccineret første gang i slutningen af august 2024 i henhold til anbefaling for får i SPC for BULTAVO 3. I projektperioden blev der givet yderligere én vaccination til udvalgte dyr, hvilket ikke er angivet i SPC for vaccination af denne dyreart. 20 får i besætning 1 blev inkluderet i projektet efter vaccinationen 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 vaccineret 2. gang i starten af januar 2025 (135 dage efter 1. vaccination, jf. figur 1). Revaccinationerne (2. vaccinationer) blev udført i projektøjemed, i samarbejde mellem den praktiserende dyrlæge og den projektansvarlige på SSI.

Som vist i figur 1 blev parrede blodprøver udtaget fra dag 11 efter 1. vaccination i besætning 1 og derefter på månedlig basis. Fra besætning 2 og 3 blev de første blodprøver udtaget henholdsvis på dag 36 og 41 efter 1. vaccination (i forbindelse med 2. vaccination i de to besætninger), anden blodprøve 14 dage efter 2. vaccination, og derefter blodprøvetagninger på må-

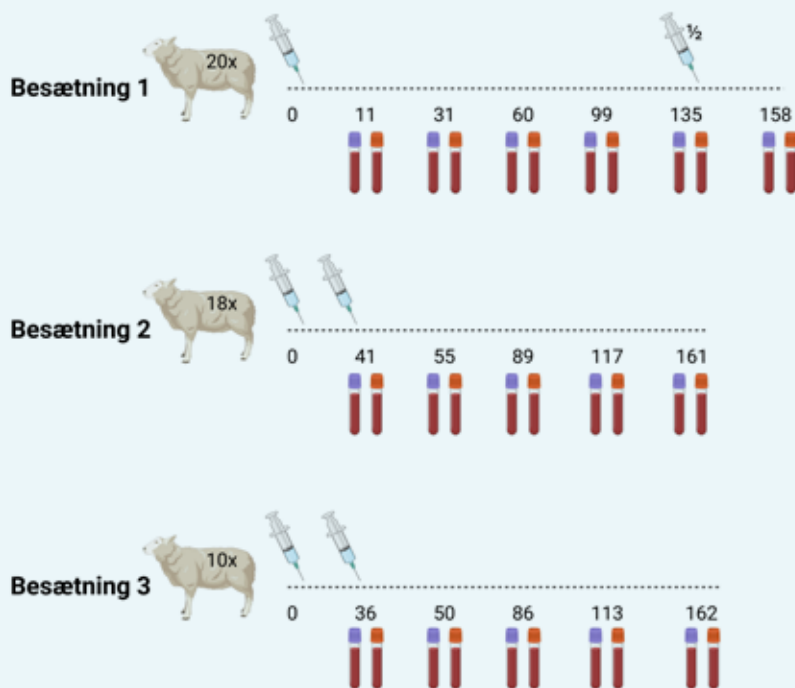
nedlig basis. Sera fra ustabiliseret blod blev undersøgt for antistoffer mod BTV ved ID Screen® Bluetongue Competition ELISA kit (Innovative Diagnostics), hvor resultatet er angivet som S/N% (prøve-værdi/negativ-kontrol-værdi i %) med en internt valideret cut-off-værdi på 60 ( $\leq 60$ : positiv,  $> 60$ : negativ). For at undersøge de vaccinerede dyrs infektionsstatus blev EDTA-stabiliseret blod undersøgt for virus-RNA ved hjælp af en BTV-3 specifik RT-qPCR (7).

## Resultater: Hvor godt virker vaccinen?

Antistofniveauer målt med ELISA for får, som er vaccineret efter forsøgsprotokollen for hver besætning, er angivet i figur 2. I besætning 3 kunne ét af dyrene ikke indfanges i forbindelse med 2. vaccination, og i både besætning 1 og besætning 3 fandtes et enkelt af de vaccinerede dyr smittet med BTV-3 ved RT-qPCR på EDTA-stabiliseret blod udtaget i forbindelse med den første prøveudtagning i hver af de to besætninger.

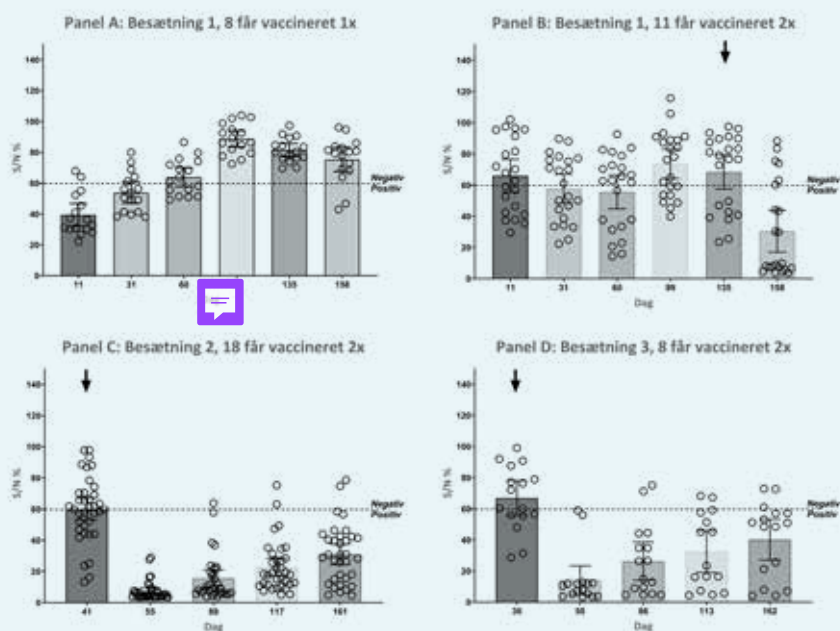
RT-qPCR resultater fra de to smittede får henover projektperioden ses i figur 3, hvor det bør bemærkes, at begge får forbliver viruspositive (ved PCR) over hele projektperioden (op til henholdsvis 158 og 162 dage). Der blev ikke observeret kliniske symptomer hos det smittede får fra besætning 1, mens fåret fra besætning 3 blev beskrevet som ømbenet og holdt sig for sig selv i en periode på 4-5 dage. Der blev ikke målt forhøjet temperatur hos det pågældende får.

Resultater fra de to BTV-3-smittede får i besætning 1 og 3 samt fra det ene får, som ikke er vaccineret 2x i besætning 3, er ikke medtaget i figur 2, hvorfor der i figuren kun fremgår 19 dyr fra besætning 1 (8 dyr i panel A og 11 dyr i panel B) samt



Figur 1: Forsøgsdesign i de tre vaccinerede fårebættninger. Numrene langs de stiplede linjer henviser til dage for hhv. vaccinationer (angivet med kanyler) og blodprøvetagninger (angivet med blodprøveglas). Dagene er talt som antal dage efter 1. vaccination i hver af de tre bættninger. ½ udfor kanyle ved 2. vaccination i bættning 1 indikerer, at kun halvdelen af dyrene blev revaccinerede. Figuren er lavet i BioRender (Olesen, A. (2025) <https://BioRender.com/x71r008>).

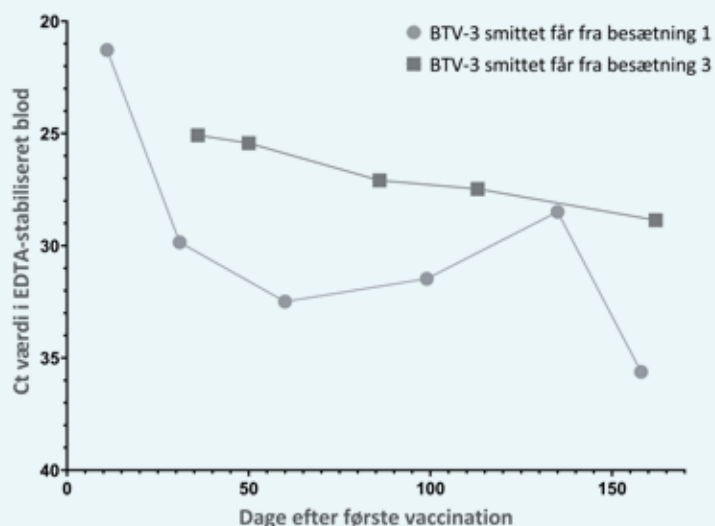
Figur 2: Antistofniveauer i vaccinerede får vist som duplikatmålinger på sera ved S/N % i ID Screen® Bluetongue Competition ELISA. Søjlerne indikerer gennemsnit. Panel A viser resultater for får vaccineret 1x i bættning 1, panel B viser resultater for får vaccineret 2x i bættning 1, panel C viser resultater for får vaccineret 2x i bættning 2, og panel D viser resultater for får vaccineret 2x i bættning 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. Figuren er udarbejdet i GraphPad Prism (version 9.3.1.).



8 dyr fra bættning 3 (panel D). Endelig fremgår der fra bættning 2 ikke data for et enkelt får fra dag 89 (jf. panel C), da dette får døde under forsøgsperioden af årsager, som ikke er relateret til projektet.

I de tre bættninger testede mellem 50-63 % af dyrene positive for BTV-specifikke antistoffer (svarende til en S/N % på under 60 i duplikatmålinger på sera fra de individuelle dyr) i ID Screen ELISA i forbindelse med prøveudtagning efter den første vaccination – henholdsvis på dag 11, 36 eller 41 efter vaccinationen (figur 2).

I bættning 1 faldt niveauet af målbare antistoffer henover de næste 6 måneder frem til prøveudtagning på dag 135, hvor kun 21 % af dyrene havde en S/N % på under 60 (figur 2, panel A + B). På dag 135 blev cirka halvdelen af fårene



Figur 3: RT-qPCR resultater på EDTA-stabiliseret blod fra de to BTV-3-smittede får i henholdsvis bættning 1 og 3. Bemærk, at y-aksen er inverteret (går fra høj mod lav Ct-værdi). Ct-værdien er et udtryk for, hvor meget virus-RNA der er i blodprøven, jo mere virus-RNA desto lavere bliver Ct-værdien (SSI, 2021). Figuren er udarbejdet i GraphPad Prism (version 9.3.1.).



i besætning 1 vaccineret anden gang, og 23 dage efter 2. vaccination testede 73 % af dyrene positive (11 dyr i figur 2, 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 2. vaccination. Deres niveau af antistoffer faldt henover 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) (6).

### **Konklusion: To vaccinationer giver den bedste respons**

Opsummerende viser projektet, at der med den anvendte ELISA kan påvises et højt niveau af antistoffer hos over 70 % af får vaccineret to gange med den inaktiverede vaccine mod BTV-3 – også ved et interval på 6 måneder mellem de to vaccinationer. Resultaterne opnået

i dette projekt er i overensstemmelse med resultater fra Tysklands nationale referencelaboratorium, som konkluderer, at får - ligesom kvæg - har gavn af to vaccinationer med BULTAVO 3 (4).

Projektets resultater er udelukkende baseret på vaccination med BULTAVO 3 og kan ikke bruges til at drage konklusioner om andre BTV-3-vacciner. Dog viser resultater fra Tyskland, at neutraliserende antistoffer i højere grad ses hos dyr vaccineret med BULTAVO 3 versus to andre inaktiverede vacciner mod BTV-3 (4). Projektet har ikke haft til formål at undersøge beskyttelse mod sygdom og spredning ved vaccination eller at påvise neutraliserende antistoffer, hvorfor der ikke kan drages konklusioner om dette.

Resultaterne viser, at niveauet af antistoffer efter 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. Der findes for nuværende ikke tests, der kan skelne mellem serologisk respons i BTV-3-inficerede og -vaccinerede dyr (DIVA tests). Inficerede dyr vil ofte samtidigt være viruspositive

over en længere periode (påvisning af virus-RNA).

Den langvarige viruspositive periode (også vist i dette studie med de 2 inficerede dyr) kan give diagnostiske udfordringer i forbindelse med den kommende sæson, da dyr smittet i efteråret 2024 måske stadig vil teste positive for virus-RNA ved PCR-analysen. Det er her vigtigt at holde sig for øje, at påvisning af virus-RNA ikke nødvendigvis betyder, at virusset vil kunne påvises i en infektiøs form og dermed give anledning til ny smitte af mitter.

Projektet er godkendt af Forsøgsdyrstilsynet (tilladelsesnummer 2024-15-0201-01767) og er finansieret internt på Statens Serum Institut via det veterinære beredskab. Den praktiserende dyrlæge har modtaget midler til projektet fra SEGES Innovation, Dansk Fåreavl, Sjællandske Fåreavlere og Foreningen for Gotlandske Pelsfår. En særlig stor tak til de involverede fåreavlere for deres deltagelse, og til laboranterne i Sektion for Veterinær Virologi på SSI for en ekstraordinær indsats i en meget travl periode. ■

## REFERENCER

1. Fødevarestyrelsen (2025a) »Bluetongue: Aktuelt om situationen i Danmark«, tilgået 04-03-2025. <https://foedevarestyrelsen.dk/nyheder/faglige-nyheder/2024/aug/vaccination-mod-bluetongue-serotype-3>
2. Fødevarestyrelsen (2025b) »Bluetonguevirus ramte mere end 1.000 besætninger i 2024 – Tid til at overveje vaccination«, tilgået 14-03-2025. <https://foedevarestyrelsen.dk/nyheder/pressemeddelelser/2025/mar/bluetonguevirus-ramte-mere-end-1000-besaetninger-i-2024-tid-til-at-overveje-vaccination->
3. Fødevarestyrelsen (2024) »Fagligt nyt om vaccination mod bluetongue«, tilgået 04-03-2025. <https://foedevarestyrelsen.dk/nyheder/faglige-nyheder/2024/aug/vaccination-mod-bluetongue-serotype-3>
4. Hoffmann, B. (2024). Serologische Studien zum Nachweis von BTV-3-Impfantikörpern – eine erste Zusammenfassung und Bewertung durch das Nationale Referenzlabor für Blauzungenkrankheit. Impfkontrollstudie, FLI, Stand 18.12.2024, tilgået 14-03-2025. [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)
5. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), tilgået 05-03-2025. <https://ictv.global/report/chapter/sedoreoviridae/sedoreoviridae/orbivirus>
6. Lazov C., Stamphøj I., Klompmaker A., Damsgaard F., Rasmussen E.N., Lungholt M.M., Olesen A.S., Tjørnehøj K. (2025). Snapshots fra bluetongue virus serotype 3 udbrud i danske besætninger i efteråret 2024. Dansk Veterinærtidsskrift: <https://dvt.ddd.dk/bladarkiv/2025/nr-1/snapshots-fra-det-danske-btv-3-udbrud-i-2024-i-faar-og-kvaeg/>
7. Lorusso A., Sghaier S., Di Domenico M., Barbria M.E., Zaccaria G., Megdich A., Portanti O., Seliman I.B., Spedicato M., Pizzurro F., Carmine I., Teodori L., Mahjoub M., Mangone I., Leone A., Hammami S., Marcacci M., Savini G (2018). Analysis of bluetongue serotype 3 spread in Tunisia and discovery of a novel strain related to the bluetongue virus isolated from a commercial sheep pox vaccine. *Infect Genet Evol.* 59:63-71. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.01.025>
8. Produktinformation for BULTAVO 3, tilgået 04-03-2025. [https://www.vetssi.dk/-/media/arkiv/projekt-sites/vet-diagnostik/bestil-vacciner/indlgsseddel-spc\\_bultavo-3\\_final\\_en.pdf](https://www.vetssi.dk/-/media/arkiv/projekt-sites/vet-diagnostik/bestil-vacciner/indlgsseddel-spc_bultavo-3_final_en.pdf)
9. SSI (2021). »Hvad er en Ct-værdi?«, tilgået 14-03-2025. [https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/diagnostik/ct-vrdi\\_v3.pdf](https://covid19.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/covid19/diagnostik/ct-vrdi_v3.pdf)