

# Bioveta News

Informační zpravodaj akciové společnosti Bioveta určený pro veterinární lékaře

4/2019



**Bioveta, a. s.,  
evropský lídr  
v produkci vakcín  
proti vzteklině,  
uvádí na trh**



# RABADROP®

# MVDr. Milan HUŇADY

VÝVOJOVÝ MANAŽER VAKCÍNY

**RABADROP®**



Bioveta, a. s., v současné době uvádí na trh novou vakcínu k orální imunizaci proti vzteklině **RABADROP**. Vývoj této vakcíny navázal na dlouholeté zkušenosti s vývojem a výrobou vakcíny LYSVULPEN.

Orální vakcinace lišek proti vzteklině v České republice proběhla poprvé v roce 1989 vakcínou obsahující kmen SAD B19. Bioveta získala v roce 1991 vakcinační kmen SAD Bern a na začátku roku 1992 byla v Biovetě v Ivanovicích na Hané zahájena výroba orální vakcíny s tímto vakcinačním kmenem. Podzimní vakcinační kampaň v roce 1992 a všechny následné kampaně na území České republiky byly provedeny výhradně vakcínou proti vzteklině pod obchodním názvem LYSVULPEN. Touto vakcínou bylo dosaženo ozdravení celého území České republiky od vztekliny.

Od roku 1992 do roku 2017 bylo vyrobeno a expedováno více než 300 milionů dávek vakcíny LYSVULPEN celkem do 19 zemí (Bělorusko, Bosna a Hercegovina, Bulharsko, Černá Hora, Česká republika, Gruzie, Chorvatsko, Kazachstán, Kosovo, Litva, Lotyšsko, Maďarsko, Moldavsko, Polsko, Rumunsko, Rusko, Slovensko, Slovinsko, Srbsko). V těchto zemích se tato vakcína významným způsobem podílela na eradikaci vztekliny.

V souvislosti s příznivou nakažovou situací v Evropě se v současné době mění požadavky na vakcinační kmene viru vztekliny používané k orální vakcinaci lišek a psíků

mývalovitých s důrazem na vysoký stupeň atenuace. Z toho důvodu Bioveta, a. s., připravila nový vakcinační kmen označený **SAD Clone**.

Příprava nového vakcinačního kmene byla založena na původním vakcinačním kmeni SAD Bern a **opakovaným pasážováním a klonováním za různých podmínek kultivace byl získán klon viru, který vykazuje změněné vlastnosti**. Na rozdíl od původního kmene SAD Bern, který má zachován určitý stupeň zbytkové patogenity po intracerebrální aplikaci u dospělých myší, **nový klon vykazuje v tzv. ICP testu (index intracerebrální patogenity) nulové hodnoty**. Další významné vlastnosti nově získaného kmene jsou jeho **genetická stabilita a přítomnost genetického markeru**, který je důležitým nástrojem pro rozlišení kmene od jiných vakcinačních a terénních kmenů viru vztekliny.

Nově získaný vakcinační virus vztekliny SAD Clone byl testován v laboratorních studiích na cílových i necílových druzích zvířat. Dosažené výsledky testů bezpečnosti a účinnosti prokázaly vysoký stupeň bezpečnosti při zachování vynikajících imunogenních vlastností původního kmene.

Výsledky testů byly podkladem pro zpracování dokumentace a pro úspěšnou registraci nové vakcíny k orální imunizaci lišek a psíků mývalovitých proti vzteklině s názvem **RABADROP**.



Ing. Lucie Střelcová při testování vakcinačního viru SAD Clone.

# RABADROP<sup>®</sup>, v současnosti nejlepší vakcína proti vzteklině lišek



**MVDr. Milan Huňady**  
vedoucí vývojového týmu  
vakcíny RABADROP

## V čem se liší kmen obsažený ve vakcíně RABADROP od kmene ve vakcíně LYSVULPEN?

Vakcinační virus SAD Clone obsažený v Rabadropu je zcela apatogenní pro dospělou myš po intracerebrální aplikaci, zatímco kmen SAD Bern, který je obsažen v Lysvulpenu má zachován určitý stupeň patogenity. Vlastnosti viru SAD Clone je i jeho relativní genetická uniformita ve srovnání s „klasickými“ vakcinačními kmeny (SAD

Bern, SAD B19), které vykazují různý stupeň heterogenity.

## Vaše postřehy, zajímavá místa při vývoji vakcíny?

Významný podíl na vzniku nové vakcíny představovala pečlivá mravenčí práce kolegů při klonování viru se zaměřením na výběr klonů

s postupně se snižující patogenitou. Za pozornost stojí i následné testování a výběr vhodných kandidátů pro další pasážování viru.

## Můžete nám přiblížit, jak je celý proces výroby realizován? Co všechno se v něm inovovalo?

Zásadní změnou je nový způsob kultivace buněčné kultury BHK-21, na které je vakcinační virus produkován. Je používán suspenzní systém kultivace v bioreaktorech, který nahrazuje adherentní způsob, který využívá jednotlivé Roux lahve. Nový systém je náročnější na technické vybavení, ale současně umožňuje významné zvýšení produktivity práce.

## Jak by se dalo identifikovat, že dané zvíře již bylo vakcinované?

Vakcinované zvíře má protilátky proti viru vztekliny a současně je možné detekovat přítomnost tetracyklinu v kostech nebo zubech zvířete.



**MVDr. Jiří Nezval**  
ředitel sekce výroby, vývoje  
a inovací přípravků

## Jaký byl hlavní impulz k vývoji nové vakcíny?

Hlavním impulsem pro vývoj nové vakcíny byl konkurenční tlak, kdy byla vakcína Lysvulpen vytýkána zbytková patogenita po intracerebrální aplikaci dospělým myším (v praxi nemožná aplikace při perorální vakcinaci) a byly jí podsouvány některé další, povětšinou nepravdivé informace z tzv. renomovaných pracovišť zabývajících se vzteklinou.

Když jsme se dali do vývoje více atenuovaného kmene, původem z kmene vztekliny použitého do vakcíny LYSVULPEN, **zvýšili jsme současně komfort použití nové vakcíny zvýšením termostability kmene a možností skladování nové vakcíny mimo mrazírny při teplotě 2 až 8 °C po dobu 90 dnů.**

## Kde všude bude vakcína RABADROP využívána?

Všude, kde je potřeba tlumit nebo eradikovat vzteklinu u volně žijících zvířat. Liška a psík mývalovitý, jakožto dominantní rozšiřovatelé vztekliny na jiná zvířata a lidi, jsou po vakcinaci chráněni proti vzteklině a následně nedochází k přenosu vztekliny na domácí psy, hospodářská zvířata a takto zprostředkovaně přes tato domácí zvířata nebo přímo atakem nakažené lišky nedojde k nakažení lidí. Ročně zemře na vzteklinu ve světě kolem 60 000 lidí. To je pro Evropana nepředstavitelné množství, ale je to tak.

V současné době je ukončena decentralizovaná registrační procedura RABADROP ve 14 zemích Evropské unie (BG, CZ, DE, EE, FI, GR, HR, HU, LT, LV, PL, RO, SI, SK), probíhá registrace na Ukrajině a bude se

i dále registrovat mimo země Evropské unie formou národních registračních procedur.

## Bude se i nadále prodávat LYSVULPEN?

Já si myslím, že ano. Vakcína Lysvulpen je velmi účinná se skvělou stimulací protilátkové odpovědi u vakcinovaných lišek, psíků mývalovitých, ale i dalších masožravců nebo všežravců, kteří pozřou návnadu s vakcínou. Za její třicetileté období používání ozdravila nebo rapidně snížila výskyt onemocnění vzteklinou na polovině Evropy. Česká republika je bez jediného případu vztekliny více než 10 roků.

## Jak často by se měla provádět vzdušná distribuce vakcíny?

Základní vakcinace je potřebná dvakrát ročně, a to na jaře a na podzim. Obvykle je to dostatečné a po několikaleté vakcinaci dojde k ozdravení vakcinovaného území. Kromě kvalitní vakcíny je nutné i dobré organizační zajištění kladení vakcín a obecně celé organizace vakcinace.

## Je vakcína RABADROP vhodná pro pouliční psy?

My tento údaj nemáme v SPC, protože registrace pro psy automaticky vyřazuje vakcínu z procesu registrace typu MUMS (jednodušší forma registrace pro minoritní druhy zvířat nebo minoritní použití), což znamená např. že musíme doložit mimo testů nástupu a délky imunity i tzv. field trials použití vakcíny pro pouliční psy ve městech a vesnicích. To je organizačně v Evropě nemožné provést. Nicméně v rámci laboratorních studií máme ověřeno, že u laboratorních psů je vakcína dobře přijímána, je bezpečná a vyvolává vysokou protilátkovou odezvu (vyšší než 0,5 IU) dostatečnou pro dlouhodobou chráněnost.

# NOVÝ KLON VIRU a jeho GENETICKÁ STABILITA a UNIFORMITA zaručují vysokou účinnost a bezpečnost orální vakcíny proti vzteklině

## RABADROP®

Název této nové vakcíny vznikl spojením písmen **RA**(rabies)-**BA**(bait)-**DROP** (vzteklina-návnada-vyhazovat). **RABADROP** je tedy vakcína proti vzteklině pro orální imunizaci lišek a psíků mývalovitých, která obsahuje živý vysoce atenuovaný virus vztekliny ve stabilizačním médiu. Směs viru a stabilizačního média je naplněna v uzavřených blistrech, které jsou obaleny návnadovou hmotou. Takto vzniklá návnada se do cílové oblasti distribuuje primárně leteckým shozem.

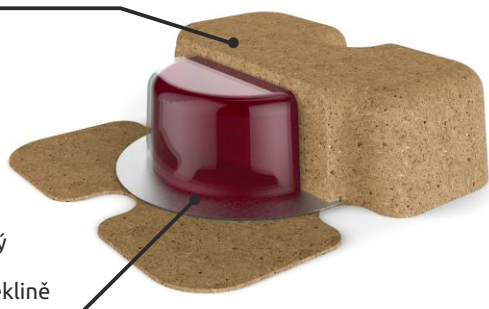
Návnadová hmota je atraktivní pro cílové druhy a jako indikátor příjmu vakcíny se používá tetracyklin. Jedna vakcinační dávka (jedna vakcinační návnada) obsahuje  $1,8 \times 10^6$  až  $1,8 \times 10^{8,5}$  TCID<sub>50</sub> vakcinačního viru. Po konzumaci kladených návnad obsahujících vakcinační virus dojde u cílových zvířat k imunitní odpovědi. Po prokousnutí vakcinačního blistru přichází vakcinační virus do styku s imunokompetentními orgány v ústní dutině a nosohltanu. U cílových zvířat se tvoří specifické protilátky proti vzteklině a vzniká stav ochranné imunity proti viru vztekliny.

### ÚČINNOST

Laboratorní studie účinnosti vakcíny **RABADROP** byly navrženy tak, aby splňovaly požadavky Směrnice 2001/82/ES ve znění Směrnice 2009/9/ES a požadavky monografie Evropského lékopisu 5.2.7. – Hodnocení účinnosti veterinárních vakcín a imunosér, a také požadavky specifické monografie Evropského lékopisu 0746. Členění viry použité ve studiích účinnosti jsou terénní izoláty viru vztekliny, které byly izolovány z klinicky nemocné lišky ve střední Evropě v období před eradikací vztekliny v tomto regionu. V prvním kroku byla provedena studie pro zjištění minimální protektivní dávky viru u lišek. Ve studiích účinnosti byla použita šarže vakcíny

jedlá návnadová hmota  
s rybí příchutí

hliníkovo-plastový  
blister obsahující  
vakcínu proti vzteklině



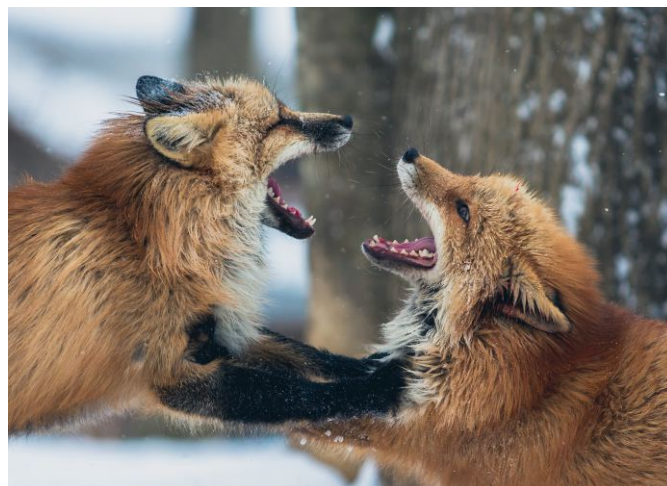
RA(rabies)  
BA(bait)  
DROP



obsahující minimální hodnotu titru viru v dávce. Nástup imunity byl stanoven na základě sérologického vyšetření v průběhu studie délky imunity. Členěním testem bylo potvrzeno, že hladina protilátek  $\geq 0,5$  IU / ml chrání před infekcí virem vztekliny. Hladina protilátek, která je považována za ochrannou u všech očkovaných zvířat, byla pozorována od 10. do 365. dne po vakcinaci. Všechna vakcinovaná zvířata byla chráněna proti klinickým příznakům onemocnění a úhynům způsobených virem vztekliny po dobu 12 měsíců od vakcinace.

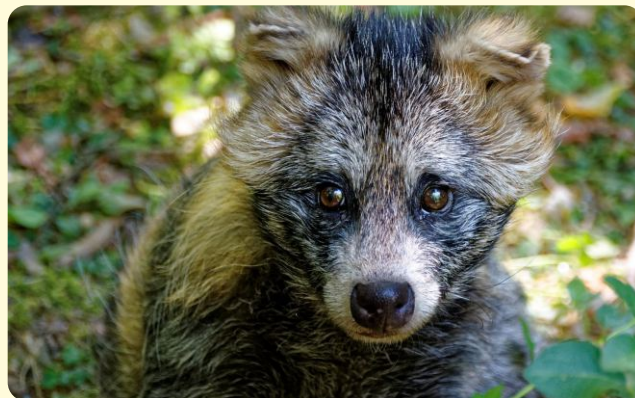
### BEZPEČNOST

Všechny laboratorní studie bezpečnosti vakcíny **RABADROP** byly provedeny v souladu s pokyny OECD pro správnou laboratorní praxi, obecnou monografií Evropského lékopisu o bezpečnosti 5.2.6, směrnici VICH 44 a monografií Evropského lékopisu 0746. Bioveta, a. s. je držitelem certifikátu správné laboratorní praxe (SLP).



## V RÁMCI TESTŮ BEZPEČNOSTI BYLO PROVEDENO CELKEM 17 STUDIÍ

- aplikace jedné vakcinační dávky cílovým druhům zvířat (liška)
- aplikace jedné vakcinační dávky cílovým druhům zvířat (psík)
- opakovaná aplikace jedné vakcinační dávky cílovým druhům zvířat (liška)
- opakovaná aplikace jedné vakcinační dávky cílovým druhům zvířat (psík)
- aplikace nadměrné (10násobné) dávky cílovým zvířatům (liška)
- aplikace nadměrné (10násobné) dávky cílovým zvířatům (psík)
- aplikace nadměrné dávky u psa
- aplikace nadměrné dávky u kočky
- aplikace nadměrné dávky u telat
- aplikace nadměrné dávky u volně žijících hlodavců (ve studii byla vakcína aplikována perorálně 10 druhům hlodavců (*Apodemus flavicollis*, *Apodemus sylvaticus*, *Mus musculus*, *Apodemus agrarius*, *Clethrionomys glareolus*, *Microtus arvalis*, *Micromys minutus*, *Apodemus uralensis*, *Cricetus cricetus*, *Rattus norvegicus*))
- aplikace nadměrné dávky u laboratorních hlodavců (v této studii byla vakcína aplikována laboratorním myším perorální, intramuskulární a intracerebrální cestou)
- studie stability genetického markeru
- šíření vakcinačního kmene z vakcinovaných na nevakcinovaná zvířata (5 studií: ● liška, ● psík, ● pes, ● volně žijící hlodavci, ● laboratorní hlodavci)



## V RÁMCI STUDIÍ BEZPEČNOSTI SE PROKÁZALO

- byla potvrzena bezpečnost vakcíny RABADROP pro cílové druhy zvířat po aplikaci jedné a opakované aplikaci i po aplikaci 10násobné dávky
- byla potvrzena bezpečnost pro vybrané necílové druhy zvířat
- byla potvrzena stabilita genetického markeru vakcinačního viru v průběhu 5 pasáží na tkáňových kulturách i v mozcích sajících myšek
- nebylo zjištěno šíření vakcinačního viru z vakcinovaných na nevakcinovaná zvířata



## GENETICKÁ UNIFORMITA

Na základě rozvoje nových molekulárně genetických metod bylo zjištěno, že dosud používané atenuované vakcinační kmene orálních vakcín proti vzteklině nejsou geneticky jednotné, ale skládají se z více či méně heterogenních populací viru. Vakcinační kmen viru použitý ve vakcíně RABADROP je odvozen od původního kmene SAD Bern. Opakovaným pasážováním a klonováním na tkáňových kulturách bylo dosaženo vyššího stupně atenuace viru při zachování vynikajících imunogenních vlastností. Jedním z důležitých výsledků vývoje nového vakcinačního kmene SAD Clone je mimo vyššího stupně atenuace také získání relativně geneticky uniformní populace viru. Virus má stabilní genetický marker, který umožňuje odlišení od jiných vakcinačních či terénních virů vztekliny. Stabilita tohoto genetického markeru byla potvrzena v průběhu 5 pasáží na tkáňových kulturách i v mozcích sajících myšek.



## HLAVNÍ ROZDÍLY MEZI NOVOU VAKCÍNOU RABADROP A VAKCÍNOU LYSVULPEN

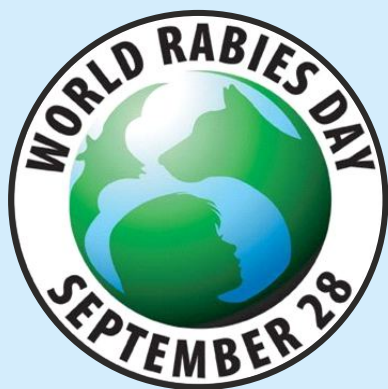
RABADROP	LYSVULPEN
<b>Kmen SAD Clone</b>	<b>Kmen SAD Bern</b>
<b>Nulová patogenita</b> pro dospělou myš po i. c. aplikaci	Patogenní pro dospělou myš po i. c. aplikaci
Nový typ návnadové hmoty <ul style="list-style-type: none"> <li>● vyšší pevnost</li> <li>● vyšší teplotní stabilita</li> </ul>	Jeden typ návnadové hmoty
<b>Skladování vakcíny</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● lze skladovat po dobu 90 dnů <b>v rozmezí teplot +2 °C až +8 °C</b></li> <li>● pro delší skladování při teplotě -20 °C a nižší</li> </ul>	<b>Skladování vakcíny</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● pouze při teplotě -20 °C a nižší</li> </ul>

# Vzteklina, stále nebezpečí pro celý svět



Poslední případ vztekliny v ČR byl zaznamenán u volně žijící lišky v dubnu 2002. U domácích zvířat byla vzteklina naposledy prokázána u kočky v únoru 2001. Nákazu se podařilo v ČR prakticky vymýtit především díky programu orální vakcinace lišek proti vzteklině, uskutečňované v letech 1989 až 2009, na němž se od roku 1992 aktivně podílela společnost Bioveta se svým unikátním produktem LYSVULPEN k orální vakcinaci volně žijících zvířat. Vzhledem k příznivé nakažové situaci, Světová organizace pro zdraví zvířat (OIE) udělila ČR v roce 2004 status země prosté nákazy vzteklinou. Tento stav trvá doposud.

## 28. září Světový den boje proti vzteklině



Tak, jako v letech minulých, i letos si 28. září připomínáme „Světový den boje proti vzteklině“ (World Rabies Day). V ČR a také v řadě dalších zemí Evropy již vzteklina není aktuální hrozbou, avšak možnost zavlečení vztekliny na naše území je stále reálná.

Nadále však trvá obezřetnost, pokračuje vakcinace domácích zvířat, poněkud psů. Všichni psi, lišky a jezevci drženi v zajetí musí být ve stáří 3 až 6 měsíců očkováni a následně přeočkováni proti vzteklině. Nadále platí také povinnost předvést zvíře, které poranilo člověka, k vyšetření veterinárním lékařem 1. a 5. den po poranění. Ročně je takto průměrně vyšetřeno cca 4 000 zvířat, která poranila člověka. Ani v jednom případě však dlouhodobě nebylo zjištěno, že by zvíře bylo nakažené vzteklinou. V roce 2015 byl diagnostikován ojedinělý případ vztekliny u netopýra nalezeného v pražských Riegrových sadech. Vzteklina netopýrů je však považována za specifickou

variantu nákazy, proto jejím výskytem není dotčen status státu prostého vztekliny. V některých evropských státech se však vzteklina stále vyskytuje. Potíže s nákazou mají v zemích nemnoho od ČR vzdálených. Především v Africe a Asii umírají na vzteklinu stále desítky tisíc lidí ročně. Nejčastěji se jedná o děti pokousané nakaženým psem. Evropská komise před časem představila svůj cíl vymýtit vzteklinu na celém území Evropské unie do roku 2030. Na plnění tohoto cíle se velkou měrou podílí společnost Bioveta se svým již tradičním produktem LYSVULPEN a nyní i s novým přípravkem RABADROP, vakcínami určenými k perorální vakcinaci volně žijících zvířat.



# RABADROP<sup>®</sup> navazuje na dosud velmi úspěšnou vakcínu LYSVULPEN

Vakcína RABADROP, v současné době nejlepší vakcína proti vzteklině lišek, vývojově navazuje na vakcínu LYSVULPEN, která se za 27 let na trhu stala nejúspěšnějším produktem společnosti Bioveta v její stoleté historii. Bez nadsázky lze konstatovat, že vakcína Lysvulpen se významnou měrou podílela na eradikaci vztekliny u divoce žijících lišek ve střední a východní Evropě.

Za svou existenci byla použita jako hlavní komponenta boje proti vzteklině lišek a psíků mývalovitých ve **21 zemích světa**. Celkové množství distribuovaných dávek **přesahuje 358 milionů**. Mezi země, které vakcínu LYSVULPEN s úspěchem používají patří Polsko, Maďarsko, státy bývalé Jugoslávie či Řecko nebo i exotický Kazachstán. Řada těchto zemí (Bulharsko, Řecko, Chorvatsko) hlásí nulový výskyt vztekliny u lišek, a to i v případě, že se jedná o země (např. Lotyšsko či Slovensko), které těsně sousedí s endemickými oblastmi. Nesmíme zapomenout ani na status „země prosté vztekliny“, který uděluje Světová organizace pro zdraví zvířat, a kterého Česká republika dosáhla v roce 2004 jako první východoevropská země. Velký podíl na tomto prvenství lze bezesporu přičíst právě vakcíně LYSVULPEN.

V průběhu své existence byl LYSVULPEN nespočetněkrát testován a zkoušen, zda obstojí nejen v rámci přísných požadavků Evropské unie či mezinárodní zdravotnické organizace, ale i v rozmanitých geografických podmínkách. Bod tání návnady, stabilita viru při zvýšené teplotě či další účinnostní parametry patří mezi rutinní testace, které Lysvulpen dnes a denně podstupuje. Jen neškodnost vakcíny byla ověřena u více než 40 druhů zvířat, a to i u takových, jakými jsou opice či racek. Ve všech těchto zkouškách LYSVULPEN úspěšně obstál a stal se spolehlivým nástrojem v boji se vzteklinou v celé řadě evropských zemí.



Primárním cílovým druhem pro vakcínu LYSVULPEN byla vždy liška a psík mývalovitý. Jelikož vzteklinou postihuje i další divoce žijící druhy zvířat, byla účinnost Lysvulpenu postupně ověřena u vlků, šakalů a toulavých psů. Konkrétně o použití vakcíny pro orální vakcinaci toulavých psů proti vzteklině se zajímají státy jihovýchodní Asie a severní Afriky, kde smečky těchto psů ohrožují lidskou populaci a hlavně děti.

Současné eradikační programy proti vzteklině jednoznačně preferují použití letecké distribuce před distribucí manuální. LYSVULPEN byl v průběhu svého životního cyklu několikrát inovován, aby splnil náročná kritéria pro leteckou vakcinaci. U návnady musela být inovací zajištěna nejen její pevnost pro shoz ze stametrových výšek, ale také kompatibilita s automatickým distribučním zařízením pro shoz návnad z paluby letadel. Samotná letecká vakcinace pak využívá satelitního navádění a softwaru, který umožňuje on-line analýzu distribuce návnad a rovněž kontrolu distribučního vzorce.

Na všechny zmíněné úspěchy spolehlivě navazuje vakcína nové generace RABADROP a tak nezbývá než říci slovy Johna Davisona Rockefellera: „Nebojte se vzdát dobrého pro to nejlepší“.



 Země Evropy, které používají pro boj proti vzteklině vakcínu LYSVULPEN

# NOVÁ VAKCÍNA PROTI VZTEKLINĚ RABADROP<sup>®</sup>

nemusí být přepravována, skladována a letecky distribuována při teplotě  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ale pouze v rozmezí teplot od  $+2$  do  $+8\text{ }^{\circ}\text{C}$  (po dobu až 90 dní), což přináší velkou úsporu a uživatelský komfort pro zákazníka a současně je vakcína méně energeticky a finančně náročná na skladování a distribuci

