

## POUŽÍVÁNÍ ADJUVANTNÍCH VETERINÁRNÍCH VAKCÍN

Účelem tohoto pokynu je sjednocení přístupu k adjuvantním veterinárním vakcínám s ohledem na podmínky stanovené v rámci Evropských společenství.

### **Úvod**

Adjuvans je považováno za látku, která v kombinaci s antigenem navozuje zesílení imunitní odpovědi na tento antigen.

Přidání adjuvans do vakcín je často nezbytné, pokud jsou pro výrobu vakcíny nebo pro zesílení imunitní odpovědi za účelem indukce rané, silné a dlouhotrvající imunity použity antigeny, které jsou charakterizovány nízkou úrovní imunogenity.

Většina adjuvantních vakcín je inaktivovaných. Příklady hlavních indikací pro použití jsou:

- navození dlouhotrvající imunitní odpovědi,
- poskytnutí nepřímé ochrany potomstvu prostřednictvím mateřských protilátek od vakcinovaných matek,
- vytvoření dostatečné ochrany po jedné injekci.

Složení a způsob výroby adjuvantní vakcíny není závislý pouze na přítomnosti daného antigenu a adjuvans ve vhodných koncentracích, ale může být ovlivněn i zvolenými metodami přípravy. Např. vodné vakcíny s hydroxidy minerálních solí jsou obecně hodně závislé na adsorpčních vlastnostech a vakcíny obsahující olej značně závisí na použitém postupu emulgace a na typu vytvořené emulze.

Ideální adjuvantní vakcína je bezpečná pro zvířata, kterým je podána, nezpůsobuje klinické nebo lokální reakce ani alergické reakce, a je navíc bezpečná pro spotřebitele potravin získaných od vakcinovaných zvířat.

Protože taková ideální adjuvantní vakcína v současnosti není k dispozici, je nutné tolerovat určité lokální nebo systémové reakce, ovšem při současném zajištění bezpečnosti pro spotřebitele potravin. Příklad od případu musí být provedeno hodnocení poměru rizika a prospěchu s ohledem na pohodu zvířat, cílové druhy zvířat a typ antigenu. Pro provedení analýz je doporučeno dodržovat jednotlivé kroky metodického postupu analýzy rizika. V průběhu vývoje přípravku musí být prováděny studie týkající se adjuvans a složení vakcíny. K optimalizaci imunitní odpovědi a k minimalizaci lokálních a systémových reakcí může být zapotřebí, aby byly zkoušeny různé poměry a obsahy hlavních složek. Odůvodnění volby adjuvans a složení vakcíny, spolu se souhrnem podpůrných údajů, bude uvedeno v registrační dokumentaci, jak je požadováno ve vyhlášce 473/2000 Sb., díl II.

### **Adjuvancia**

Většina adjuvans jsou soli kovů (obvykle hliníku), saponiny a oleje nebo olejové emulze. Jiné materiály jako bakteriální deriváty, cytokiny, iscomy, lipozomy a mikročástice atd. mohou být také použity nyní nebo v budoucnosti. Olejová adjuvans jsou emulze látek, jako saponiny nebo minerální oleje obsahující jeden nebo více detergentů a někdy i soli.

Typy emulzí mohou být emulze voda v oleji (w/o), které způsobují nejintenzivnější lokální reakce, a emulze olej ve vodě (o/w), které způsobují méně intenzivní lokální reakce. Nicméně vakcíny typu emulze voda v oleji indukují lepší účinek než vakcíny typu emulze olej ve vodě. Poslední generací je dvoufázové adjuvans, které vytváří emulze voda/olej/voda (w/o/w). Tento typ adjuvans způsobuje výrazně slabší lokální reakce.

Všechny adjuvantní vakcíny musí projít zkouškami bezpečnosti a účinnosti stanovenými Vyhláškou 473/2000 Sb. Navíc musí být s ohledem na možnost výskytu residuů v potravinách posouzeny požadavky na maximální residuální limity (MRL), aby nevznikalo nebezpečí pro zdraví spotřebitele. Tyto požadavky na MRL jsou uvedeny v nařízení Rady (EHS) 2377/90, prováděcí předpis v ČR je Zákon o potravinách č.110/1997 Sb., zejména jeho Vyhláška 273/2000 Sb. Nicméně z důvodu rozdílných stupňů lokálních reakcí a existence neabsorbovaných adjuvans, které mohou perzistovat až do porážky, musí být posouzeny zbytky adjuvans v tkáni v místě podání injekce.

## **Způsoby podání injekce a preferovaná místa podání**

Adjuvans se mohou chovat rozdílně v závislosti na způsobu a místě podání. Při posuzování způsobů a míst podání přípravků za účelem jejich doporučení, musí být zhodnoceny známé lokální reakce způsobené adjuvans. Doporučené způsoby a místa podání injekce musí být odůvodněny v registrační dokumentaci a jednoznačně potvrzeny v SPC a v příbalové informaci.

## **Postupy zkoušení pro klasifikaci lokálních reakcí**

V současných monografiích Evropského i Českého lékopisu, zejména u vakcín pro prasata, a také v požadavcích na údaje o bezpečnosti, uvedené ve Vyhlášce 473/2000 Sb, je vyžadováno, aby byly předloženy přesné údaje z detailního pozorování lokálních reakcí. V případě, kde je to vhodné, by měly být reakce sledovány během studií bezpečnosti na dostatečném počtu zvířat až do jejich vymizení. U potravinových druhů zvířat se v požadovaných intervalech stává součástí pozorování i makroskopické postmortální vyšetření tkání v okolí místa aplikace injekce a pokud je to nutné i mikroskopické vyšetření jakýchkoli změn pozorovaných ve tkáni. V oprávněných případech mohou být tato pozorování omezena na dobu porážky. Tyto údaje shromážděné vhodným způsobem mohou být podstatné pro zhodnocení rizika. Studie musí být prováděny za stanovených podmínek.

- Musí být použit vhodný postup při podávání vakcín (např. podmínky vakcinace a zejména dodržení zásad asepse), který musí být v souladu s návodem v příbalové informaci. Jestliže tento postup není adekvátní a vhodný, sekundární infekce a kontaminace může zvýšit nebezpečí komplikací v místě injekce a ohrozit přímé účinky adjuvans.
- Musí být stanoven dostatečný počet zvířat poražených v několika etapách, v případě nutnosti během období mezi obvyklým vakcinačním programem a zamýšleným věkem pro porážku, za podmínek normálního výkrmu.
- Pro vyšetřování lokálních reakcí musí být použit standardní postup:
  - nařezávání svaloviny vzhledem ke tkáňové struktuře;
  - vyhledání a změření hloubky, délky a šířky reakcí;
  - odběr vzorků změn pro histologické vyšetření.

## **Kritéria hodnocení lokálních reakcí**

Pro klasifikaci změn z hlediska patologického a histologického, a v případě nutnosti, mohou být změny zařazeny do jedné z následujících obecných kategorií:

- granulomy;
- nekróza;
- fibróza;
- abscesy (hnisavé granulomy);
- jiné zánětlivé změny.

## **Kritéria hodnocení celkových reakcí**

Stejně, jako lokální reakce vznikající po vakcinaci, mohou být po vakcinaci pozorovány i reakce celkové. Tyto zahrnují bolest, nechutenství, horečku, třes a depresi. Během zkoušení bezpečnosti musí být prováděna pečlivá pozorování a musí být zaznamenán výskyt a délka trvání těchto reakcí.

## **Analýza výsledků**

Před přijetím závěrečného rozhodnutí o účinku přípravku, musí být posouzeno několik parametrů, ve kterých se mohou změny u jednotlivých zvířat lišit. Vývoj změn mohou ovlivnit i další faktory: hloubka injekce (délka jehel), místo aplikace injekce (perimysium, endomysium a tuk), porušení zásad asepse, místo aplikace injekce na zvířeti.

Frekvence, konzistence, velikost a vývoj změn musí být brány v úvahu předtím, než je vydáno závěrečné rozhodnutí o účinku vakcíny, pokud je používána tak, jak bylo doporučeno.

### **Kritéria analýzy pro stanovení poměru rizika a prospěchu**

V případě, že byl zjištěn možný nepříznivý vliv adjuvans, musí být posouzena řada faktorů jako součást analýzy poměru rizika a prospěchu přípravku, např.:

- cílový druh zvířete;
- kategorie druhu;
- velikost zvířete.

Je třeba vzít v úvahu pohodu zvířete z hlediska rizika vyplývajícího z použití přípravku, včetně možných vzniklých reakcí, a z hlediska prospěchu vyplývajícího z použití tohoto přípravku.

Pokud vakcína chrání před vážným onemocněním a nejsou-li k dispozici uspokojivé alternativní metody léčby a tlumení nákazy, je přijatelná i v případě, že způsobuje více vážných reakcí.

Vakcíny způsobující abscesy jsou nepřijatelné.

Počet dávek, který má být pravděpodobně použit v terénu, může být také důležitým faktorem při analýze celkového výskytu reakcí.

Jednoznačným požadavkem je vyšetření každého případu. Následující klasifikace reakcí jsou uvedeny jako příklady:

- žádné nebo velmi omezené lokální a/nebo celkové reakce během testování bezpečnosti;
- malé lokální reakce (bez abscesů);
- střední lokální reakce (granulomy omezeného rozsahu);
- závažné lokální reakce (granulomy zasahující velkou oblast);
- celkové klinické reakce (např. bolest, nechutenství a horečka);
- riziko pro uživatele, který přípravek podává (např. sprej, ponořování ryb do vakcíny, injekce adjuvantních olejových vakcín).

### **Upozornění**

U přípravků, pro které bylo rozhodnuto, že prospěch převažuje nad rizikem a je vydáno rozhodnutí o registraci, SPC a příbalová informace musí obsahovat podrobná upozornění, včetně možnosti výskytu lokálních reakcí. V těchto dokumentech by měla být zmíněna pravděpodobná frekvence, délka trvání a povaha reakcí na základě výsledků studií. U vakcín používaných u potravinových druhů zvířat by měla být jasně uvedena povaha a trvání reakcí v poražených kusech v místě aplikace injekce.

### **Obecné reakce spojené se všemi vakcinacemi**

V některých případech, zejména pokud v konečném přípravku zůstávají bílkoviny jiných druhů zvířat než cílových (např. ovalbumin), mohou být po injekci pozorovány alergické reakce. Změny jsou charakterizovány otokem a zánětlivou infiltrací. Přesto, že se tyto změny objevují rychle po aplikaci injekce, jsou dočasné a nikdy nebývají pozorovány při porážce.