

**Állatorvosi Vakcinák**  
**(- Baktériumok okozta megbetegedések esetén -)**

Beadandó dolgozat Gyógyszeripari biotechnológia c. tárgyból

**Készítette:** Kálmán László (TYIGQL)

2010-01-01

1. Bevezetés .....	3
1.1. A baktériumok jellemzése és helyük az élővilágban: .....	3
1.2. A baktériumok alakja és nagysága .....	3
1.3. Pathogenitás és infectio, Pathogen és saprophyta mikroorganizmusok .....	4
1.3.1. A baktériumok toxinjai .....	5
2. Baktériumok rendszertana, anaerob kórokozók és az általuk okozott betegségek .....	7
2.1. Clostridium .....	7
2.2. Clostridium fajok .....	9
2.3. Clostridiumok okozta betegségek .....	13
3. Vakcinák, Anaerob kórokozók által okozott betegségek elleni vakcinák: .....	15
3.1. Az immunprophylaxis .....	15
3.2. Passzív immunizálás (szérumterápia) általánosan .....	15
3.2.1. Passzív immunizálás (szérumterápia) állatorvosi vonatkozás .....	16
3.3. Aktív immunizálás (Vakcinázás) általánosan .....	17
3.3.1. Aktív immunizálás (Vakcinázás) állatorvosi vonatkozás .....	19
3.4. Vakcina típusok részletesen (Aktív immunizálás): .....	20
3.4.1. Attenuált vakcinák .....	20
3.4.2. Inaktivált vakcinák .....	21
3.4.3. Antigéneket tartalmazó vakcinák .....	22
3.4.4. Kombinált oltóanyagok .....	22
3.4.5. Szintetikus vakcinák .....	23
3.4.6. Bioszintetikus (rekombináns) vakcinák .....	23
3.4.7. Anti-idiotípus vakcinák .....	24
3.4.8. ISCOM (immunstimulating complex) vakcinák .....	25
3.4.9. Toxoidok .....	25
3.5. Anaerob kórokozók által okozott betegségek elleni vakcinák (Baktériumok/kiemelten C.perfingens és C. novyi okozta) .....	26
3.5.1. COGLAMUNE A.U.V. .....	26
3.5.2. Covexin 8 vakcina A.U.V. .....	29
3.5.3. Gletvax 6 vakcina A.U.V. .....	31
3.5.4. COLISUIN-CL vakcina A.U.V. .....	32
3.5.5. MILOXAN vakcina A.U.V. .....	33
3.5.6. Imotoxan vakcina A.U.V. .....	34
4. Adjuválás, Adjuvánsok, Hatásmechanizmus .....	35
4.1. Adjuvánsok .....	37
4.2. Immunmoduláció .....	38
5. Gyártás, Technológia .....	39
5.1. A vakcinákkal szemben támasztott igények .....	39
5.2. Előállítással szemben állított feltételek: .....	41
5.3. Technológia .....	44
5.3.1. Baktériumok sejtszaporítása: .....	44
5.3.2. Tenyészetek .....	44
5.4. Fázisüzemi-Üzemi léptékű fermentáció, Fermentációs fokozatok (Scale-up) .....	47
5.5. Biologicals GlaxoSmithKline által alkalmazott rövid Gyártástechnológia .....	55
6. Jogi megfelelések .....	56
7. Irodalomjegyzék, Forrás .....	61

# 1. Bevezetés

## 1.1. A baktériumok jellemzése és helyük az élők világában:

A baktériumok a legegyszerűbb sejtszerkezetű, egysejtű, önálló életre képes mikroorganizmusok, a természetben csaknem mindenütt megtalálhatók. A talajban, a természetes vizekben, a levegőben, a növényzeten, az emberi és állati test felületén, továbbá a külvilággal közvetlen összeköttetésben álló szervekben (emésztőcsatornában, légutakban, húgy- és nemi utakban stb.) egyaránt előfordulnak. Az egy adott helyen előforduló baktériumok faja és száma általában jellemző (természetes baktériumflóra), bár a rendelkezésre álló tápanyagok milyenségétől és egyéb környezeti feltételektől függően tág határok között változik. A baktériumoknak igen sok faja ismert, ezek túlnyomó többsége ártalmatlan, saprophyta, amelyek a természetben szabadon élnek és különféle elhalt növényi és állati eredetű szerves és szervetlen anyagokat használnak fel, bontanak le vagy alakítanak át anyagcseréjük során. A saprophyta baktériumok biológiai jelentősége mégis igen nagy, mert más mikroorganizmusokkal együtt, anyagcsere-folyamataik révén részt vesznek a szén, a nitrogén és más elemek természetes körforgalmában, és ezzel hozzájárulnak a magasabb rendű szervezetek létfeltételeinek a megteremtéséhez. A baktériumok elenyésző töredéke betegséget képes előidézni, azaz pathogen (pathos=szenvedni). Az orvosi és állatorvosi bakteriológia elsősorban a pathogén fajokkal foglalkozik.

A baktériumok rendszertani helye ma sem teljesen tisztázott. Sejtszerkezetük alapján a baktériumokat a kékeszöld algákkal (cyanobacteriumokkal) együtt a sejtmag nélküli *prokaryota* élőlények, a baktériumoknál magasabb rendű szervezeteket pedig, így a növényi és az állati, egy- és többsejtű organizmusokat is *az eukaryota*, a valódi sejtmagot tartalmazók csoportjába soroljuk.

A baktériumok elnevezése a Linné-féle binominális nomenklatúra alapján a nemzetség (genus) és a faj (species) megjelölésével történik. A nemzetséget nagy, a fajt kis kezdőbetűvel írjuk.

## 1.2. A baktériumok alakja és nagysága

A baktériumok gömb, pálcika vagy spirális alakúak. A *gömb* alakúak (coccusok) átlagos átmérője 1  $\mu\text{m}$ . A gömb lehet szabályos, de zsemle, bab, vese vagy lándzsa alakú is. A coccusok osztódásuk után szétválhatnak egymástól, vagy együtt maradva kéttagú (diplococcus) vagy többtagú láncokat (streptococcus) alkotnak. Vannak azonban olyan fajok is, amelyek a tér különböző irányába osztódva négytagú (tetragenus), nyolctagú (sarcina) csoportokat vagy szabálytalan, szőlőfürtszerű halmokat (staphylococcus) alkotnak.

A *pálcika* alakú baktériumok (bacillusok) rendszerint 2-5  $\mu\text{m}$  hosszúak, szélességük 0,5-1  $\mu\text{m}$ . Vannak azonban ennél hosszabb, 5-10  $\mu\text{m}$  hosszú vagy egészen rövid coccoid alakú baktériumok is. A pálcika alakú baktériumok néha megnyúlnak, hosszú fonalakat képeznek. A fonalak hosszúsága akár a 100  $\mu\text{m}$ -t is elérheti. A pálcikák alakja lehet szabályos egyenes vagy kissé görbült. A pálcikák két vége egyes baktériumfajoknál kihegyesedik, ilyenkor orsó alak jön létre (fusiform baktériumok), vagy egyik vége bunkószerűen megvastagodik (corynebacterium). A pálcika alakú baktériumok néha jellegzetes térbeli alakzatokat formálnak, hosszú láncokat képeznek, párhuzamosan egymás mellett helyeződnek (paliszád forma) vagy egy-egy pontjukon egymáshoz tapadva X, Y vagy a kínai írásjelekre emlékeztető alakokat formálnak. A csavart, *spirális* alakú baktériumok általában 1-5  $\mu\text{m}$  hosszúak, szélességük 0,5-1  $\mu\text{m}$ , vannak azonban olyan fajok is, amelyek hosszúsága akár a 100  $\mu\text{m}$ -t is meghaladhatja. A spirális alakú baktériumok, ha csak egy csavarulatuk van, vessző (comma), ha azonban több S alakúak vagy dugóhúzóyszerűen csavartak (spirillumok).

A spirillumokhoz hasonló alakú, de azoktól eltérően nem merev, hanem hajlékony mikroorganizmusok a spirochaeták. A pathogen spirochaeták hossza általában 5-30 µm között változik, a saprophyta spirochaeták hossza azonban ennek többszörösét is eléri.

Bár a baktériumok nagysága és alakja az egyes fajokra vagy még inkább azok csoportjaira jellemző, az alakot és a nagyságot lényegesen befolyásolják a környezeti feltételek, így a tenyésztés kora, a tenyésztésre használt táptalaj összetétele, a hőmérséklet stb.

A fajra jellemző alakú és nagyságú baktériumok a fertőzött, beteg vagy elhullott állatok váladékaiban, szöveteiben, valamint a kóros anyagokból frissen, optimális viszonyok között kitenyésztett tenyészetekben láthatók. Idősebb, többször átoltott vagy kedvezőtlen feltételek között kifejlődött tenyészetekben gyakran jönnek létre a típusostól eltérő, széttöredezett, szemcsés, hólyag, bunkó vagy hosszú fonal alakú, elfajult degenerációs (involúciós) alakok.

### 1.3. Pathogenitás és infectio, Pathogen és saprophyta mikroorganizmusok

A magasabb rendű szervezetek és a baktériumok (valamint más mikroorganizmusok) egymáshoz való viszonya igen különböző. A mikroorganizmusok egy része képes megbetegíteni a magasabb rendű szervezeteket, ezek a *pathogen* mikrobák. A baktériumok kórokozó-képessége (pathogenitása) számos, baktériumfajonként eltérő és legtöbbször részleteiben nem is ismert sajátság függvénye. A pathogen baktériumfajok száma elenyészően csekély a saprophytáéhoz képest. A pathogenek a külvilágban hosszabb-rövidebb ideig életképesek maradnak ugyan, szaporodni azonban csupán egyes fajok (pl. salmonellák, vibriók, listeriák stb.) képesek. A pathogen fajok szerencsére csak időről időre, más fertőzött egyedekből közvetlenül vagy a külvilág közvetítésével jutnak be (fertőzés, infectio) a magasabb rendű szervezetekbe.

A pathogenitás nem csupán a szervezetbe bejutó mikroorganizmusok sajátsága. A *Clostridium botulinum* pl. a külvilágban (főleg a talajban) élő saprophyta, az emésztőcsőbe jutva nem telepszik meg, onnan rövid idő alatt kiürül. Élelmiszerekbe kerülve azonban, anaerob viszonyok között, igen hatékony méreganyagokat termel, az ilyen élelmiszerek elfogyasztása után az emberben és az állatokban súlyos *mérgezés (intoxicatio)* alakulhat ki.

A kórokozó mikroorganizmusok nem minden állatfajban képesek betegséget előidézni, azaz a pathogenitás fajhoz kötött fogalom. A kórokozók gazdaspektruma nem egyforma. Azokat a kórokozókat, amelyek különféle állatfajokat képesek megbetegíteni széles, (*euryxeniás*), azokat pedig, amelyek csupán egy vagy néhány fajra nézve pathogenek, szűk gazdaspektrumú (*stenoxeniás*) kórokozóknak nevezzük. A *Salmonella typhi* pl. megbetegíti az embert, de nem idéz elő betegséget az állatokban, a *Bacillus anthracis* viszont az összes emlőst, sőt ritkán még a madarakat is megbetegíti. Az *Erysipelothrix rhusiopathiae* nemcsak a sertést, hanem a legkülönbözőbb emlős- és madárfajokat is megbetegíti.

A virulencia a kórokozó baktériumok támadóképességének a foka. Ahhoz, hogy betegség alakuljon ki, a kórokozónak többnyire be kell jutnia a szervezetbe, el kell ott szaporodnia és olyan anyagcsere-termékeket termelnie vagy egyéb károsító hatást kifejtenie, amely a szervezet működési zavarához, megbetegedéséhez vezet. A baktériumok okozta fertőzések (infectiók) egy részében inkább a kórokozók behatolási képessége, szövetek közötti erőteljes szaporodása és szóródása (*invazivitás*), más baktériumoknál viszont elsősorban *méreganyag (toxin-)termelő képességük* dominál. A *Clostridium tetani* pl. csupán a szervezetbe jutás helyén, lokálisan szaporodik el, viszont igen erős méreganyagot (tetanusztoxint) termel. Más fajok kevésbé hatékony méreganyagokat termelnek, viszont korlátlan mértékben elszaporodnak a szervezetben. Ez utóbbiak közé tartoznak a vérfertőzést

(septikaemiát) előidéző baktériumfajok, pl. a *Bacillus anthracis*. A virulencia kísérleti úton *hozzávetőlegesen meghatározható*. Azt a legkisebb baktériummennyiséget, amely a beoltott valamennyi kísérleti állatot még megöli, **minimális letális dózissnak (MLD) nevezzük**.

A baktériumok virulenciájában különféle extracelluláris enzimek is szerepet játszanak. A pathogen *Staphylococcus* törzsek *koagulázt* termelnek, amely a fertőzés helyére áramló savót megalvasztja. Az enzim hatására képződött fibrinburok megvédi a baktériumokat a phagocytosistól. Egyes *Streptococcus* fajok *fibrinolizint* (sztreptokinázt) termelnek, amely a plazma egyik proteolitikus proenzimjét, a plazminogént aktiválja. Az aktivált enzim a fertőzés helyén kialakult fibrinalvadékot oldja, elősegítve ezáltal a baktériumok szóródását. *Hialuronidázt* termel a *Staphylococcus*, a *Streptococcus* és a *Clostridium* fajok egy része. Az enzim a sejtek közötti ragasztóanyagot, a hialuronsavat oldja, fellazítva ezáltal a fertőző-dés helyén a szövetek állományát, ami elősegíti a bejutott baktériumok szóródását. Sok *Clostridium* faj termel *kollagenáz* enzimet, amely a kollagén bontásával ugyancsak a kórokozók terjedését szolgálja. A *Clostridium perfringens* törzsek, a *Bacillus anthracis* és néhány más baktériumfaj *lecitinázt* termel. Az enzim a sejtek membránjában lévő lecitint bontva a fertőzés környékén súlyos szövetelhalást idéz elő. Az enzimek és a baktériumtoxinok közötti átmenetet képviselik a *leukocidinek*, valamint a különféle hemolizinek (hemotoxinok). A pathogen *Staphylococcus* és egyes *Streptococcus* törzsek különböző felépítésű leukocidineket termelnek, amelyek a phagocytosist végző leukocytákat károsítják. A *hemolizinek* a baktériumsejthez kötött vagy a tápfolyadékban megjelenő olyan anyagok, amelyek egyéb hatásuk mellett a különféle fajú állatok vörösvérsejtjeit feloldják. Hemolitikus hatású anyagokat mind pathogen baktériumok (pl. *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *E. coli* stb.), mind saprophyta fajok (pl. egyes aerob spórás baktériumok) termelnek. Egyes hemolizineknek kifejezett toxikus hatásuk van vagy valódi exotoxinok (pl. a *C. perfringens* thétatoxinja).

### 1.3.1. A baktériumok toxinjai

A pathogen baktériumok egy része különféle toxinokat termel. A toxinok két csoportba, exo- és endotoxinokba oszthatók. Az *exotoxinok* rendszerint kiválasztódnak a baktériumsejtből és a tenyészet felülúszójában található, míg az *endotoxinok* a Gram-negatív baktériumok sejtfalában levő lipopoliszaharid-komplexek. Az utóbbi években kiderült, hogy a klasszikus exotoxinokon kívül számos baktériumfaj képes ugyancsak az exotoxinok csoportjába sorolható, az esetek többségében lokális hatású, különféle, gyorsan elbomló citotoxinokat termelni. Ezeket a citotoxinokat az egyes baktériumfajok tárgyalásakor említjük.

**Exotoxinok:** A leghatékonyabb exotoxinokat a *Clostridium* nemzetség tagjai termelik, de exotoxinokat termelnek más fajok is, így pl. a *Corynebacterium*, a *Streptococcus*, a *Staphylococcus* fajok, a Gram-negatívak közül pedig a *Vibrio cholerae*, egyes *Shigella* és *E. coli* törzsek. Az exotoxinok igen *erős mérgek*, hatékonyságuk sokszorosan felülmúlja a legerősebb kémiai mérgek hatékonyságát. A *C. tetani* levestenyészete pl. milliliterenként akár  $10^6$ - $10^9$  egér MLD-t tartalmazhat. Az exotoxinok kevés kivételtől eltekintve *fehérjék*, ennek következtében hőre, továbbá denaturálószerekre (alkohol, híg savak, formalin stb.) érzékenyek. A legtöbb exotoxin  $70\text{ }^\circ\text{C}$  felett denaturálódik, de kivételek pl. a *Staphylococcus aureus* törzsek enterotoxinjai és az *E. coli* hőstabil enterotoxinja, amelyek viszonylag hőállóak. Fehérje természetüknek megfelelően aminosavakból állnak, rendkívüli mérgezőképességük a molekulákat felépítő aminosavak sorrendjével és térbeli helyzetével függ össze. Az exotoxinok többségét a proteolitikus enzimek károsítják, vannak azonban kivételek is. A *C. botulinum* által termelt toxinok egy részének a hatékonysága tripszinkezelés hatására fokozódik, a nagy molekulájú toxinok tripszin

hatására több, még aktív, kisebb molekulatömegű részre hasadnak. Az exotoxinok *biológiai hatása specifikus*, jellemző a toxinra. Az exotoxinok többsége csupán a kórosan elváltozott szövetekből felszívódva hatásos, a *Staphylococcus* fajok által termelt enterotoxinok vagy p1. a *C. botulinum* toxinjai azonban a bélcsatornából is felszívódnak. A toxinok egy része p1. a *Corynebacterium diphtheriae* termelte diphteriatoxin, amely egyetlen, 62000 Da molekulatömegű polipeptidlánc, a szervezet valamennyi sejtjére nézve mérgező, a fehérjeszintézist gátolja. A *C. tetani* toxinja, a tetanospazmin, 150 000 Da molekulatömegű fehérje, amely a gerincvelő elülső szarvának mozgatóidegsejtjeire és a myoneuralis kapcsolódásra fejt ki hatását. A toxin akadályozza az acetil-kolin-eszteráz enzim működését, amely az ingerület átadását szabályozó acetil-kolint elbontja. A toxin hatásának eredményeként a reflexingerlékenység fokozódik, végül az izmok görcsös összehúzódása miatt az állatok elhullanak. A *C. botulinum* által termelt toxinok különböző molekulatömegű fehérjék. A toxinok a synapsisokat és az idegvég készülékeket bénítják, megakadályozva az acetil-kolin kiválasztódását. Hatásukra a kísérleti állatok fokozatosan elerőtlenednek, s az izmok petyhüdt bénulása mellett elhullanak. Az exotoxinok hosszabb-rövidebb *inkubációs idő után hatnak*. Az inkubációs idő alatt a toxinok a termelődés helyéről eljutnak a hatásuk iránt érzékeny sejtcsoportokhoz, s azokhoz kötődve fejtik ki hatásukat. Az exotoxinok általában *jó antigének*. A hatásukra termelődött ellenanyagok (antitoxinok) a toxinmolekulákat közömbösítik. A specifikus sejtcsoportokhoz már kötődött toxinmolekulák azonban antitoxikus savó parenterális bevitelével nem semlegesíthetők. Az exotoxinok hosszabb ideig tartó állás vagy denaturálószerrel, p1. 0,4-0,5%-os formalin hatására toxicitásukat elvesztik, immunogén sajátosságukat azonban jórészt megtartják. Az ily módon kezelt toxin *az anatoxin* vagy *toxoid*. A toxicitás elvesztése feltehetően a molekulák toxikus csoportjain keresztül létrejövő dimerképződés következménye. **Az anatoxinokat oltóanyagként** aktív immunitás létesítésére használjuk.

**Endotoxinok:** Az endotoxinok a Gram-negatív baktériumok *sejtfalában levő lipopoliszacharid-komplexek*, azonosak a baktériumok O-antigénjeivel. A lipopoliszacharid-komplex toxicitásáért a molekula szénhidrátkomponenséhez szorosan kapcsolódó foszfolipoid (*lipid-A-*) frakció a felelős, a molekula teljes toxicitásához azonban a lipopoliszacharid-komplex integritása is szükséges. A Gram-negatív baktériumfajok sejtfalából speciális eljárásokkal kivonható endotoxinok molekulatömege 30000-900000 D között változik. Az endotoxinok csupán a baktériumok feloldódása, szétesése után válnak szabaddá. A lipopoliszacharid-komplexek hőállóak, a proteolitikus enzimek hatásának ellenállnak, formalinos kezeléssel nem alakíthatók át anatoxinná. A molekula komplex toxicitásának a megszűnése egyúttal az antigénhatás megszűnését is jelenti. Az endotoxinok gyenge antigének. Hatásukra a szervezet antibakteriális ellenanyagokat termel, az endotoxint neutralizáló ellenanyagok azonban csak kis mennyiségben képződnek. Az endotoxinok *jóval kevésbé mérgezők*, mint az exotoxinok. Az egyes állat fajok endotoxinok iránti érzékenysége különböző. *E. coli* baktériumokból előállított endotoxin LD<sub>50</sub>-értéke egérre nézve 25-60 mg/kg, borjakra azonban 0,025 mg/kg. A különböző Gram-negatív baktériumokból előállított endotoxinok antigenitása egymástól különbözik, biológiai hatásuk azonban lényegében azonos. Az endotoxinok a fertőzés helyén és a keringésbe bekerült, elpusztult, szétesett baktériumokból származó endotoxinok azonban jellegzetes tüneteket váltanak ki. Az endotoxinok néhány mg-os mennyiségben, iv. kísérleti állatokba fecskendezve a befecskendezést követő rövid időn belül lázat, izomremegést, fokozott Légzést és szív működést, hányást, hasmenést, majd a keringés egyensúlyának felborulása következtében sokkot és rendszerint elhullást idéznek elő. Az endotoxinok *lázkeltő (pyrogen)* hatásúak.

## 2. Baktériumok rendszertana, anaerob kórokozók és az általuk okozott betegségek

A magasabb rendű eukaryota szervezeteket filogenetikai alapon rendszerezük. A prokaryota baktériumok törzsfajlását azonban nem vagy alig ismerjük, így filogenetikai, természetes rendszerezésük sem lehetséges.

Az élővilág tagjait két nagy csoportba soroljuk. A baktériumok, az algák egy részével együtt a prokaryoták, míg az összes többi valódi sejtmaggal rendelkező szervezet az eukaryoták (eukaryota egysejtűek, gombák, növények, állatok) világába tartozik. Az utóbbi néhány évtized genetikai vizsgálatainak eredményei alapján a baktériumokat is két nagy csoportba, a legősibb (Archeobacteria) és a valódi baktériumok (Eubacteria) csoportjába osztjuk. A kórtani szempontból fontos valamennyi baktérium az eubacteriumokhoz tartozik.

A baktériumokat fenotípusos és genetikai tulajdonságaik együttes figyelembevételével osztályozzuk és soroljuk különféle rendszertani egységekbe, így törzsekbe (divisio), osztályokba (classis), ezeken belül rendekbe (ordo), családokba (familia), nemzetségekbe (genus) és fajokba (species). Egyes fajokon belül további csoportok, alfajok (subspecies), biotípusok, szerotípusok, fág típusok stb. léteznek.

### 2.1. Clostridium

A *Clostridium* fajok Gram-pozitív, anaerob, pálcika alakú, spórás baktériumok. Természetes előfordulási helyük a talaj, de többségük megtelepszik az ember és az állatok bélcsatornájában is. Ez ideig mintegy 100 fajuk ismert. Nagyfokú biokémiai aktivitásuk folytán jelentős szerepük van a talajba került szerves anyagok lebontásában.

**Morfológia:** Nagyméretű, vastos pálcák, hosszúságuk elérheti a 7-10  $\mu\text{m}$ -t, vastagságuk az 1-2  $\mu\text{m}$ -t. A mikroszkópos kenetben általában egyesével vagy szabálytalan halmazokban láthatók, egyikük-másikuk azonban hosszú fonalakat is képez. Valamennyien spórások, a spórák átmérője meghaladja a baktériumtest harántátmérőjét. A spóráképzés optimális feltételei fajokként változnak. A *C. perfringens* csak enyhén lúgos közegben spórásodik, ezért ha a táptalaj szénhidrátokat is tartalmaz, a spórásodás rendszerint elmarad. Ha a spóra centrális elhelyezkedésű, orsó alak (clostridium), ha pedig terminális vagy szubterminális helyzetű, dobverő vagy evező alak (plectridium) jön létre. A spóra lehet gömb vagy ovális alakú. A spórák helyeződése és alakja támpontot ad az ide tartozó fajok azonosításához. Az állatorvosi szempontból fontos fajok körülcillósak, kivéve a *C. perfringens*-t, amelynek csillója nincs, viszont a szövetek között szaporodva rendszerint burkot képez. Fiatal, 1-2 napos tenyészetekben valamennyi *Clostridium* Gram-pozitív, megfesthető azonban fukszinnal vagy más festékkel is.

**Tenyésztés:** Anaerobok, tenyésztésükre tápanyagokban gazdag, kis (<110 mV) redoxipotenciálú táptalajokat használunk. Más baktériumokkal szennyezett anyagokból a mintákat a kioltás előtt 10 percig 80 °C-on hevítve szelektíven izolálhatók. Általában 37 °C-on tenyésztjük őket, a *C. perfringens* szaporodásának optimális hőmérséklete azonban 40-45 °C, a saprophyta *C. putrefaciens* viszont hidegkedvelő, 30 °C felett nem szaporodik. Jelentős különbségek vannak az egyes fajok oxigéntűrő képességében is. A *C. novyi* B típusa, továbbá a *C. tetani* már 0,05% oxigén jelenlétében sem indul szaporodásnak, a *C. histolyticum* viszont csökkentett oxigénnyomás mellett is szaporodik.

Tenyésztésükre szilárd és folyékony táptalajok egyaránt alkalmasak. A folyékony táptalajok közül a főtt húst (Holman), a májdarabkákat (Tarozzi) vagy agypépet (Hibler) tartalmazó anaerob levesekben egyenletes zavarosodást okoznak, a táptalajban levő szénhidrátokból nagy mennyiségű gázt és különféle szerves savakat, alkoholokat stb. képeznek. A proteolitikus enzimeket termelő fajok (pl. a *C. histolyticum*, a *C. botulinum* és

a *C. tetani*) az agypépet megfeketítik, miközben igen bűzös anyagok keletkeznek. A szilárd táptalajok közül a fajok többségének tenyésztésére alkalmas a közönséges agar, sokkal jobban szaporodnak azonban glükózt is tartalmazó véresagaron. A pathogen fajok többsége véres agaron hemolízist okoz.

**Biokémiai sajátosságok:** Többségük biokémiailag igen aktív, kataláz-negatívak, szénhidrátbontásuk fermentatív. A pathogen fajok (a *C. histolyticum* és a *C. tetani* kivételével) glükózt és számos más szénhidrátot is elbontanak, többféle extracelluláris enzimet és igen erős hatású exotoxinokat termelnek, ezenkívül a fajok egy része proteolitikus hatású (1. táblázat).

**Ellenálló képesség:** Spóráik igen ellenállóak. Természetes viszonyok között beszáradt váladékokban, szövetnedvekben évekig életképesek maradnak. A *C. botulinum* spórái p1.3-4 órás forralást is elviselnek, a *C. perfringens* spórái azonban 5-10 perces forralás hatására rendszerint elpusztulnak. Hőlégsterilizátorban vagy autoklávban való kezeléssel azonban a *Clostridium* spórák is elpusztíthatók. A fertőtlenítőszerk közül a spórák elpusztítására 8%-os formalin vehető igénybe legalább 2 órás behatási idővel.

Megnevezés	<i>C. chauvoei</i>	<i>C. speticum</i>	<i>C. novyi</i> A-B	<i>C. histolyticum</i>	<i>C. perfringens</i>	<i>C. tetani</i>	<i>C. botulinum</i> A-F	<i>C. coli</i> nem
Spóraalak	O	O	O	O	O	K	O	D
Spórahelyeződés	ST	ST	ST	ST	ST	T	ST	ST
Mozgás	+	+	+	+	-	+	+	+
Hemolízis	+	+	-	+	+	+	+	+/-
N <sub>2</sub> ből NO <sub>3</sub>	+	k	-	-	+/-	-	-	-
Zselatinel folyósítás	+	+	+	+	+	+	+	-
Lecitínáz	-	-	+	-	+	-	-	-
Lipáz	-	-	+/-	-	-	-	+	-
Glükóz	+	+	+	-	+	-	+	+
Laktóz	+	+	-	-	+	-	-	-
Szacharóz	+	-	-	-	+	-	-/+	+

O: ovális, ST: szubterminalis, K: kerek, T: terminalis

### **1.ábra: Egyes *Clostridium* fajok morfológiai és biokémia sajátosságai**

**Pathogenitás:** Többségük természetes lakója az ember és az állatok bélcsatornájának, s betegséget csak akkor idéznek elő, ha a bélcsatornából vagy a talajból valamilyen okból (roncsolt, elhalt) szövetek közé jutnak, s ott elszaporodnak, vagy ha a bélcsatornából toxinjaiknak módjuk van felszívódnia.



Az általuk okozott betegségek állatról állatra nem terjednek, rendszerint sebfertőzéshez társuló, gázoedemás betegségek (gázgangraena), enterotoxaemia vagy intoxicatio formájában zajlanak le. A gázoedemás betegségek esetén a toxicitást kiegészíti a kórokozók extracelluláris enzimjeinek és erős szénhidrátbontó képességének a lokális hatása. A fertőzött szövetek oedemássá válnak, elhalnak, s a szénhidrátokból és fehérjékből keletkező szerves savak és gázok miatt tapintásra sercegnak (gázoedema).

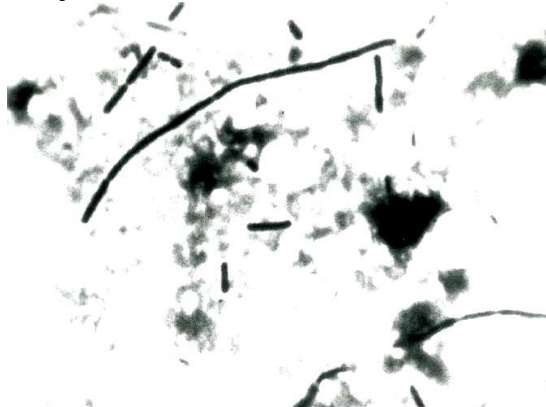
A gázödémát okozó baktériumok közül a háziállatok rosszindulatú vizenyőjének az előidézésében a *C. septicum*, a *C. novyi* és a *C. histolyticum* játszik első sorban szerepet. A betegséget létrehozhatják azonban más, alkalomadtán a szövetekbe kerülő *Clostridium* fajok is (*C. perfringens*, *C. sordellii* stb.). A sercegő üszök okozója a *C. chauvoei* (*C. feseri*). A *C. perfringens* törzsek a háziállatokban enterotoxaemiákat okoznak. A *C. colinum* fürjben, csirkében okoz fekélyes bélgyulladást. A *C. tetani* a tetanus (merevgörcs), a *C. botulinum* pedig a botulizmus (kolbászmérgezés) okozója.

A saprophyta *Clostridium* fajok közül a *C. putrefaciens* a rothadásos folyamatokban való részvétele miatt érdemel figyelmet, más saprophytákat pedig ipari célra használnak (pl. *C. butyricum*). A saprophyták alkalmanként a kórokozó fajokkal együtt szennyező mikrobákként bejuthatnak a szövetek közé is.

## 2.2. *Clostridium* fajok

### *Clostridium septicum*:

Közönséges és véresagaron egyaránt nő. Telepei laposak, szabálytalan alakúak, szélük felrostozott. Nedves agar felületén a telepek hamar összefolynak. Leves táptalajban erőteljes gázfejlődést indít meg. Legalább négyféle toxint termel. Fő toxinja a letális, necrotizáló és hemolizáló sajátosságú alfa-toxin. További toxinjai közül kettő extracelluláris enzim (dezoxiribonukleáz és hialuronidáz), egy pedig hemolizin. A szövetek közé jutva az összes házi emlősállatot megbetegíti, a madarakban alkalmanként gangraenás dermatitist okoz. A laboratóriumi kísérleti állatok közül legfogékonyabb iránta a tengerimalac, amelyben a spóratartalmú anyag izomba történő fecskendezését követően 24-48 óra alatt halálra vezető gázoedema fejlődik ki.



**2. ábra: *Clostridium septicum* fonalai tengerimalac hashártyájáról készített kenetben (fukszinnal festve, 1250 x).**

### *Clostridium novyi*:

Morfológiailag hasonlít a *C. septicum*hoz, de annál valamivel vaskosabb, telepei zártabbak. Nehezen tenyésztethető, az oxigénnyomok iránt is érzékeny. Tenyésztési optimuma 45 °C. Leves tenyészetekben legalább nyolcféle (letális, necroticus, hemolitikus stb. hatású) toxint termel. A toxinok egy része extracelluláris enzim (lipáz, lecitináz). A toxinok

antigenitása és biológiai hatása alapján a *C. novyi*nak A, B és C típusa különböztethető meg. A *C. novyi* A azonosnak tekinthető a korábban *C. oedematiens*nek nevezett fajjal, a B típus pedig a *C. gigasszal*. A C típus toxinokat nem termel.

Pathogenitásuk megegyezik a *C. septicum*éval, az A és B típus gázoedemás betegséget idéz elő, a B típus ezenkívül főleg juhokban fertőző elhalásos májgyulladást is okoz. Spóratartalmú anyagot tengerimalac bőre alá fecskendezve a kialakuló gázoedemás elváltozások azonosak a *C. septicum* által előidézettel, de nem véres, hanem csupán oedemás jellegűek, s kevés gázbuborékot tartalmaznak.

### ***Clostridium haemolyticum*:**

Tulajdonságai megegyeznek a *C. novyi*éval, korábban az előbbi egyik (D) típusának tekintették. A szarvasmarha ún. bacillusos vérfestékvizelését idézi elő.

### ***Clostridium histolyticum*:**

Véres agaron aerob, mikroaerofil viszonyok között is szaporítható, de ilyenkor spórákat nem képez. Biokémiai tulajdonságaira jellemző, hogy a szénhidrátokat nem bontja, viszont igen erős proteolitikus hatású, leves tenyészeiben legalább ötféle toxint termel. Az alfa-toxin letális és necrotizáló hatású, immunológiailag azonos a *C. septicum* alfa-toxinjával. A béta-, gamma- és delta-toxinok extracelluláris enzimek (kollagenáz, proteáz, elasztáz). Az epsilon-toxin oxigénre érzékeny hemolizín.

Valamennyi házi emlősállatban előidézhet rosszindulatú vizenyőt. Tengerimalacba oltva az erős proteolitikus hatás miatt az oltás helyén a szövetek véresen beivódnak, elhalnak, majd elfolyósodnak (hisztolízis).

### ***Clostridium chauvoei*:**

Morfológiai tulajdonságait illetően igen hasonló a *C. septicum*éhoz, fonalakat azonban nem képez. Közönséges agaron nem indul fejlődésnek, véres agaron erősebb hemolízist okoz, mint a *C. septicum*. Folyékony táptalajokban erős gázképződést okoz és többféle toxint termel. Az alfa-toxin letális, necrotizáló és hemolitikus, antigenitás tekintetében rokon a *C. septicum* alfa-toxinjával. A béta toxin dezoxiribonukleáz, a gamma-toxin hialuronidáz, a delta-toxin hemolizín. Levestenyészeiben ezenkívül még hőlabilis protektív antigének is találhatóak. A *C. chauvoei* főleg kérődzőkben okoz betegséget (sercegő üszök), megbetegíthet azonban egyéb állatfajokat is. A laboratóriumi kísérleti állatok közül a tengerimalac érzékeny, de ellentétben a *C. septicummal*, az egér, a patkány és a nyúl rezisztens a *C. chauvoei*vel szemben. Spóratartalmú anyagot tengerimalacba oltva ugyanolyan gázoedemás betegség alakul ki, mint *C. septicum* fertőzés hatására.

A rosszindulatú vizenyő és a sercegő üszök megelőzésére a betegséget előidéző kórokozók formalinnal kezelt levestenyészeinek szűrletét (anakultúrát) vagy tisztított toxoidokat tartalmazó vakcinákat használunk.

**A rosszindulatú vizenyő kórokozó:** A rosszindulatú vizenyő kórokozóinak egymástól, a *C. chauvoei*től, más pathogen és egyes társfertőzőként előforduló saprophyta fajoktól való megkülönböztetése meglehetősen nehéz. Az elkülönítésre felhasználhatók a fajokat jellemző mikroszkópos, tenyésztési és biokémiai sajátosságok, továbbá az immunfluoreszcencia (IF) és a kísérletiállat-oltás. Bár a különböző *Clostridium* fajok sejtfal antigénjei és exotoxinjai gyakran szoros antigénszerkezeti rokonságot mutatnak s sejtfal antigénjeik alapján egy-egy faj is rendszerint több csoportra osztható, a fontosabb pathogen fajokkal szemben mégis olyan antibakteriális, kimerített IF-savók állíthatók elő,

amelyek alapján az identifikálás megbízhatóan elvégezhető. Különböző fluoreszcens festékekkel jelzett savókkal a *C. septicum*, a *C. chauvoei* és más fajok, eltérő színű fluoreszkálásuk alapján, még kevert tenyészetben is elkülöníthetők egymástól. Specifikus, antitoxikus hiperimmun savókkal állatkísérletet is végezhetünk az identifikálás céljából. A homológ immunsavóval kezelt tengerimalacok a kísérleti fertőzést túlélnek (toxinsemlegesítési próba).

### ***Clostridium perfringens*:**

A pathogen *Clostridium* fajok közül az egyetlen, amely nem csillós, az állati testben és néha tenyészeteiben is burkot képez. Közönséges agaron lapos, szürkésfehér, kerék vagy csipkézett szélű telepekben nő. Telepei véresagaron nagyobbak, körülöttük szennyesbarna színű, vérsjótoldódásos udvar keletkezik. Hőmérsékleti optimuma 40-45 °C között van, amit felhasználhatunk szelektív izolálására. Nehezen, csak szénhidrátoktól mentes táptalajokban spórásodik. Biokémiailag igen aktív, sokféle szénhidrátot bont, ennek megfelelően tenyészeteiben igen erős gázképződést okoz. Szulfitokat és vasat tartalmazó táptalajokban a szulfitok redukciója miatt feketít. Levestenyészeteiben különféle toxinokat termel. Legalább 12 féle toxinja ismert. Valamennyi toxin fehérje, többségük extracelluláris enzim. A főbb toxinok alapján a *C. perfringens* törzsek öt típusba sorolhatók. A főtoxinok közül az alfa toxin foszfolipáz C, a sejtek membránját károsítja. A béta-toxin tripszinre érzékeny, kb. 30 000 Da molekulatömegű peptid, a vérerek átjárhatóságát fokozza, lokális gyulladást és elhalást okoz. Az epsilon- és a iota-toxinok inaktív prototoxinok formájában képződnek, amelyeket proteolitikus enzimek (tripszin aktiválnak. Mindkét toxin a vérerek átjárhatóságát fokozza, oedemát okoz, amely végül elhaláshoz vezet.

**A típusok elkülönítése:** A típusok toxinneutralizációs próbával különböztethetők meg egymástól. Fehér egerek a törzsek toxintartalmú levestenyészeteinek szűrletével iv. vagy hasüregbe oltva toxaemiában hamarosan elpusztulnak, de életben maradnak, ha előzetesen megfelelő antitoxintartalmú hiperimmun savóval összekeverve fél óráig 37 °C-on tartjuk és ezután fecskendezzük be. A *C. perfringens* törzsek parenteralisan kísérleti állatokba fecskendezve gázoedemás elváltozásokat idéznek elő. A *C. perfringens* A törzsek természetes előfordulási helye a talaj, a B, C, D és E törzsek viszont főleg a bélcsőben élnek, a talajban csak átmenetileg található meg. A *C. perfringens* törzsek a háziállatokban enterotoxaemiákat idéznek elő. A *C. perfringens* A, de ritkán egyes C és D típusok is termelnek egy enterotoxint, amely a spórák bélcsatornában való kicsírázásakor képződik, s az emésztőcsatornában folyadék felhalmozódást s ennek következményeként emberben hasmenéssel járó ételmérgezést idézhet elő. A *C. perfringens* okozta betegségek aktív immunizálással való megelőzésére a megfelelő típusból készült anakultúrát vagy az egyes tisztított toxinféleségeket aratoxin formájában tartalmazó vakcinákat használjuk.

### ***Clostridium colinum*:**

Izolálása nehéz, erre a célra ló vérsavót is tartalmazó triptóz-foszfát-glükóz agar a legalakalmasabb. Nehezen spórásodik. Szemben a többi pathogen *Clostridiummal* a zselatint nem bontja el. Fűrjben, csirkében a vastagbél kifelégyesedésével járó bélgyulladást okoz.

### ***Clostridium tetani*:**

Szigorúan anaerob, spórája terminális helyzetű, amely a baktériumtestet kidomborítja, teniszütő alakúvá teszi. Telepei igen finomak, laposak, jégvirágra emlékeztetnek, nedves agar felületén rajzanak. Véresagaron hemolízist okoznak. A szénhidrátokat nem bont-

ja. Gyenge proteolitikus hatású, a levesben levő izomdarabkákat lassan emésztí. Levestenyészeteiben egy hemolízist okozó és egy igen erős hatású neurotoxint (tetanustoxint) termel. A *C. tetani* iránt valamennyi emlősfaj fogékony, beleértve az embert is. A toxin a fertőzött sebekből felszívódva főleg a gerincvelő motoros sejtjeire hat. Formalinnal kezelve anatoxinná (toxoiddá) alakítható. **A tetanusanatoxint oltóanyagként aktív immunitás** létesítésére használjuk. A toxintermelő törzsek levestenyészetének akár sokmilliószorosan hígított szűrletét bőr alá oltva az egerek merevgörcs tünetei között pusztulnak el. A toxicitás antitoxikus savó egyidejű adagolásával kivédhető. Spóratartalmú anyagoknak bőr alá fecskendezése néhány nap alatt ugyancsak az egerek pusztulására vezet.

### ***Clostridium botulinum:***

Nagyméretű pálca, spórája többnyire az egyik pólus közelében helyeződik. Telepei szilárd táptalajokon szabálytalan kör alakúak, laposak, szélük egyenetlen, felületük szemcsés. Levestenyészetekben nagymennyiségű gázt és különféle toxinokat termelnek. Biokémiailag a törzsek nem egységesek, egy részük elbontja a fehérjét, miközben igen bűzös gázok keletkeznek, a törzsek másik része azonban nem proteolitikus. A termelt toxinok alapján a törzsek hét (A, B, C, D, E, F, G) típusba sorolhatók.

A *C. botulinum* különböző típusainak a toxinjai emberben, lóban, szarvasmarhában, tenyésztett prémes állatokban és különösen gyakran házi- és vadon élő vízimadarokban (főként vadkacsákban) idéznek elő betegséget. A *C. botulinum* talajlakó, az A, B, E és F típusok, toxinjai főként az embert betegítik meg. Nálunk emberben az E -típus okozta botulizmus a leggyakoribb. A C és D típus a talajon kívül megtalálható az állatok (főleg a madarak) bélcsövében is, állatokban csaknem kivétel nélkül ezek idéznek elő botulizmust. A *C. botulinum* C és D típusaiban a toxinképzést fág kódolja. A G típus ugyancsak talajlakó, de toxint csak kis mennyiségben termel.

A botulizmust nem maga a baktérium, hanem a földdel szennyezett élelmiszerekben (kolbászban, disznósajtban, hús- és növényi konzervekben stb.), rosszul elkészített szilázsokban, rothadt tápokban, ízeltlábúak álcáiban, állatok hulláiban, kivételesen sebekben, anaerob viszonyok között elszaporodott baktériumok toxinjai hozzák létre. A *C. botulinum*-toxinok különböző molekulatömegű fehérjék. A toxinok antigén hatása különböző, biológiai hatásuk azonban azonos. Hőérzékenyséjük 37-90 °C között változik. Az A és F toxinokat a tripszin aktiválja. A toxinok a bélből felszívódnak, a myoneurális synapsisokra hatnak. A *C. botulinum*-toxinok kimutathatók, ha a toxintartalmú levestenyészetekkel vagy a gyanús takarmányokból (élelmiszerekből) készített vizes kivonatokkal intraperitonálisan, nagyobb mennyiségű toxin esetén per os fehér egereket vagy tengerimalacokat oltunk. A kísérleti állatok a toxinok hatására elerőtlenednek és petyhüdt bénulás tünetei között elhullanak.

### ***Clostridium piliforme:***

A *C. piliforme* (korábban *Bacillus piliformis*) intracellularisan, a fertőzött állatok vakbelének a hámsejtjeiben és a májsejtjeiben szaporodó, 5-10 µm hosszú pálcika alakú, spórás, csillós baktérium. Szöveti metszetekben többnyire Gram negatívan festődik. A bakteriológiában szokásos táptalajokon nem, egérfibroblast-, továbbá májsejt-tenyészetekben, valamint embrionált tojásban azonban szaporítható. A bélsárral ürülő spórái az alomban több mint egy évig életképesek maradnak. Monoklonális ellenanyagokkal a *C. piliforme* törzsek legalább hat, antigénszerkezetiileg egymástól különböző csoportba oszthatók. A *C. piliforme* főleg rágcsálókban (egérben, patkányban, tengerimalacban, nyúlban stb.), továbbá kutyában, macskában, csikóban és néhány más állatfajban okoz vízszertű vagy véres

hasmenéssel, gócos májelhalással és szívizomgyulladásal, szívizomgyulladással járó (Tyzzer-féle) betegséget.

### 2.3. Clostridiumok okozta betegségek

A clostridiumok okozta betegségek gázoedemák, enterotoxaemiák vagy az intoxicatiók formájában lezajló fertőző betegségek, amelyeket különféle fakultatív pathogen, a talajban és a bélsárban egyaránt megtalálható *Clostridium* fajok idéznek elő.

A *Clostridium* genusba tartozó baktériumokat először FESER (1865) figyelte meg beteg szarvasmarha szöveteiben, és CHAUVEAU (1873) hozta összefüggésbe a gázoedemás elváltozásokkal. PASTEUR és JOUBERT (1877) voltak az elsők, akik ilyen elváltozásokból anaerob baktériumot tenyésztettek ki, amelyet *Vibrion septiquenek* neveztek el, ami a *C. septicummal* azonos. A betegség elnevezése, odema malignum (rosszindulatú vizenyő), KOCH érdeme. A betegséget okozó clostridiumok többségét még a múlt század végén izolálták, a ma *C. perfringensnek* nevezett fajt WELCH és NUTTAL (1892). A *Clostridium* genus tagjainak elkülönítésében ZEISSLER (1920) szerzett jelentős érdemeket.

A clostridiumok által előidézett betegségek kialakulásuk és klinikai képük alapján három csoportba sorolhatók:

- gázoedemák (sercegő üszök és a rosszindulatú vizenyő),
- enterotoxaemiák (*C. perfringens* okozta betegségek),
- intoxicatiók (a tetanus és a botulismus).

#### Megelőzés, védekezés:

A *Clostridiumok* okozta gázoedemák és a tetanus megelőzésében döntő a sérülések elkerülése, az állatorvosi beavatkozások steril eszközökkel, asepticus körülmények között való végzése, a *C. perfringens* okozta enterotoxaemiák megelőzésében pedig a rostdús takarmányozás, ezenkívül a hirtelen takarmányváltoztatás és a túletetés elkerülése. A botulismus megelőzésében fontos annak megakadályozása, hogy az állatok környezetében bomló fehérjetartalmú anyagokban a *C. botulinum* törzsek anaerob viszonyok között toxinokat termelhessenek és hogy ilyen takarmányokhoz az állatok hozzájuthassanak.

A *Clostridiumok* okozta betegségek megelőzésére széles körben igénybe vesszük **vakcinákat** is. Ezek az oltóanyagok egy vagy több *Clostridium* faj, illetve törzs inaktívált, alumíniumgélhez adszorbeált tenyészetét (anakultúrát) vagy az egyes *Clostridium* fajok tisztított, inaktívált toxinjait (anatoxinjait, toxoidjait) tartalmazó vakcinák. A vakcinákat 6-8 heti időközönbséggel egymásután kétszer adva, majd évente egyszer ismételve a legtöbb *Clostridium* okozta betegséggel szemben kielégítő védelem érhető el. A védelem a toxinokkal szemben képződött ellenanyagoknak köszönhető (antitoxikus immunitás). A clostridiumok okozta betegség megelőzésére számos országban az egyes *Clostridium* fajok toxinjai ellen ható **hiperimmun vérsavók** is forgalomban vannak.

#### További betegségek:

##### **- Sercegő üszök:**

Védekezés: *C. chauvoei* toxinjaival szemben termelt vagy ilyen ellenanyagokat is tartalmazó Formalinnal előlt, toxikus *C. chauvoei* levestenyészetét (anakultúrát) alumíniumgélhez adszorbeált formában tartalmazó oltóanyagok. Egyszeri vakcinázás után a védelem 10-12 hónapig tart, a vakcinázást évente egyszer, a legelőre hajtás előtt 2-4 héttel meg kell ismételni. A sercegő üszök elleni vakcinázásra különböző *Clostridium* fajok anakultúrájának keverékét, illetve többkomponensű, inaktívált, tisztított *Clostridium* toxinokat (anatoxinokat, toxoidokat) tartalmazó oltóanyagok is rendelkezésre állnak.

**- Rosszindulatú vizenyő**

Védekezés: rendszerint a *C. septicum* és a *C. novyi* A és B inaktivált levestenyészeteit vagy tisztított toxoidjaikat tartalmazó vakcinákkal oltanak preventív célból.

**- A juh bradsotja**

Védekezés: *C. septicum* törzsekből készített, inaktivált vakcinákkal (alumíniumgélhez adszorbeált anakultúrával) oltják.

**- A sertés Köves-betegsége**

**- Fertőző elhalásos májgyulladás**

Védekezés: *C. novyi* B-t is tartalmazó anakultúrákkal vagy tisztított toxoidokat tartalmazó oltóanyagokkal vakcinázzák.

**- A clostridiumok okozta enterotoxaemiák**

Védekezés: *C. perfringens* típusból vagy több törzsből készült kevert, inaktivált levestenyészeteiket (anakultúrákat) tartalmazó oltóanyagokat vagy tisztított, inaktivált toxinokat tartalmazó vakcinákat veszünk igénybe.

**- *Clostridium perfringens* A okozta betegségek**

**- *Clostridium perfringens* B okozta enterotoxaemiák - Bárányvérhas**

Védekezés: *C. perfringens* B típus elleni vakcinázásával a bárányok olyan passzív colostralis védelemmel ruházhatók fel, amely megvédi őket életük első heteiben a toxinok hatásával szemben. Ahol nem kerül forgalomba B típus elleni vakcina (mint pl. nálunk sem), szükség esetén a C és D típus elleni vakcinák egyenlő arányú kezelésével vakcinázhatók az anyajuhok vemhességük második felében, egymásután kétszer.

**- *Clostridium perfringens* C okozta enterotoxaemiák- Struck**

**- *Clostridium perfringens* D okozta enterotoxaemiák - A juhok és a kecskék enterotoxaemiája**

Védekezés: 20-30 ml-nyi *C. perfringens* D és C törzsekkel szembeni hiperimmun savónak a betegség kezdeti szakaszában való beadása, nagy mennyiségű Ringer-oldat intravénás bevitel és per os szulfonamidok, illetve antibiotikumok adása a betegek egy részénél sikerrel járt

**- Tetanus**

BEHRING és KITASATO (1892) állítottak elő először antitoxikus szérumot, majd RÁMON és DESCOMBEY (1925) anatoxint a betegség elleni aktív immunitás kialakítására.

**- Botulismus**

### 3. Vakcinák, Anaerob kórokozók által okozott betegségek elleni vakcinák:

#### 3.1. Az immunprophylaxis

Az aktív és passzív immunizálási eljárások általában a klinikai tünetek elkerülésére, a gazdasági veszteségek csökkentésére, a fertőzés szóródásának mérséklésére vehetők igénybe. Az igazgatási intézkedések és a vakcinázások kombinálásával, az általános járványvédelmi intézkedések betartása mellett az egyes betegségek jelentősen visszaszoríthatók, megteremtve ezáltal a lehetőséget az adott betegség végleges felszámolására, a mentesség elérésére.

Az immunprophylaxis fogalma az elmúlt évtizedekben szélesebbé vált, és ma magában foglalja nemcsak az immunizálási beavatkozások aktív és passzív módzatait, hanem az immunrendszer működési zavaraiából eredő deficienciák modulációját, valamint az autoimmun betegségek célzott gyógykezelését is. Ennek megfelelően a következő kategóriákra osztható:

- immunprophylaxis
- szérumterápia
- aktív immunizálás
- immunmoduláció
- immunstimuláció
- immunszuppresszió

Az immunprophylaxis az immunitás mesterséges kialakítását jelenti, és a fertőző betegségek megelőzését szolgálja. Ez úgy érhető el, hogy az adott kórokozótól megvédendő szervezetben mesterségesen váltjuk ki az immunitást, akár kész ellenanyagokat tartalmazó vérsavóval (*passzív immunizálás*), akár a kórokozó gyengített virulenciájú vagy előlt változatának vagy antigénjeinek beoltásával aktív ellenanyag-termelésre készítjük (*aktív immunizálás*).

#### 3.2. Passzív immunizálás (szérumterápia) általánosan

A passzív védettség úgy alakítható ki, hogy a kórokozóval szembeni specifikus ellenanyagokat tartalmazó vérsavót fecskendezünk a megvédendő szervezetbe. Az immunizálásnak ez a formája azonnali védettséget nyújt, ami azonban csak rövid ideig tart:

- fajazonos (*homológ*) savó alkalmazásakor 2-3 hét,
- fajidegen (*heterológ*) savóval végzett szérumterápia esetén 7-14 nap.

A heterológ vérsavó ismételt alkalmazása az anaphylaxia veszélyével jár. Passzív immunizálást akkor alkalmazunk, ha a fertőzés veszélye közvetlenül fennáll (pl. sertésorbánc, Derzsy-féle betegség, kutya parvovirus okozta betegsége), vagy pedig valamely kórokozó toxinjaival szemben kell megvédeni a szervezetet (pl. tetanus), vagy a már beteg egyedek gyógyulását szándékozunk elősegíteni (pl. sertésorbánc). Az immunsavót bőr alá vagy intravénásan oltjuk. Ez utóbbi esetben azonban figyelembe kell venni, hogy a hiperimmunsavók különböző konzerválószerkeket, karbolsavat, mertiolátot stb. tartalmaznak, amelyek toxikusak lehetnek, ha egyszerre nagy mennyiségben oltjuk a véráramba.

Az elmúlt évtizedben egyes fertőző betegségekkel szembeni védekezésben, a korábban szélesebb körben preventív célból alkalmazott passzív immunizálás fokozatosan háttérbe szorult (pl. anthrax, Aujeszky-betegség). Ennek magyarázata abban kereshető, hogy egyrészt a preventív célból alkalmazott hiperimmunszérumok csak rövid időtartamra szóló védettséget nyújtanak, másrészt általában csak olyan állatok gyógykezelésében

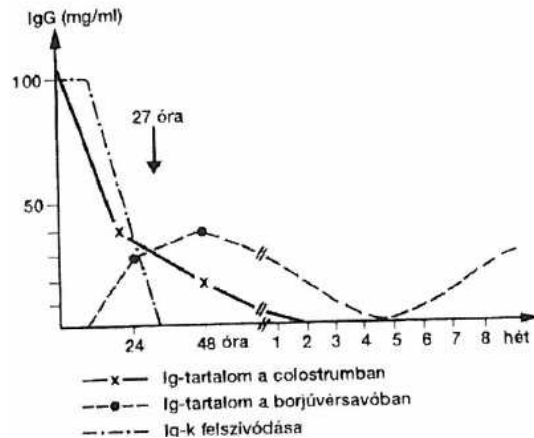
hatásosak, amelyek a betegségnek még csak a kezdeti szakaszában vannak. Egyes esetekben, pl. a szopornyica második „lázcsipkéjében”, a hiperimmunszérum alkalmazása káros is lehet, mivel fokozza az immunkomplexek képződését, ami végül is kedvezőtlenül befolyásolja a betegség kimenetelét.

További példák arra, ha már megvan a fertőzés, akkor megfelelő antitesteket adnak, veszettnek tűnő kutya harapásakor veszettség elleni szérumot adnak be a hashártya alá. Az antitesteket tartalmazó szérumot általában emlős állatokból / pl.: lovak / nyerik, úgy hogy azokat antigénekké / általában fehérjé / immunizálják, és így antitesttermelésre bírják rá. Az antitesteknek igen nagy a genetikai változatossága. Előállításuk történhet állatok immunizálásával, úgy, hogy időnként antigént adnak be nekik, így az ellenanyag mennyisége megnő a vérükben, s azt az oldható fehérjefrakcióból kinyerik vagy szövettenyésztéssel.

### **3.2.1. Passzív immunizálás (szérumterápia) állatorvosi vonatkozás**

A *passzív immunitás* kialakítható mesterséges úton, adott kórokozóval szemben termelt *hiperimmunsavó befecskendezésével, létrejön* azonban az állományban honos kórokozókkal szemben újszülött állatokban *a főcstej szopásával is (colostralis vagy maternalis immunitás)*. Homológ vérsavót befecskendezve a védettség általában 2-3 hétig, heterológ savó után azonban többnyire csupán 7-10 napig tart. A passzív immunizálás előnye, hogy azonnali védettséget ad, de a védettség időtartama, szemben az aktív immunitással, rövid. Az újszülött állatok anyjuktól *passzív (maternalis) immunitást* nyernek azokkal a kórokozókkal szemben, amelyek ellen az anya szervezete immunizálódott. Haemochorialis placentájú fajokban (rágcsálókban és az emberben) az anyai ellenanyagok már a méhen belül, diaplacentarisan átjutnak a magzatokba, amelyek ezáltal maternalis, passzív védettséggel születnek. Hasznos háziállataink nagy részének (szarvasmarha, kecske, sertés, ló) epitheliochiorialis placentáján azonban az ellenanyagok nem tudnak átjutni, ezért az újszülöttek ellenanyagok nélkül születnek. Ezek az újszülöttek az anya főcstejével (colostrumával) veszik fel az ellenanyagokat, amely életük első heteiben passzív védelmet nyújt azokkal a kórokozókkal szemben, amelyek ellen az anya immunis volt (colostralis immunitás). A juh syndesmochiorialis placentájával az előbbiekhöz áll közel. A húsevők endotheliochiorialis placentájukkal részben már diaplacentarisan, részben pedig főcstejükkel adják át kölykeiknek az ellenanyagokat. A *colostrum ellenanyag-tartalma* az ellés idejében a legnagyobb, és ezt követően rohamosan csökken. Az újszülött emlősök bélsatornájából a nagy molekulájú immunglobulinok csak korlátozott ideig képesek felszívódni. A tehén főcstej-immunglobulinjainak felszívódási ütemét mutatja az 3. ábra. Ezen látható, hogy a tehén főcstejének ellenanyag-tartalma az első 24 órában az eredeti érték egyharmadára csökken, majd naponta feleződik. A bélhám immunglobulint felszívó képessége is már a 6. órát követően csökken és a 27. órában megszűnik, ezért a borjú maternalis ellenanyagokkal való ellátása szempontjából alapvetően fontos, hogy az első 6 órában legalább kétszer, az első 24 órában pedig összesen testtömegének egytizedét kitevő mennyiségben itassunk vagy szoptassunk vele főcstejet. Egyes fajokban (pl. sertésben) kimutatták, hogy a bél eredetű lymphocyták a vemhesség előrehaladott szakaszában felhalmozódnak a tejmirigyben. A főcstej az első napokban 10<sup>6</sup>/ml mennyiségben tartalmazhat lymphocytákat. Ezzel az anya bélrendszerében kialakuló lokális immunitás is átjut a főcstej útján az újszülöttbe. A borjú vérsavójában az immunglobulinok koncentrációja a 48. órában éri el a maximumot. A borjú vérsavójának immunglobulin-tartalma meghatározható.





**3. ábra. A tehén colostromának és a borjú vérsavójának IgG- (ellenanyag-)tartalma és az ellenanyag-felszívódás üteme az idő függvényében.**

A passzívan szerzett, maternalis ellenanyagokat az újszülött szervezete az állat fajától, az immunglobulin osztályától és specificitásától függő ütemben elbontja. Az immunglobulinok vérpályából való eltűnésének az ütemét a fele zési idővel mérjük, amely p1. IgG típusú immunglobulin esetén szarvasmarhában általában 17-22 nap, juhban és sertésben 8-12 nap, de jelentős ingadozást mutathat. A keringő IgM és IgA felezési ideje ennél rövidebb. Mindezekből következik, hogy minél magasabb titerben vesz fel az újszülött maternalis ellenanyagokat, annál hosszabb ideig perzisztálnak ezek - fokozatosan csökkenő szinten-a véráramban. A főcstej ellenanyag-tartalma az anyaállat immunállapotának a függvénye, amit azonban a kórokozó antigénhatása is jelentősen befolyásol. Így p1. szarvasmarhában a vírusos hasmenés (BVD), sertésben a parvovírus ellen nagyon magas, adeno- és herpesvírusok ellen viszont általában jóval kisebb titerben vannak ellenanyagok a főcstejben. A főcstej ellenanyag-tartalmát és egyéb összetevőit környezeti hatások is befolyásolják. Így p1. a későn, csak 3-4 héttel az ellés előtt szárazra állított tehének főcsteje immunglobulinokban és egyéb összetevőkben is szegényebb, mint a korábban szárazra állítottaké.

**Madarakban a tojás szikje** közvetíti a maternalis ellenanyagokat (szikimmunitás). Az anyai ellenanyagok (IgG) a vérkeringésből a petefészek tüszőhámsejtjein keresztül jutnak a szikbe, amelynek koncentrációja a tojó vérsavójában lévő IgG koncentrációjától függően akár a 8 mg/ml mennyiséget is elérheti. A keltetés során az IgG felszívódik a keringésbe, és a kikelő csibe kb. 1-2 mg/ml szérumban-IgG-koncentrációval rendelkezik. A petevezető szekréciós sejtjei által termelt IgG-, IgM- és IgAmolekulák bejutnak a tojásfehérjébe, de ezek nem transzferálódnak a vérkeringésbe. A maternalis ellenanyagok általában a 2. és 4. hét között eliminálódnak a csirke vérkeringéséből.

*A maternalis ellenanyagok jelenléte* mind emlősökben, mind pedig madarakban *gátolja a fiatal állatok aktív immunizálhatóságát*, ez azonban nem vonatkozik a lokális immunválasz kialakulására. A napos állatok akár per os, akár intranasalisan vakcinázhatók. Az ilyenkor végzett *lokális immunizálásnak* azonban az a hátránya, hogy nem alakul ki immunmemória

### **3.3. Aktív immunizálás (Vakcinázás) általánosan**

Aktív immunizálás esetében ismert, csökkent virulenciájú vagy elölt kórokozót, illetve annak antigénjeit, gyakran tisztított formában, esetleg más mikroorganizmusba „építve” vagy éppen szintetikus úton előállított formában juttatjuk be a szervezetbe azzal a céllal, hogy az immunrendszert ellenanyagok képzésére készítessük.

Az aktív immunizálási módszerekkel egyrészt hosszabb időtartamra (hónapokra,

évekre, esetleg egész életre) szóló védettség alakítható ki, másrészt az antigén, illetve a vakcina ismételt alkalmazásával ún. boosterhatást (az immunválasz növelését) lehet kiváltani. A vemhes állatok aktív immunizálásával a colostrumon keresztül transzferált ellenanyagok útján az újszülött állatok is megvédhetők. Ugyanígy madaraknál a szikimmunitáson keresztül sikeresen védhetők a napos madarak a kikelést követő napokban pl. a Derzsy-féle betegséggel, vagy néhány hetes korig a gumboro betegséggel szemben.

A vakcinák típusai: az állatgyógyászatban használatos vakcinák különbözőképpen csoportosíthatók. Az eddig ismert számos osztályozási rendszer is bizonyítja, hogy ezek egyike sem tökéletes, ezért talán legegyszerűbb a benne foglalt **vakcinatörzs**, (élő, elölt), illetve az *antigén jellege* szerinti besorolás, amelyet a 4. ábra tüntet fel.

<b>ÉLŐCSÍRÁS VAKCINÁK:</b>	
<b>Attenuált törzsek</b>	<b>Virulens törzsek</b>
<b>INAKTIVÁLT VAKCINÁK</b>	
<b>ANTIGÉNEKET TARTALMAZÓ VAKCINÁK:</b>	
<b>Anatoxinok</b>	<b>Alegységvakcinák</b>
<b>KOMBINÁLT VAKCINÁK</b>	
<b>AUTOVAKCINÁK</b>	
<b>SZINTETIKUS VAKCINÁK</b>	
<b>BIOSZINTETIKUS (REKOMBINÁNS) VAKCINÁK</b>	
<b>ANTI-IDIOTÍPUS VAKCINÁK</b>	

**4. ábra A vakcinák típusai:**

Az aktív immunizálásnál a szervezet saját védekező mechanizmusát használják ki sorozatoltásokkal. Ez a védettség hosszabb - rövidebb ideig tarthat, ugyanis vannak olyan betegségek, amellyel szemben az oltások életre szóló védettséget adnak, azonban rendszeresen ismétlődő oltási program szükséges akkor, ha nem életre szóló védettséget jelent a betegséggel szemben az oltás (pl. a TBC esetén 5-10 évre szól a védettség, de van, akinél meg sem ered az oltás).

Az aktív immunizálás során valamely fertőző ágens protektív antigénjét juttatjuk be valamilyen formában a szervezetbe azért, hogy az immunválasz indukálásával az egyént védetté tegyünk a kérdéses betegséggel szemben, azaz mindig megelőzésről van szó. Az immunitás kifejlődéséhez idő (több nap v. hét) kell, tehát az aktív oltás lassabban hat, mint a passzív, viszont hatása sokkal tovább (többnyire évekig-évtizedekig is) tart.

Az antigén lehet maga az **élő kórokozó**, persze csak legyengített (attenuált) formában, mint pl. a BCG-, MMR- és OPV-oltások esetében. Az attenuált törzsek veszélye, hogy reverziók történhetnek, ami oltási balesethez vezethet, s ezért a vakcinákat gyakran ellenőrizni kell. Az eljárás előnye viszont, hogy erősen ragályos betegség esetén (pl. poliomyelitis) a

legyengített kórokozó spontán szóródhat a populációban, s immunizálhatja az oltásban nem részesülteket is (ugyanakkor a spontán szóródás közben is lehet reverzió!). A vakcina tartalmazhat (többnyire formalinnal) **elölt kórokozót** is, ezt használják pl. az influenza, a veszettség és a kullancsencephalitis elleni védőoltásoknál, illetve a DPT-vakcinában (többek között) elölt *Bordetella pertussis* található.

### 3.3.1. Aktív immunizálás (Vakcinázás) állatorvosi vonatkozás

Az aktív immunizálás (vakcinázás) során *elölt (inaktivált)* vagy kisebb-nagyobb mértékben *csökkentett virulenciájú élő (attenuált) kórokozókat*, illetve ezek kivonatanyagait, antigénjeit, inaktivált toxinjait stb. használjuk oltóanyagként annak érdekében, hogy a vakcinázott állatokban humoralis és cellularis immunitást alakítsunk ki. A *vakcinák hatékonysága* függ az adott kórokozótól, a vakcinák típusától, a vakcinában levő antigén mennyiségétől, az adjuválás módjától, az alkalmazás módjától és gyakoriságától. Emellett a gazdaszervezet genetikai adottságától, az egyed életkorától, a tápláltsági és egészségi állapotától (társfertőzések, parazitózisok), továbbá a környezeti hatásoktól (tartási körülmények, immunosuppresszív hatások. Egyes kórokozók ellen a vakcinák adta védelem csupán 4-6 hónapig tart (herpesvírus-fertőzések, influenzák stb.), más esetekben kb. 1 évig tartó védettségre számíthatunk (lépfene, sercegő üszök stb.), végül vannak olyan (főként humán) vakcinák, amelyek évekre vagy évtizedekre szóló védettséget adnak (tetanus, sárgaláz, himlő stb.). A vakcinázás megismétlésével az immunválasz növelhető (boosterhatás). A vakcinák adta védettség csak a betegségek egy részénél képes a kórokozó megtelepedését megakadályozni, az esetek többségében ha a vakcinázott állatok fertőződnek, akkor a kórokozó legalább az egyedek egy részében megtelepszik, szaporodik és esetenként ürül is. A vakcinázott állományok fertőzöttségének a felismerése nehéz és gyakran hosszan tartó laboratóriumi vizsgálatokat igényel.

Az inaktivált vakcinák ártalmatlanok, az élő, attenuált törzsek felhasználása azonban nem mindig veszélytelen. **Az élő törzsek esetén ismerni kell az attenuáltság fokát.** A kevésbé attenuált vírustörzsek ugyanis esetleg megbetegítik a vakcinázott állatokat, károsíthatják a magzatokat, az oltott állatokból ürülhetnek, esetenként visszaszerzik teljes virulenciájukat (revertálódnak), az élő vakcinák gyártásához használt szövettenyészetek eredetüknél fogva alkalmanként szennyezettek lehetnek más vírusokkal, amelyek ugyancsak életben maradnak stb. Az élő vakcinák előnye ugyanakkor, hogy az immunitás rendszerint az 5-7. naptól fogva kialakul, míg az elölt vakcináknál ez rendszerint 10-14 nap múlva jön létre.

A vakcinákat általában **adjuvált formában** használjuk. Az adjuválás az esetek többségében alumínium-hidroxid vagy -foszfát géllel, ritkábban különféle olajokkal (paraffinszármazékokkal, Marcollal, inkomplett Freund-adjuvánssal stb.) történik. Újabban az élő, attenuált törzseket tartalmazó vírusvakcinák egyikét-másikat is adjuválják alacsony viszkozitású olajjal.

A vakcinaként használt, élő, attenuált törzsek egy része természetes módon attenuálódott, illetve kezdettől fogva gyenge virulenciájú volt (pl. a *Brucella abortus* B19-es törzse vagy a baromfipestis elleni immunizálásra használt lentogen törzsek). Gyakoribbak az olyan törzsek, amelyeknek az attenuálása a szokásostól eltérő hőmérsékleten (pl. *Bacillus anthracis* törzseket 42 °C-on, egyes vírustörzseket 33 °C-on) való tenyésztéssel történt. Más esetekben az attenuálás sorozatos passzálassal történt, mint pl. a *Mycobacterium bovis*-ből származó BCG törzs (Bacillus Calmette et Guérin) esetében epét tartalmazó burgonyán való tenyésztéssel, illetve a vírusoknál egyáltalán nem vagy csak kevésbé fogékony gazdáknál (pl. a sertéspestis elleni immunizálásra használt C törzs passzálása nyúlban), illetve szövetekben vagy embrionált tojásban (pl. a baromfi vírus okozta betegségek megelőzésére használt vakcinák jelentős része). A virulencia mértéke a passzázsok számával rendszerint fordítottan

arányos. A kevésbé attenuált vírustörzset tartalmazó vakcináknál ügyelni kell a vakcinavírus szóródásának a megelőzésére (pl. avian encephalomyelitis), míg az egyes betegségek ellen használt, kevésbé attenuált vírustörzsek jelentős immunszuppressziót váltanak ki (pl. fertőző bursitis).

Az *inaktivált vakcináknál* a kórokozók előlésére többnyire formalint, a vírusok esetében pedig béta-propiolaktont, etilénimint stb. használunk. A formalin hátránya, hogy bizonyos koncentráció fölött rontja a vakcinák antigenitását. Az inaktivált vakcinák rendszerint az *előlt baktériumot* vagy *vírust*, vagy *azok bizonyos* tisztított vagy koncentrált *elemeit* (fimbriákat, bizonyos antigéneket, toxinokat stb.), a vírusok esetében bizonyos fehérjéket (főleg felületi glükoprotein antigéneket) tartalmazzák. Újabban egyre szélesebb körben használunk *kombinált (többkomponensű, polivalens) oltóanyagokat*, amelyek egyszerre több, különféle vírus-, illetve baktériumtörzset vagy ezek antigenjeit tartalmazzák. Polivalens vakcinák természetesen attenuált törzsekből, inaktivált toxinokból előállíthatók. A polivalens oltóanyagok előnye, hogy velük egyszerre többféle kórokozó ellen hozhatunk létre immunitást. Az ilyen oltóanyagoknál azonban a gyártóknak az **egyes antigének mennyiségét gondosan össze kell hangolniuk**, mert ellenkező esetben előfordulhat, hogy egyes komponensekkel szemben (pl. a kutyák számára előállított polivalens vakcinák használata során a szopornyica vagy a veszettség ellen) nem kapunk kellő védelmet.

Az *alegység vakcinák* olyan oltóanyagok, amelyek rendszerint valamilyen vírusnak az immunitás szempontjából fontos felületi (glükoprotein) antigenjeit tartalmazzák tisztított, adjuvált formában. Ilyen alegység vakcinát előállítottak a veszettségvírusból és újabban a sertéspestisvírusból is. A *veszettségvírusból* előállított alegység vakcina mentes a teljes vírust tartalmazó vakcinák számos hátrányos tulajdonságától (helyi reakció, allergizáló hatás stb.), de a gyakorlatban magasabb ára és az immunogenitás gyengesége miatt nem terjedt el.

A *sertéspestis elleni alegység vakcina* a vírus immunogenitására felelős (gp 55-ös, E2) felületi antigenjét tartalmazza, előnye, hogy a vele együtt kidolgozott egy másik, az immunogenitás szempontjából nem fontos vírusfehérjére specifikus ELISA próbával a fertőzött sertések megkülönböztethetők a vakcinázottaktól.

### 3.4. Vakcina típusok részletesen (Aktív immunizálás):

#### 3.4.1. Attenuált vakcinák

Olyan oltóanyagok, amelyek élő, szaporodásra képes, gyengített virulenciájú kórokozót tartalmaznak. A kórokozónak ez az attenuált, „szelídített” formája a szervezetre nézve veszélytelen. Baktériumok vagy vírusok virulenciájának csökkenése természetes körülmények között is létrejöhet, leggyakrabban azonban mesterséges úton attenuálják a kórokozót. Természetes módon attenuálódott vakcinatörzsek: pl. a B19 törzs, amelyet a szarvasmarha brucellosis elleni vakcinázásban alkalmaznak, laboratóriumban történt huzamos fenntartás során, spontán veszítette el megbetegítő képességét. A természetben pl. a baromfipestis-vírus teljes virulenciájú (*velogén*) változata mellett előfordulnak csökkent megbetegítő képességű (*mezogén*) és olyan törzsek is, amelyek megbetegítő képességüket gyakorlatilag elvesztették (*lentogén* törzsek). Ez utóbbi változatokhoz tartozó törzsekből készülnek a hazánkban is forgalomban lévő H (Hertfordshire) mezogén és a La-Sota lentogén baromfipestis elleni vakcinák. Lentogén változatok csirkeembrió fibroblastszöveten való passzálásával is előállíthatók. Mesterségesen attenuált vakcinatörzsek: a baktériumok és vírusok kórokozó képessége többféle úton csökkenthető. Bármilyen beavatkozásról legyen is szó, az a lényeg, hogy a kórokozó virulenciájának csökkentése mellett az immunogén hatás megmaradjon.

**Hőhatás:** PASTEUR a lépfenevakcinát úgy állította elő, hogy a *Bacillus anthracis* virulens törzsét 42,5 °C-on inkubálta, és ez az optimálnál magasabb hőmérsékleten való tartás a kórokozó „megszelídüléséhez” vezetett. Egyes vírusok, pl. a veszettség (Vnukovo-32 törzs) vírusa esetében a szokásosnál alacsonyabb hőmérsékleten 28-32 °C-on történt tenyésztéssel sikerült ún. „hidegmutánsokat” előállítani, amelyek csökkent megbetegítő képességük mellett megőrizték immunogén hatásukat.

**Kémiai anyagok:** baktériumtörzsek virulenciája csökkenthető, ha azokat bizonyos vegyszereket tartalmazó táptalajokon passzáljuk. CALMETTE és GUERIN az ember gümőkórjával szemben alkalmazott BCG (*Bacillus Calmette Guérin*) vakcinatörzset úgy nyertek, hogy egy virulens *Mycobacterium bovis* törzset 70 generáción át epét tartalmazó burgonyás táptalajon tenyésztette.

**Állatpasszázsok útján való attenuálás:** elsősorban vírusok esetében alkalmazható olyan módon, hogy a vírusokat sorozatban passzálják olyan állatfajokban, amelyek eredetileg nem vagy csak kevéssé fogékonyak az illető vírus iránt. A virulencia csökkenésének mértékét a passzázsok száma befolyásolja. Sok ilyen módon előállított törzset tartalmazó vakcina ismeretes: pl. a keleti marhavész ellen kecskében passzált (caprinizált) vagy csirkeembrióban passzált (avianizált) vírus, a sertéspestis ellen nyúlban passzált (lapirizált) vírus, az afrikai lópestis ellen egéragyvelőben passzált vírus stb. Az állatpasszázsok virulenciacsökkentő hatását elsőként PASTEUR alkalmazta. A veszettség virulens „utcai” vírusát nyulak agyveléjébe oltotta, és megfigyelte, hogy sorozatos agyvelőpasszázsok következtében a lappangási idő fokozatosan rövidült, majd mintegy 90 passzázs után 5-6 napban rögzült („fix vírus”). Ilyenkor a vírus agyvelőbe oltva elérte virulenciájának legmagasabb fokát, közben azonban elvesztette azt a képességét, hogy bőr alá oltva az állatokat megbetegítse. Ugyanakkor immunogén hatása a passzázsok során változatlan maradt. A veszettség elleni immunizálásra használták az ún. „Flury” törzset, melyet csirkeembrió-passzázsokkal szelídítettek. Embrionált tojásban termelik pl. a baromfihimlő, a fertőző bronchitis, a baromfipestis, a kacsák vírusos májgyulladására elleni vakcinákat is.

**A vírusok virulenciájának csökkenése szövettenyészetben:** az elmúlt években számos vírusvakcinát állítottak elő szövettenyészetekben, pl. az emberi poliomyelitis, a fertőző sertésbénulás, szarvasmarhák vírusos hasmenése, a veszettség, a kutya fertőző májgyulladása, a szopornyica, a myxomatosis, a baromfihimlő stb. elleni vakcinákat. Az így nyert vakcinák könnyebben tisztíthatók és koncentrálhatók, valamint további előnyük az, hogy amennyiben homológ szöveten állítják elő, úgy azok allergizáló hatása minimális.

### 3.4.2. Inaktivált vakcinák

Az inaktivált vakcinák a kórokozót valamilyen kémiai vagy fizikai hatással előlt, szaporodásra képtelen állapotban tartalmazzák, ezért a megfelelő immunválasz kiváltásához eleve nagyobb és pontosan kiszámított mennyiségű antigént kell alkalmazni. A hatás fokozható a vakcinás oltás ismétlésével, valamint a vakcinához leginkább illő adjuváns felhasználásával. A hővel való inaktiválás károsítja a proteineket, rontja immunogenitásukat, ezért a vakcinatermeléshez használt kórokozók inaktiválására ma kémiai anyagokat szoktak igénybe venni. Az inaktiválószerrel megkívánják, hogy a kórokozók fertőzőképességének megbízható megszüntetése („előlése”) mellett minél kevésbé befolyásolja (denaturálja) azok antigénjeit. A legszélesebb körben használt inaktiválószer a formalin, amely a fehérjék amino- és amidcsoportjaira, valamint a nukleinsav purin- és pirimidinbázisaira fejt ki hatását. Formalinnal készül pl. a sertésorbánc, a sercegő üszök,

az enterotoxaemia, a leptospirosisok és több más betegség elleni inaktivált vakcina. A vírusvakcinák közül pl. a ragadós száj- és körömfájás, az adenovírusok és a szarvasmarhák fertőző rhinotracheitise (IBR) elleni vakcinatörzseket inaktiválták vagy inaktiválják jelenleg is formalinnal. A formalinnak a koncentrációtól és a hőmérséklettől függő hatását azonban egy bizonyos fokon nehéz megszüntetni, és további hatása már az antigén denaturálásához vezet. Ezért újabban más, jobban irányítható hatású inaktiválószerrel terjedtek el (pl. a B-propiolakton, etilénimin stb.). Ezek az anyagok a nukleinsavak keresztkötéseit, valamint a fehérjék felületi csoportjait érintetlenül hagyják, így az immunogén hatást nem befolyásolják. Egyes krónikus, nehezen gyógyuló folyamatoknál a betegből izolált kórokozó törzs inaktiválása útján készítenek ún. autovakcinát (vakcinaterápia), mint pl. a szarvasmarha, a ló, a kutya papillomatosisa vagy a staphylococcusok okozta bőrgyulladások elleni oltóanyagok.

### 3.4.3. Antigéneket tartalmazó vakcinák

A baktériumok exotoxinjai immunogén tulajdonságukat akkor is megtartják, ha a mérgező hatású toxofor csoportjaikat formalinnal vagy egyéb vegyszerrel inaktiváljuk, mert ez a beavatkozás érintetlenül hagyja a molekula haptofor (sejthez kötődő) immunogén részét. Ilyenek pl. a clostridiumok okozta fertőzések (*Cl. tetani*, *Cl. botulinum*, *Cl. perfringens*) elleni **anatoxinokat** vagy **toxoidokat** tartalmazó oltóanyagok. Az **alegységvakcinák** a kórokozónak (pl. veszettségvírus) csak az immunogén hatású antigén fragmensét (pl. Gp-I.) tartalmazzák.

### 3.4.4. Kombinált oltóanyagok

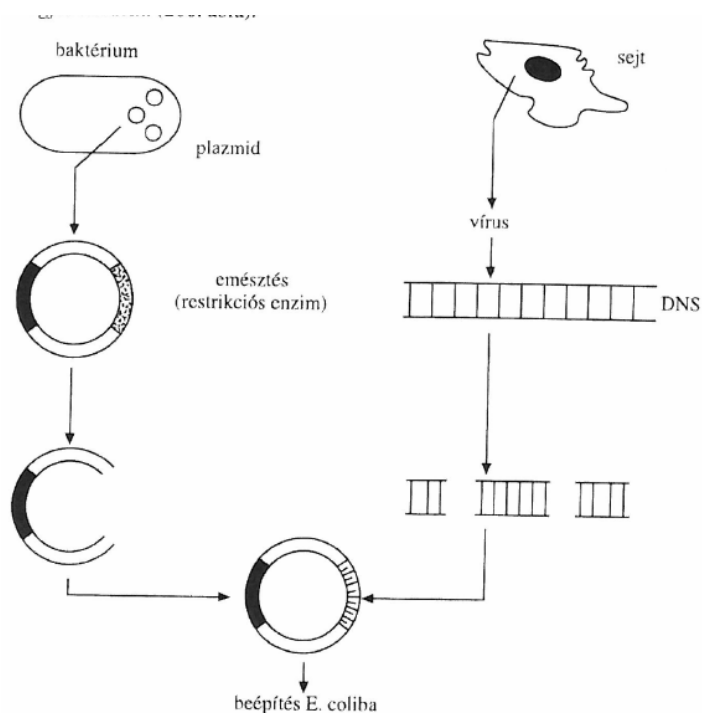
A kombinált vagy társított vakcinák lehetővé teszik, hogy több kórokozó ellen egyidejűleg létesítsünk aktív immunitást. Emberek immunizálására szolgáló társított vakcina pl. a „DIPERTE” (diphtheria-pertussis-tetanus) vagy a typhustetanus elleni oltóanyag. Az állatorvoslásban számtalan kombinált vakcinafeleség került forgalomba a kutyák szopornyicája, fertőző májgyulladás és leptospirosis ellen ható társított vakcinák formájában, de használatban vannak olyan vakcinák is (pl. Pentadog, Hexadog), amelyek öt vagy hat antigénfeleséget tartalmaznak. Az egyes antigének társításakor figyelembe kell venni a közöttük esetleg kialakuló *antigén-konkurenciát* is. Egymással konkuráló antigének ugyanis egymással vagy egyáltalán nem társíthatók, vagy rendkívül gondosan kell a mennyiségi viszonyokat megválasztani, ellenkező esetben előfordulhat, hogy az erősebb immunogén hatású anyag elnyomja a rosszabb immunogén hatású antigénnel szembeni immunválaszt. A polivalens vakcinák egyre növekvő részesedése jogosan veti fel a kérdést: vajon mi a magyarázata annak, hogy míg korábban a többféle antigénkomponens együttes használata kontraindikáltnak számított, addig ma már nem ritka a 4, 5, sőt akár 8 antigénfeleséget tartalmazó vakcina sem. Az nyilvánvaló, hogy nem az immunrendszer válaszképessége változott, hanem ennek magyarázata egyrészt az oltóanyag-termelés fejlődésében, másrészt a gyakorlati igényekben kereshető. Ez utóbbi ugyanis szükségszerűvé teszi, hogy többféle betegség megjelenési kockázatát figyelembe véve, adott életkorban egyidejűleg különböző kórokozókkal szembeni immunitással ruházzuk fel háziállatainkat. Az oltóanyag-termelés mai szintjén az nem is képezheti vita tárgyát, hogy megfelelőek-e a többértékű kombinált vakcinák. Az oltóanyag-ellenőrző és az oltóanyagokat regisztráló hatóságok ugyanis általában ugyanazon követelményeket támasztják a polivalens vakcinák egyes összetevői iránt, mint amelyek a monovalens vakcinákra kötelezőek.

### 3.4.5. Szintetikus vakcinák

Mivel a polipeptidek szintézisének automatizált módszerei a szerves kémia mindennapi eszközévé váltak, egyes kórokozók immunogén antigénfragmenseinek szekvenanciaanalízisét követően több antigént szintetikus úton is előállítottak. A ragadós száj- és körömfájás elleni immunitás pl. a vírus nukleokapszidjában található, 34 000 D molekulatömegű, 213 aminosavból álló, VPI-nek nevezett peptid ellen képződő ellenanyagának köszönhető. Az immunitás kiváltásában ezen belül különösen a 141-160-as sorszámú aminosavszakasz játszik szerepet. E peptidszakasz szintetikus úton előállított változata megfelelő adjuvánsokkal tengerimalacban olyan ellenanyagválaszt eredményezett, amely megvédte a kísérleti állatokat a fertőzéssel szemben. A szintetikus peptid immunogenitása azonban nemcsak az aminosavak milyenségétől és sorrendjétől, hanem az adott peptid másodlagos és harmadlagos szerkezetétől is függ, bár ezek sikeres mesterséges előállítása ma még meglehetősen bonyolult feladat. Hasonló módon, szintetikus úton, jó immunogenitással rendelkező antigéneket állítottak elő az influenzavírusok, a veszettségvírus, az emberi hepatitis B-vírus és más vírusok antigénfragmenseinek megfelelően is.

### 3.4.6. Bioszintetikus (rekombináns) vakcinák

Az ún. „új generációs” vakcinák előállításának lényege az, hogy a megfelelő antigéneket (fehérjéket, peptideket) kódoló DNS-szegmentumokat beépítik pl. a baktériumok plazmidjába, majd ezeket prokaryota (pl. *E. coli*) vagy eukaryota sejtekbe (pl. *Sacharomyces cerevisiae*) juttatják, amelyek a plazmid közvetítette információk alapján a megfelelő immunogén hatású fehérjéket vagy peptideket fogják termelni (5. ábra).



**5. ábra: Plazmid klónozás**

DNS-technika alapjai már több évtizede megteremtődtek, de az első sikeres génszabózási manipulációval preparált genetikai anyag „átültetésére” csak az 1970-es években került sor, amikor *Salmonella* baktériumtól transzferáltak antibiotikum-rezisztenciát *E. coli*-ba, klónozott DNS segítségével. RNS-vírusok esetében a genetikai információt hordozó gént előbb kiónozásra alkalmas DNS-szállító kell átalakítani. A klónozáshoz használt vektorok szerint az ilyen vakcinákat különböző csoportokba sorolhatjuk.

Plazmidvektorok: amelyekben pl. a vírusnukleinsavból megfelelő restriktív enzimmel kivágott génszakaszt baktérium (pl. *E. coli*) plazmidjába építik. Ha az adott gén a baktériumban kifejeződik, vagyis a fehérje termelése róla megindul, akkor a baktériumot nagy mennyiségben elszaporítják, majd a baktérium által termelt vírusfehérjét tisztítják, és ilyen formában vakcinaként alkalmazzák. Ezen az úton állítottak elő megfelelő hatékonyságú vakcinát pl. a baromfipestis, a veszettség, a humán hepatitis B és a herpes simplex vírusa ellen.

**Vírusvektorok:** Jellemzőjük, hogy a bioszintetikus vakcinához hasonlóan hordozzák a kórokozó immunogén antigénjét kódoló gént, de erről a génről a beoltott egyedben másolódnak a fehérjék, csakúgy mint a hagyományos attenuált vakcinák esetében, de immár a kórokozó jelenléte nélkül. Az ilyen ún. új generációs vakcinák hatásukban, a hagyományos élő vagy attenuált vakcinákhoz hasonlóan, T- és B-sejtes immunválaszt egyaránt képesek indukálni. Az aktuális gént leggyakrabban olyan ártalmatlan vírusokba ültetik, amelyek képesek az adott fajban szaporodni. Természetesen törekedni kell arra, hogy a vektor maga valóban ártalmatlan legyen, tehát pl. előnyös olyan vektor használata, amelyik természetes körülmények között nem fordul elő az oltandó állatfajban. Ilyen az emlősállatok számára a madárhimlő vírusa. Ez a vírus bejut az emlős sejtbe, ott megkezdődik a gének másolása, de a vírus szaporodása „leáll” egy bizonyos ponton és új fertőzőképes virionok már nem képződnek. Az ilyen ún. abortív fertőzés eredményeként az immunitás létrejön, és a vektorvírus más állatokra sem tud áttérni.

A vírusvektorok kettős szálú DNS vírusok (pl. Papovaviridae családba tartozó SV-40 vagy a Poxviridae vakcina vírusa, Baculovirus), amelyek alkalmasak a szükséges génszakasz eukaryota sejtekbe való bevitelére. Erről a génszakaszból kódolt fehérjék protektív immunválaszt indukálnak, és védetté válik a szervezet a kérdéses kórokozóval szemben. Az *adenovirusok* pl. csak kevés génszakaszt fogadnak be, mivel 30-35 000 bázispárja van a genomban. *Baculovirus* vektorral a kiválasztott génszakaszt rovarsejtekbe (SF21) viszik, amely rendkívül nagy mennyiségben termeli a fehérje antigént. Hátrány mutatkozik viszont abban, hogy a rovarsejtek nem úgy glükolizálják a fehérjéket, mint az emlős sejtek. A termelt fehérjék víruszerű partikulákat képeznek (nukleinsav nélkül). T-sejtes immunválasz nem alakul ki. A vakcinavírus genom, amely 150-200 000 bázispárból áll, 12 inserciós hellyel bír, így elméletileg akár több mint tíz kórokozó elleni polivalentis vakcina készítésére is alkalmas.

### 3.4.7. Anti-idiotípus vakcinák

Adott kórokozóval szemben képződő specifikus ellenanyag variábilis régiója ún. idiotípiás variánszt képvisel az immunglobulin-molekulák között. Ezek a molekulák más klónok számára a variábilis régió miatt idegenek, ezért velük szemben anti-idiotípus immunglobulin-molekulák termelődnek. Ez utóbbi immunglobulin molekuláknak a variábilis régiója konfigurációját tekintve hasonló vagy megegyezik az Ig-termelődést indukáló eredeti antigén konfigurációjával, így alkalmas lehet arra, hogy az antigénhez hasonló specifikus immunválaszt indukáljon az eredeti kórokozóval szemben (pl. poliomyelitis elleni anti-idiotípus vakcina). Az anti-idiotípus vakcinák csak bizonyos esetekben alkalmasak védőoltásokra, hiszen ha egy járvány során megváltozik a kórokozó domináns epitopja, akkor a vakcina hatástalanná válik. Nagy jövője lehet azonban hormonkészít-



mények kiváltásában. A hormon aktív csoportjához hasonló anti-idiotípusokkal ugyanis hormonhatás érhető el.

### 3.4.8. ISCOM (immunstimulating complex) vakcinák

Elsősorban burkos vírusokból állíthatók elő olyan módon, hogy a burokban levő fehérjét megfelelő detergenssel oldatba viszik, és immunstimuláns anyag felületére kötik. Az így létrejövő partikulák ultracentrifugálással elkülöníthetők a többi vírusalkotórésztől, vagyis az eljárással olyan oltóanyag nyerhető, amely döntően az immunogén hatást hordozó antigéneket tartalmazza.

### 3.4.9. Toxoidok

Legtöbbször Diphtheria- és tetanus-komponens. A diphtheriatoxint *Roux* és *Yersin* 1888-ban, a tetanustoxint *Faber* 1890-ben fedezte fel. *Salkowski* 1898-ban, majd *Loewenstein* 1909-ben figyelte meg, hogy a toxin formalin hatására olyan nem mérgező terméké alakul át, amely aktívan immunizál. A toxoidok első gyakorlati alkalmazása *Ramon* és a tőle függetlenül kutató *Glenny* nevéhez fűződik.

Inaktivált vakcináknál fontos szerepe van:

- A, Toxin inaktiváció → toxoid. (Leggyakoribb formalinos eljárás)
- B, Inaktiváció: kémiai / hő / genetikai.
- C, A toxoid megtartja immunogenitását.
- D, Toxoidok mint carrier fehérjék.

A bakteriális toxoidokat toxinokból állítják elő, olyan fizikai vagy kémiai eljárással, amely – immunizáló tulajdonságaik megőrzése mellett – toxicitásukat a kimutathatósági határ alá csökkenti vagy teljesen megszünteti. A toxinokat meghatározott mikroorganizmus törzsekből nyerik. Az előállításra alkalmazott eljárásnak olyannak kell lennie, hogy a toxoid ne alakulhasson vissza toxinná. A toxoidok folyékony halmazállapotú vagy liofilizált (fagyasztva szárított) készítmények; tisztíthatók és adszorbeálthatók. Az adszorbeált toxoidok színtelen vagy sárgás folyadékban diszpergált, fehér vagy szürke részecskékből álló szuszpenziók. Előfordulhat, hogy tartalvaik alján üledék képződik.

Visszatérve az Exotoxinokhoz még pontosabb képet kaphatunk a toxoidokról. Mint azt már korábban említettem, az exotoxinok a tulajdonképpeni valódi toxinok (eutoxinok). extracellulárisak, tehát kilépnek a mikroba testéből (a tenyészet szűrletében is megtalálhatók), ezért távolra is képesek hatni. A távolhatás kétféleképp is értelmezhető: az egyik lehetőség, hogy a toxin célszerve távol van a kórokozó betelepülési helyétől, tehát a mikroba helyett csak a toxin árasztja el a szervezetet (toxémia, pl. a tetanus esetén); a másik pedig az, hogy a hatás még távolabbi: az élő mikroba be sem jut a szervezetbe, hanem csak a toxinja, mint pl. a botulizmus esetén (toxémia itt is fellép).

Az exotoxinok specifikusak: egy bizonyos mikroba termeli őket, s egy bizonyos gazdaszervezet valamilyen szövetében/szervében specifikus károsodást okoznak. Toxicitásuk nagyon erős, de csak a toxinra jellemző inkubációs idő után hatnak. Kémiaiilag gyakran fehérjék, s ennek megfelelően hőre és proteázok hatására többnyire érzékenyek. Antigenhatásuk kifejezett: a szervezet ellenük antitoxint termel, ami neutralizációs ellenanyagként funkcionál, s a betegség terápiajában és/vagy megelőzésében is használható (passzív védőoltás). A **formalinos kezelés** inaktíválja az exotoxinokat, ezek átalakulnak toxoiddá v. anatoxinná (a folyamat kisebb valószínűséggel spontán is bekövetkezhet). A toxoidok elveszítették toxikus hatásukat, de megőrzik immunológiai tulajdonságukat. Az

attenuált törzsek, analógjaiként a toxoidok is felhasználhatók a betegségek megelőzésében (attenuált toxinoknak tekinthetők, s aktív immunizálásra alkalmasak). Az exotoxinok egyik doménje mindig a célszerv sejtjeinek felszínén található receptorokhoz való kötődésért felelős, egy másik doménje pedig a toxikus tulajdonságot hordozza. Az antitoxinok a receptorkötő domén ellen irányulnak, ezért csak a toxin lekötődése előtt hatásosak. Az anatoxinok esetén pedig a receptorkötő domén funkcionálisan ép marad, ugyanakkor a toxikus domén viszont inaktíválódik. A formalinnal inaktívált eutoxinok, amelyek antigén tulajdonságukat megőrzik, az ún. toxoidok v. anatoxinok is alkalmasak immunizálásra, pl. a DPT-vakcinában a diftéria és a tetanus ellen toxoidokkal aktíváljuk a specifikus védelmet.

### **3.5. Anaerob kórokozók által okozott betegségek elleni vakcinák (Baktériumok/kiemelten *C.perfringens* és *C. novyi* okozta)**

A fent nevezett baktériumok okozta betegségek ellen az alábbi kombinált vakcinák találhatóak a piaci forgalomban:

- IMOTOXAN vakcina A.U.V.
- COVEXIN 8 A.U.V.
- MILOXAN A.U.V.
- COLISUIN-CL A.U.V.
- COGLAMUNE A.U.V.
- GLETVAX 6 A.U.V.
- PORCILIS BPE/4\*3 A.U.V.
- LITTERGUARD LT-C A.U.V.

#### **3.5.1 COGLAMUNE A.U.V.**

A termék jellemzőinek összefoglalója (SPC):

Az állatgyógyászati készítmény neve: Coglamine vakcina A.U.V.

Minőségi és mennyiségi összetétel: Összetétel adagonként (2 ml)

Hatóanyag(ok):

A vakcina 2 ml-e megfelelő mennyiségű antigéneket tartalmaz ahhoz, hogy a kísérleti állat szérumában az alábbi ellenanyag szintet érjük el:

*C. perfringens* (A,C,D típus):

- Alfa toxoid 2NE/ml
- Beta toxoid 10NE/ml
- Epsilon toxoid 5NE/ml

Vivőanyag(ok) (2 ml készítményben):

Adjuváns:

- Alumínium-hidroxid, Al(OH)<sub>3</sub> formában 0,4 - 0,6 % m/v

Vivőanyag:

- Formaldehid q.s. 0,05 % m/v
- Nátrium-klorid (izotóniás oldat) 2ml q.s.

Gyógyszerforma:

- Szuszpenziós injekció.

#### Immunológiai tulajdonságok:

A Coglamune vakcina hatóanyagai révén a juh, kecske és sertés immunizálására alkalmas, a *C. perfringens* A, B, C és D okozta enterotoxaemiák megelőzésére. A vemhes állatok aktív immunizálásával a kolosztrum révén az újszülöttekben passzív védelem alakítható ki.

#### Klinikai tulajdonságok:

##### Célállat fajok:

- Juh, kecske, sertés.

##### Javallat (állatfajonként):

- Juh, kecske és sertés immunizálására a *C. perfringens* A, B, C és D okozta enterotoxaemiák megelőzésére, úgymint: - juh-enterotoxaemia, kecske-enterotoxaemia, bárányvérhas, juh-struck, malacok fertőző elhalásos bélgyulladás.

Ellenjavallat: Nem ismeretes

##### Nemkívánatos hatások:

Az előírt alkalmazás mellett a célállatfajok jól tolerálják a készítményt. Esetenként az injekció beadásának helyén néhány hét alatt elmúló szöveti reakció, enyhe ödéma előfordulhat.

##### Figyelmeztetés:

A készítmény alkalmazása nem igényel különleges intézkedést. Az aszeptikus alkalmazás szabályai az irányadók.

##### Vemhesség és laktáció alatti használata:

A készítmény vemhes és szoptató állatoknak is biztonságosan adható. A vemhes állatok aktív immunizálásával a kolosztrum révén az újszülöttekben passzív védelem alakítható ki.

##### Kölcsönhatások más készítményekkel és az interakciók egyéb formái:

Nem ismert. Mint általános javallat a parenterális készítményeknél, a Coglamune vakcina sem keverhető más anyagokkal.

Adagolás és alkatinazás módja:

A Coglamtme vakcinát subcután oltva alkalmazzuk.

Adagolás:

Állatfaj	Első vakcinázás adag/periódus		Emlékeztető oltás
	1. oltás	2. oltás	
<b>Juh, kecske</b>			
Nem vemhes nőstények, hím állatok	2 ml	2 ml, 4-6 héttel az 1. oltás után	2 ml, 1 évvel az utolsó oltás után
Vemhes juhok, kecskék	2 ml, 6 héttel várható ellés előtt	2 ml, 2 héttel a várható ellés előtt	2 ml, 1 évvel az utolsó oltás után, de legkésőbb 2 héttel a várható ellés előtt
Bárányok, gidák	2 ml 3 hetes korban, ha az anyaállat előzőleg be volt oltva, akkor 8 hetes korban	2 ml, 4-6 héttel az 1. oltás után	
<b>Sertés</b>			
Vemhes kocák	4 ml a várható ellés előtt 6 héttel	4 ml, a várható ellés előtt 2 héttel	4 ml, 1 évvel az utolsó oltás után, de legkésőbb 2 héttel a várható ellés előtt

Használat előtt a készítmény felrázandó. Használjunk steril tűt és fecskendőt, tartsuk be az aszeprikus alkalmazás követelményeit. Csak egészséges állatokat oltsunk. Túladagolás (tünetek, elsősegélynyújtás, antidótum). A Coglamune vakcina ajánlott adagja kétszeresének cél állatba (juh, kecske, sertés) történt bevitelét követően sem szignifikáns hőmérséklet-emelkedést, sem komolyabb helyi reakciót nem tapasztaltak. Enyhe helyi ödéma volt megfigyelhető, ami néhány hét alatt kezelés nélkül elmúlt. Különleges figyelmeztetés a célállatfajok tekintetében nem ismert. Mindazonáltal ismert tény, hogy a kecskék fokozottan érzékenyek a parenterális módon történő gyógyszeralkalmazásra. Ezért tanácsos kis számú állaton próbakezelést végezni, vagy megfelelő módon megelőző kezelésben részesíteni az állatokat egy esetleges sokk elkerülése érdekében.

Az engedélyes személy vagy társaság neve és bejegyzett üzleti címe: Ceva-Phylaxia Oltóanyagtermelő Rt. A termék törzskönyvi száma: 633/2004. FVM

### 3.5.2. Covexin 8 vakcina A.U.V.

#### HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE

##### Az összetevők megnevezése Mennyiségük 5 ml-es adagonként

*Nem kevesebb, mint:*

<i>Cl. perfringens</i> B anakultúra	180 TCP egység
<i>Cl. perfringens</i> C toxoid	90 TCP egység
<i>Cl. perfringens</i> D toxoid	325 TCP egység
<i>Cl. haemolyticum</i> anakultúra	125 TCP egység
<i>Cl. chauvoei</i> teljes kultúra	33% tömeg/térfogat
<i>Cl. novyi</i> anakultúra	35 TCP egység
<i>Cl. septicum</i> toxoid	37.5 TCP egység
<i>Cl. tetani</i> toxoid	17.5 TCP egység

Tartósítószer: tiomerzál BP (0.015 % tömeg/térfogat)

**CÉLÁLLAT:** Juh és szarvasmarha.

**JAVALLAT:** Juhok aktív immunizálására a *Clostridium perfringens (welchii)* C típusa (gutaütés/enterotoxaemia), a *Clostridium perfringens (welchii)* D típusa [juhok veselágyulása (pulpy kidney disease)/enterotoxaemia], *Cl. septicum*, *Cl. novyi* (oedematiens B típusa), a *Cl. chauvoei* (sercegő üszök és ellés utáni gangréna), *Cl. haemolyticum* (oedematiens D típusa) (bacillusos vérfestékvizelés) és *Cl. tetani* (tetanusz) okozta megbetegedések ellen.

Bárányok passzív, kolosztrum által biztosított immunitásának biztosítására az anyák vakcinázásával bárányok dizentériája/enterotoxaemiája (*Cl. perfringens* B típus), veselágyulása (pulpy kidney disease)/enterotoxaemia (*Cl. perfringens* D típus) és tetanusz (*Cl. tetani*) ellen.

Szarvasmarha aktív immunizálására *Cl. perfringens (welchii)* C típusa, *Cl. perfringens (welchii)* D típusa, *Cl. septicum*, *Cl. chauvoei*, *Cl. novyi* (oedematiens B típusa) és *Cl. tetani* ellen.

**ADAGOLÁS:** *Juh és 8 hetesnél idősebb bárány:*

Az első oltás adagja 5 ml, ezt követően 2 ml. Az alapimmunizálás két, hat hetes időközzel alkalmazott oltásból áll.

*Bárány:* Nem vakcinázott, vagy nem ismert vakcinázási állapotú anyától származó 2-8 hetes bárányt 4-6 hetes időközzel 2-2 ml-es adaggal oltani, majd hat hónapon belül az oltást még egyszer megismételni.

*Szarvasmarha, életkortól függetlenül:* Az első oltás adagja 5 ml, amelyet hathetes időközzel ismételni kell 5 ml-es dózissal. Az alapimmunizálás két, hat hetes időközzel alkalmazott oltásból áll.

**ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁSMÓD(OK):**

Az injekciózásra legalkalmasabb hely a nyak oldalának laza bőre, az oltást az aszepszis szabályainak betartásával adjuk be a megfelelő adagot. A készítményt alaposan rázzuk fel használat előtt.

## **FELHASZNÁLÁSI JAVASLAT:**

Vakcinázási program:

*Juh és bányó:* A vakcinázási programot a kívánt maximális védelem ideje előtt legalább két héttel kell befejezni. Ez egybe eshet bizonyos rizikó időszakokkal, vagy vemhes anyajuhoknál az elléssel. Az emlékeztető oltásokat hathavonta kell ismételni a folyamatos védelem biztosítására, de ahol a tél nem jelent nagy megterhelést az állományra, ott évente csak egyszer szükséges oltani. Ellés előtt álló állományban a már előzetesen vakcinázott anyákat az ellések várható indulása előtt legalább két héttel oltjuk le annak érdekében, hogy a bányók 12-16 hetes korig maximális védelemben részesüljenek. Abban az esetben, ha az ellési időszak nem húzódik el 6 héten túl, akkor az előzetesen vakcinázott anyákat az ellések várható indulása előtt 6-2 hetes időszakon belül bármikor leolthatjuk. Ezáltal, a legtöbb esetben a kolosztrum elegendő ellenanyagot fog tartalmazni a bányók passzív védeleméhez bányó dizentéria, veselágyulás és tetanusz ellen életük első 12 hetéig, ha kielégítő mennyiségű tejhez tudtak jutni a születésük utáni 12-15 órában. Vakcinázott anyáktól származó bányóknak az első Covexin 8 vagy más clostridium ellenes vakcinával történő oltást 8-12 hetes korban adjuk, az ennél korábbi immunizálás eredményességét csökkentheti a maternális ellenanyagok jelenléte. A bányók első immunizálásának optimális időpontja függ az anya vakcinázásának időpontjától, azaz, hogy az ellést megelőző 6-tól 2 hetes időszakon belül mikor kapta az oltást és attól, hogy az ellési időszak meghaladta-e a 6 hetet. Nem vakcinázott anyáktól származó bányóknak az első Covexin 8 oltás 2 hetes életkortól adható.

*Szarvasmarha:* A vakcinázási programot a kívánt maximális védelem ideje előtt legalább két héttel kell befejezni. Az emlékeztető oltásokat hathavonta kell ismételni a folyamatos védelem biztosítására, de ahol a tél nem jelent nagy megterhelést az állományra, ott évente csak egyszer szükséges oltani. Ahol azonban nagy a *Cl. septicum* fertőzésveszély, ott ajánlatos a háromhavonta történő vakcinázás.

## **ELLENJAVALLATOK:**

Csak egészséges állatokat szabad vakcinázni, gyenge, vagy stressz hatás alatt álló állatokat az állatorvos utasítása szerint oltjuk. Ha a Covexin 8 vakcinát előrehaladottan vemhes anyajuhoknál alkalmazzuk (amelyeknél már labilisabb lehet az anyagforgalom), nem ajánlatos pasteurella vakcinákkal egyidejűleg adni, hogy az esetleges anyagforgalmi betegségek manifesztálódásának lehetőségét csökkentsük. A Covexin 8 vakcinát nem szabad más gyógyszerekkel vagy vakcinákkal összekeverni. Nem állnak adatok rendelkezésre a vakcina más vakcinákkal történő együttalkalmazásáról, ezért nem javasolt, hogy a vakcina alkalmazását megelőző, illetve az azt követő 14 napon belül más vakcinákkal is oltjuk az állatot.

## **MELLÉKHATÁSOK :**

A vakcinázás normális reakciójaként az injekciózás helyén, juhoknál jól körülírt duzzanat alakul ki, amely csak 72 nap után múlik el. A duzzanat szarvasmarhánál 56 nap után múlik el. Mint minden vakcinánál, a Covexin 8 vakcina alkalmazásánál is előfordulhat túlérzékenységi reakció. Ilyen esetekben késelem nélkül adjunk be megfelelő adagú adrenalint vagy/és antihisztaminokat. Múló, helyi reakció is kialakulhat.

## **KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉS(EK):**

Bármely állatállományban előfordulhatnak olyan egyedek, amelyek a vakcinázásra nem adnak teljes mértékben kielégítő immunválaszt. A vakcinázás sikeressége függ a vakcina tárolásának és alkalmazásának körülményeitől, valamint az állat állapotától. Ez utóbbit olyan tényezők befolyásolhatják, mint a genetika, aktuális fertőzések, életkor, maternális ellenanyagok jelenléte, tápláltsági állapot, aktuális gyógyszeres kezelések és a stressz. Az

oltáshoz csak steril tűt és fecskendőt szabad használni. Az injekciót aseptikusan, száraz, tiszta bőrfelületre adjuk be. Az oltás napjának végén a részben kiürült, oltóanyag maradékot tartalmazó tartályokat meg kell semmisíteni, mert nagy a veszélye annak, hogy a szabadban véletlenül befertőződik. A kiürült vakcinás flakonokat a veszélyes hulladékokra vonatkozó hatályos jogszabályok figyelembe vételével kell ártalmatlanítani.

**Törzskönyvi szám:** 184/1991

### **3.5.3. Gletvax 6 vakcina A.U.V.**

#### **HATÓ- ÉS SEGÉDANYAGOK MEGNEVEZÉSE**

A vakcina adagonként (5 ml) tartalmaz: *Escherichia coli* (sejtmentes pílus)

K88ab	min. 100 egység
K88ac	min. 100 egység
K99	min. 100 egység
987P	min. 100 egység

*Clostridium perfringens* B, C, béta toxoid min. 300 egység

*Clostridium perfringens* D, epszilon toxoid min. 200 egység

Alumínium-hidroxid gél max. 15 mg

#### **CÉLÁLLATFAJOK:**

Sertés

#### **JAVALLATOK:**

Újszülött malacok *E. coli* K88ab, K88ac, K99, 987P szerotípusa által okozott hasmenése és a *C. perfringens* C által okozott fertőző elhalásos bélgyulladás elleni prevencióra szolgáló vakcina; vemhes kocák oltására.

#### **ADAGOLÁS CÉLÁLLATFAJONKÉNT:**

5 ml/állat

#### **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁSI MÓDOK:**

Intramuskulárisan, a fül mögött, mélyen a nyakizomba, vagy szubkután.

#### **FELHASZNÁLÁSI JAVASLAT:**

A kocákat és az első vemhes kocákat első alkalommal termékenyítéskor, vagy legkésőbb a várható ellés előtt 6 héttel, majd az ellés előtt 2 héttel oltjuk. A későbbiekben a várható ellés előtt 2 héttel egyszer oltunk.

#### **ELLENJAVALLATOK:**

Nincs.

#### **MELLÉKHATÁSOK:**

A legtöbb esetben a vakcinázás helyén enyhe, illetve kifejezettebb (6 cm-ig) duzzanat figyelhető meg. A duzzanat idővel csökken és eltűnik, ez a folyamat egyes állatoknál 14-21 napig tarthat. Az elvétve kialakuló allergiás reakció jelentkezése esetén alkalmazzunk antihistamin kezelést.

#### **KÜLÖNLEGES FIGYELMEZTETÉSEK:**

Csak egészséges állatokat oltunk. Használat előtt a készítményt szobahőmérsékletre kell melegíteni, és alaposan fel kell rázni. A vakcina alkalmazását megelőző, illetve az azt követő 14 napon belül más vakcinák használata tilos. A vakcinázáshoz aseptikus fecskendőket és a tűket kell használni, az injekciót csak száraz, tiszta bőrfelületre szabad beadni. Ügyelni kell arra, hogy a készítmény ne szennyeződhessen. Véletlen öninjekciózás esetén haladéktalanul orvoshoz kell fordulni, bemutatva a készítmény használati utasítását vagy címkéjét.

A készítmény más vakcinával vagy immunológiai készítménnyel nem keverhető.

**TOVÁBBI INFORMÁCIÓK:**

Csak állatgyógyászati alkalmazásra, állatorvosi rendelvényre. Kizárólag állatgyógyászati célra!

**16.2**

**Forgalmazhatóság**

Az állatgyógyászati készítmények forgalmazására jogosultak forgalmazhatják.

**Törzskönyvi szám:** 523/2000

**3.5.4. COLISUIN-CL vakcina A.U.V.**

A vakcina adagja (2 ml) tartalmaz:	min.	3,28 x 10 <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i> K88ab antigén		HAU
<i>Escherichia coli</i> K88ac antigén	min.	3,28 x 10 <sup>3</sup>
<i>Escherichia coli</i> K99 antigén	min.	1,60 x 10 <sup>2</sup> LU
<i>Escherichia coli</i> 987P antigén	min.	6,40 x 10' LU
<i>Escherichia coli</i> LT toxoid	min.	3,20 x 10' CCTU
<i>Clostridium perfringens</i> C toxoid		0,1 ml
(min. 10 NE j3-antitoxin/ml szérum)		0,1 ml
<i>Clostridium novyi</i> B toxoid (min. 10 NE a-antitoxin/ml szérum)	ad.	2,0 ml.
Olajos adjuváns		

**Célállat:** Sertés

**Javallat:**

Újszülött malacok coli-hasmenése és fertőző elhalásos bélgyulladás, valamint választott malacok, kocasüldők, növendék kanok és hízó sertések colienterotoxaemiája (oedemabetegsége) elleni prevencióra.

**Alkalmazás módja:** Intramuszkulárisan, mélyen a nyakizomba.

**Adagolás:** 2 ml / állat

**Alkalmazási útmutató:**

A 6 hónaposnál idősebb állatokat oltjuk. A kocákat és az első vemhes kocákat első alkalommal 50-60, majd 25-30 nappal a várható ellés előtt kell oltani. A továbbiakban minden ellés előtt 25-30 nappal egyszer oltunk. Coli-enterotoxaemia megelőzésére az összes állatot oltjuk (vemhes és szoptató kocákat is), majd az oltást 4 hét múlva ismétljük meg.

**Ellenjavallat:** Nincs



**Nemkívánatos hatás:**

Az elvétve kialakuló allergiás reakció jelentkezése esetén alkalmazzunk antihistamin kezelést.

**Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:** Nulla nap.

**Tárolás:** +2 - +8 °C közötti hőmérsékleten, fénytől védve. Gyermekek elől elzárva tárolandó.

**Figyelmeztetés:** Csak egészséges állatokat oltunk. Felhasználás előtt hagyjuk a vakcinát szobahőmérsékletűre (15-25°C) melegedni, és használat előtt alaposan rázzuk fel. A termékenyítés utáni és az ellés előtti két héten belül ne vakcinázzunk.

**Törzskönyvi szám:** 483/1999.

### 3.5.5. MILOXAN vakcina A.U.V.

#### MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL:

A vakcina adagja (2 ml) tartalmaz: annyi toxoidot, amennyi a kísérleti állatokba oltva legalább az alábbi ellenanyag-mennyiség termelődését eredményezi:

- *Clostridium perfringens* (B,C,D) 10 NE\* béta, 5 NE epsilon antitoxin
- *Clostridium septicum* 2,5 NE antitoxin
- *Clostridium novyi* 3,5 NE antitoxin
- *Clostridium tetani* 2,5 NE antitoxin
- *Clostridium chauvoei* anakultúra, amely 100%-os védelmet nyújt a kísérleti állatokban a biztosan halálos dózissal történt fertőzéssel szemben.
- *Clostridium sordellii* toxoid, amely 100%-os védelmet nyújt a kísérleti állatokban a biztosan halálos dózissal történt fertőzéssel szemben.
- Al<sup>+++</sup>-t (hidroxid formájában) 4,2 mg
- Szabad formaldehidet, legfeljebb 3,2 mg 0,15 M nátrium-klorid oldatot q.s. 2 ml

\*1 NE: az Európai Gyógyszerkönyv által meghatározott ellenanyagszint

GYÓGYSZERFORMA: Szuszpenziós injekció

#### IMMUNOLÓGIAI JELLEMZŐK

Inaktivált adjuvált vakcina, mely anaerob baktériumok toxinjai által okozott kórképek megelőzésére alkalmas kérődzőkben (*Clostridium chauvoey*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium sordelli*, *Clostridium tetani* )

Célállatfajok: Szarvasmarha, juh, kecske

Terápiás javallatok: Fogékony állatok aktív immunizálása (szarvasmarha, juh, kecske) az alábbi betegségek ellen: *Clostridium sordellii* okozta enterotoxémia *Clostridium perfringens* okozta enterotoxémia:

Bárány dysenteria - *Clostridium perfringens* B típus, Struck - *Clostridium perfringens* C típus, Pulpy kidney disease – *Clostridium perringens* D típus, Blackleg - *Clostridium chauvey*, Braxy - *Clostridium septicum*, Black disease - *Clostrum novyi*, Gázgangrénák - *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, Tetanus - *Clostridium tetanus*

Ellenjavallatok: A vakcinázás kecskében, különösen a vemhesség utolsó hónapjaiban másodlagos reakciót válthat ki, köszönhetően a kecskék oltások iránti érzékenységének. Ezért a vemhes kecskék vakcinázása nem ajánlott.

Mellékhatások: A vakcinázás során, az oltás helyén átmenetileg csomó képződhet. A vakcinázás túlérzékenységi reakciót okozhat előzőleg fertőződött és szenzibilizálódott állatokban. Ilyen esetben tüneti kezelés ajánlott.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések: Csak egészséges állatok vakcinázhatók. Használat előtt felrázandó. Az általános aszeptikus körülményekre figyelemmel kell lenni. Felbontás után a vakcinát fel kell használni, a kiürült csomagolóanyagot meg kell semmisíteni.

Vemhesség és laktáció idején történő alkalmazás:Ld. 5.3 pont.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók: Nem ismertek.

Adagolás és alkalmazás módja: Bőr alá történő alkalmazás. 4 hónaposnál idősebb szarvasmarhák: 1 adag - 4 ml. 4 hónaposnál fiatalabb szarvasmarhák, kecske, juh: 1 adag - 2 ml Alapimmunizálás: 2 oltás 4 hetes időközzel. Vemhes állatok oltása: a második oltás a várható ellés előtt 2 - 6 héttel történjen. Nem vakcinázott anyaállatok utódait 2 hetes koruk után, vakcinázott anyaállatok utódait 8 hetes koruk után oltjuk. Emlékeztető oltás: 1 oltás évente.

Különleges figyelmeztetések minden célállatfajra vonatkozóan: Kecskék a vemhesség utolsó hónapjaiban másodlagos reakciót mutathatnak. Figyelembe kell venni a vemhes állatok vakcinázásával járó kockázatot.

**Törzskönyvi szám:** 415/1998

### **3.5.6. Imotoxan vakcina A.U.V.**

**MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL:** 2 ml tartalmaz: annyi toxoid, amely az oltott állatok vérszérumának minden milliliterében az alábbi antitoxin-mennyiség termelődését eredményezi:

*Clostridium perfringens* (B,C,D) 10 NE béta, 5 NE epszilon antitoxin

*Clostridium septicum* 2,5 NE antitoxin

*Clostridium novyi* 3,5 NE antitoxin

*Clostridium tetani* 2,5 NE antitoxin

*Clostridium chauvoei* anakultúra, olyan mennyiségben, amely 100%-os védelmet nyújt a kísérleti állatokban a biztosan halálos dózissal történt fertőzéssel szemben

Olaj (emulgeáló adalék) ad 2,0 ml

**GYÓGYSZERFORMA:** Emulziós injekció

**IMMUNOLÓGIAI JELLEMZŐK:** Inaktivált adjuvált vakcina, mely anaerob baktériumok toxinjai által okozott kórképek megelőzésére alkalmas kérődzőkben (*Clostridium chauvoey*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*).

**Célállat fajok:** Szarvasmarha, juh

**Terápiás javallatok:** Szarvasmarha és juh aktív immunizálása az alábbi betegségek ellen: *Clostridium perfringens* okozta enterotoxémia. Bárány dysenteria - *Clostridium perfringens B* típus Struck *Clostridium perfringens C* típus Pulpy kidney disease - *Clostridium perfringens D* típus Blackleg - *Clostridium chauvey*, Braxy - *Clostridium septicum*, Black disease - *Clostridium novyi*, Gázgangrénák - *Clostridium perfringens*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi* Tetanus - *Clostridium tetani*.

**Ellenjavallatok:** Nem ismeretes.

**Mellékhatások:** Az oltás helyén néhány nap alatt elmúló, kissé fájdalmas duzzanat keletkezhet. Túlérzékenységi reakció előfordulhat.

**Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Csak egészséges állatokat oltunk. A vakcinát használat előtt szobahőmérsékletre kell melegíteni, és alaposan fel kell rázni. Ne használjunk gumi, vagy butil származék alapú dugattyús fecskendőket. Közvetlenül a felbontás után fel kell használni. Gyermekek elől elzárva tárolandó.

**Vemhesség, laktáció idején történő alkalmazás:** A vakcina vemhes állatok immunizálására szolgál.

**Adagolás és alkalmazásmód:**

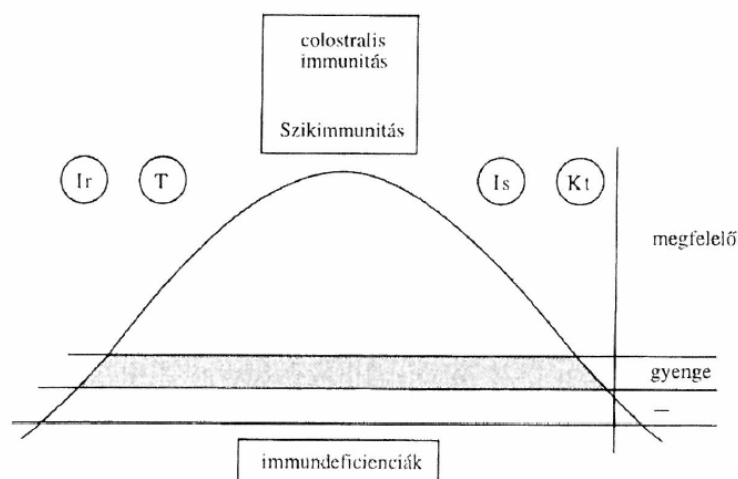
Növendék szarvasmarha és juh: 2 ml szubkután.

Felnőtt szarvasmarha: 4 ml szubkután.

Elsődleges oltás: 4 hetes időközzel kétszer oltunk. Vemhes állatok oltása: a második oltás a várható ellés előtt 2 - 6 héttel történjen. Nem vakcinázott anyaállatok utódait 2 hetes koruk után, vakcinázott anyaállatok utódait 8 hetes koruk után oltjuk. Emlékeztető oltás: évente 1 oltás.

#### 4. Adjuválás, Adjuvánsok, Hatásmechanizmus

Bármely vakcinázási programnak vagy beavatkozásnak az a célja, hogy a lehető leghatékonyabb védettség alakuljon ki egy adott fertőző betegséggel szemben. Akár az egyed, akár az állatpopuláció szempontjából a vakcinával kiváltott védettség eredményességét az határozza meg, hogy a teljes virulenciájú kórokozóval történő fertőzést a szervezet „kiállja-e”. Kísérleti adatok és gyakorlati megfigyelések egyaránt bizonyítják azonban, hogy az állatpopulációkon belül 100%-os védettség, tehát az ún. homogén immunstatus nem érhető el, mivel az egyedek immunstatusában eltérések vagy lényeges különbségek alakulhatnak ki (6. ábra)



Jelmagyarázat:

Ir: Immune response gének

T: immuntolerancia

Is: immun suppresszió

Kt: környezeti tényezők

#### **6. ábra: Vakcinázást követő immunitás alakulása**

A populáció egy része (általában nagy vagy legnagyobb része) az alkalmazott vakcinától elvárhatóan **jól immunizálódik**, az állatok más része csak **gyengén immunizálódik**, a populációban lesznek viszont olyan egyedek is, amelyek egyáltalán **nem immunizálódnak**.

A csoportok arányának alakulása, vagyis annak pozitív vagy negatív irányú eltolódása számos tényező függvénye, döntően azonban ezt a következők befolyásolják:

**Genetikai adottságok:** amelyek ab ovo meghatározzák az adott egyedek vagy fajták jó, illetve rossz „responderképességét” az alkalmazott antigénnel szemben. Ezt a képességet az ún. Ir-(Immune response-)gének szabályozzák. Genetikai szelekcióval pl. nemcsak magasabb rezisztencia érhető el (pl. Marek-féle betegség), hanem ellenkezőleg, fokozottabb érzékenység is kialakulhat (pl. a maximális fejlődési erély, magasabb termelőképeség irányában kitenyésztett hibridek esetében). Ismereteink szerint ugyancsak genetikai eredetre vezethető vissza a parlagi állatfajták nagyobb ellenálló képessége a kultúrfajtákéhoz viszonyítva.

#### **Öröklött immundeficienciák**

#### **Szerzett immundeficienciák**

**Tolerált fertőzések:** amelyek annyit jelentenek, hogy a magzatokba az „önfelismerés szakaszában” diaplasztárisan bejutó vírusokat a magzati immunrendszer sajátként ismeri el, vagyis vele szemben a későbbiekben semmiféle immunválasszal nem reagál. Ilyen típusú fertőzések tapasztalhatók a flavivírusfertőzések esetében (pl. sertéspestis-, BVD-vírus stb.). Ezek a fertőzések járványtanilag azért jelentenek rendkívüli veszélyt, mert a tolerált fertőzöttséggel született állatok szerológiai vizsgálatokkal nem ismerhetők fel, vakcinákkal bennük nem váltható ki immunválasz, viszont mint „vírusürítők” fertőzhetik a környezetükben lévő fogékony egyedeket.

**Immunszuppresszív anyagok:** amelyek hatása elsősorban a lymphoid sejtekre irányul, de hatásuk olyan módon is érvényre juthat, hogy az immunreakciók valamely szakaszát gátolják. Ilyenek lehetnek a lymphoid szövetek működésére ható mikroorganizmusok (pl. retrovírusok, a baromfipestis vírusa, a BVD vírusa, a mycoplasmák stb.), egyes gombatoxinok (pl. T-2 toxin, ochratoxin stb.), gyógyszerek (pl. prednisolon) és sugárartalmak (pl. röntgenbesugárzás).

**Környezetélettani hatások,** amelyek kedvezőtlen befolyása az immunválasz induktív vagy produktív szakaszában egyaránt érvényre juthat, és a következményük az immunválasz késésében vagy annak elmaradásában nyilvánul meg (pl. stresszorok, meteorológiai tényezők, táplálkozási zavarok, fehérjék és egyes aminosavak: lizin, methionin, triptofán, treonin, leucin, valamint ásványi anyagok cink, vas stb. hiánya).

#### **Maternális immunitás „feed-back” hatása:**

A vakcinázás eredményességét további számos más tényező is befolyásolja, mint pl. a vakcina típusa (élő, elölt, aleggység-, szintetikus, rekombináns, anti-idio típus vakcina), a vakcinában alkalmazott adjuváns típusa és minősége, a vakcina alkalmazási módja és gyakorisága. A hatékonyság függ továbbá az immunizálandó egyed vagy állatpopuláció életkorától, egészségi és tápláltsági állapotától, valamint a környezeti és tartási viszonyoktól.

Az immunizálás bármely formája **káros következményekkel** is járhat, ezért az immunizálás alkalmazásának eldöntése előtt a következőket kell tisztázni és mérlegelni:

- Mi a kórokozó, illetve annak pontos típusa, amivel szemben a vakcinát alkalmazni szándékozunk.
- Az immunprophylactikus eljárás alkalmas lesz-e az egyedek megvédésére a virulens kórokozóval szemben.
- A védekezés ilyen módja nem jelent-e hátrányt a későbbiekben a betegség immundiagnosztikája szempontjából.

## 4.1. Adjuvánsok

A vakcinák immunogén hatása növelhető ún. adjuválószerek (ásványi anyagok, baktériumok és növények kivonatai, szintetikus vegyületek vagy a gazdaszervezet anyagai, p1. IL-1, IL-2 stb.) hozzáadásával. A megfelelő adjuváns lehetővé teszi a tisztított antigén mennyiségének csökkentését is, ami a vakcinatermelés gazdaságosságában lehet előnyös. Az adjuvánsok fejlesztése tapasztalati alapokon indult el. Sok olyan anyagot ismertek meg, amelyek módosították az immunválaszt. Ezek az anyagok nem csak kémiai felépítésükben, hanem hatásukban is eltérők, így akár hatásmechanizmusuk szerint is besorolhatók (p1. az antigént lokalizálják vagy direkt úton hatnak a macrophagokra, esetleg a lymphocytákra).

**Alumíniumvegyületek:** A leggyakrabban használt adjuvánsok. Hatásukat többféleképpen fejthetik ki. Elnyújtják a kölcsönhatást az antigén és az APC-sejtek, valamint a macrophagok és a follicularis dendriticus sejtek között. Az adjuváns által képzett depót immunkompetens sejtek veszik körül, ilyen módon növelhetik a humorális immunválaszt, és kedvezően elősegíthetik a celluláris reakciókat is. További előnye lehet az adjuvánsnak a komplement rendszer aktiválása.

Hátránya lehet az adjuválószereknek az, hogy allergizáló hatásuk miatt az IgE molekulák képződését indukálják és allergiás reakciókat okozhatnak, esetleg helyi szöveti reakciót (granulomaképződést) válthatnak ki.

**Liposzómák:** Az antigénekhez kötött liposzómák helyettesíthetik a macrophagot, és képesek az antigén prezentálására. A hatás az alkalmazott módszer függvénye. Növelni képesek a humorális immunitást a depóhatás révén, de fokozhatják a celluláris immunreakciókat is.

**Szintetikus polimerek:** A nem ionos polimervegyületek, a hydrophil és hydrophob kopolimerek olajos emulzióban az antigénnel lokális gyulladós folyamatot és granulomaképződést váltanak ki. Növelik a kemotaxist, elősegítik a komplement aktiválódását és az ellenanyagképzést, valamint növelik a celluláris immunválaszt.

**Bakteriális eredetű adjuvánsok:** Elősegítik a macrophagok aktiválódását, fokozzák az interleukinek termelődését. Ilyenek p1. a *Bordetella bronchiseptica* anyagai, valamint egyes baktériumok muramilpeptidjei.

Az adjuvánsokkal szemben támasztott legfőbb követelmény az anyag ártalmatlansága (pl. rákkeltő hatástól való megbízható mentesség). Az adjuvánsok hatása többféleképpen juthat érvényre. Egyrészt az antigénnel adszorbeálódva azok felszívódását elnyújtják, tehát depóhatásúak (p1. alumíniumvegyületek, olajos emulziók, liposzómák, szintetikus polimerek), másrészt közvetlenül növelhetik a humorális és celluláris immunválaszt olyan módon, hogy fokozzák a macrophagok, illetve a lymphocyták aktivitását, mint p1. a baktériumok lipopoliszacharidjai (LPS) vagy muramil dipeptidjei (MPD).

Ismeretesek olyan adjuvánsok is, amelyek a kétféle hatást egyesítik (pl. Freund-féle komplett adjuváns, amely ásványi olajat és elölt mycobacteriumokat is tartalmaz). A megfelelő adjuválószert megválasztásakor nemcsak az antigén természetét, de az állatfajt is figyelembe kell venni, amelyben a vakcinát alkalmazzuk. A szarvasmarhák lépfene elleni oltására p1. szaponinos vakcinát használnak, a lovak azonban érzékenyek a szaponin iránt, ezért részükre alumínium-hidroxidos csapadékos oltóanyag kerül forgalomba. A kérődző állatokban jó hatású alumíniumhidroxid géllal adjuvált ragadós száj- és körömfájás elleni vakcina sertésekben gyenge hatású. Sertésekben és baromfiban általában a finom diszperzítású olajos vivószerek fejtik ki a legjobb adjuválóhatást.

## 4.2. Immunmoduláció

Az elmúlt évtizedekben felismerték, hogy egyes gyógyszerek, illetve vegyületek az immunrendszer működését képesek serkenteni vagy gátolni. Az ilyen hatás legtöbbször azonban csak olyan esetben mutatkozik, ha az immunrendszer működése hiányos vagy rendellenes, ezért az ilyen vegyületeket immunkorrektoroknak, immunstimulánsoknak vagy immunmodulátoroknak nevezik.

Az immunmoduláns szerek kifejthetnek immunstimuláns, de ugyanígy immun-suppresszív hatást is, ami irányulhat egy meghatározott antigén (pl. adott vakcinatörzs) immunogén hatásának fokozására (lásd Adjuvánsok) vagy adott antigénnel szembeni deszenzibilizálásra.

Az Immunmoduláció irányulhat a T- vagy a B-lymphocytákra, továbbá a monocytamacrophagokra, valamint a granulocyták aktivitására, illetve ezek szekrétumainak termelődésére. Az immunmoduláns szerek nemcsak az immunrendszerre kifejtett *hatásukban*, hanem *szerkezetük és eredetük* szerint is különböznek.

Fontosabb csoportjaik:

- fiziológiás anyagok (hormonok, cytokinek, interferonok, interleukinok, növekedési faktorok),
- baktériumokból eredő anyagok (pl. BCG, MER, MDP),
- szintetikus előállított készítmények (thiolvegyületek pl. levamizol, nukleotidok, polianionok, poliszacharid anyagok, pl. lentinan).

Az immunmoduláns anyagok hatásmechanizmusának egyes részletei még nem teljesen tisztázódtak, de annyi bizonyosnak látszik, hogy a sejt ciklikus nukleotidaira (ciklikus adenozin-monofoszfát: cAMP, ciklikus guanozin-monofoszfát: cGMP) hatnak. Adott immunmoduláns növelheti pl. a cAMP-aktivitást, mások a lymphocytamembránra kifejtett hatásuk miatt immun-suppressziát válthatnak ki.

### *Fiziológiás immunstimulánsok:*

**Thymushormonok:** olyan vegyületek, amelyek stimulálják a T-lymphocyták aktivitását, növelve a cGMP szintjét.

**Lymphokinek és interferonok:** az interferon módosítja az immunkompetens sejtek aktivitását olyan módon, hogy aktiválja a macrophagokat, stimulálja a Bsejteket, valamint növeli a természetes killer- és a T-killer sejtek hatékonyságát. Az interleukin-1 (IL-1) lymphocytaktiváló-faktor, az interleukin-2 (IL-2) Tsejt növekedési faktor, amely fokozza a T-lymphocyták IL-1-gyel szembeni választát.

### *Baktériumok és antigénjeik:*

**BCG (Bacillus Calmette Guerin)** vakcinatörzs alkalmazását követően megfigyelték, hogy fokozza a T-sejtek, valamint a macrophagok aktivitását és gátolja bizonyos daganatok növekedését.

**MER** (metanol extrakciós residuum) a BCG-ből készített kivonat, amely egyes daganatok regressziójában bizonyult hatásosnak.

**MDP** (muramil dipeptid) egyes baktériumok sejtfalából származó kivonat, amely immunmoduláns hatást fejt ki.

**Baktérium-endotoxinok:** a baktériumok lipopoliszacharidjai (LPS) a Gramnegatív

baktériumok sejtfalából származnak, és hatásuk kifejeződik akár az immunválasz növelésében, akár az immunválasz elnyomásában. Hatásukat a lymphocyták és a macrophagok membránján fejtik ki, megváltoztatva a ciklikus nukleotidok (p1. a cAMP) plazmabeli arányát.

### ***Szintetikus készítmények:***

**Levamisol:** a vegyület egy imidazolszármazék, és antihelmintikumként használatos az állatgyógyászatban. A levamisol egyaránt fokozza a humorális és celluláris immunválaszt azáltal, hogy növeli a lymphocyták differenciálódását, mobilitását, valamint a szekrécións tevékenységet. Toxikus mellékhatása granulocytopeniában mutatkozik, ezért az utóbbi években egy kevésbé toxikus változatát (Na-dietil-ditiokarbamát, DTC) használják.

**Nukleozidok:** a T-sejtek működését stimulálják, hatásuk elsősorban az antivirális (p1. herpesvirusok elleni) védelem fokozásában hasznosítható. Ilyenek a poliribonucleozidok: p1. poliadenil-poliuridilsav komplex vagy poliinozin-policitilsav komplex.

**Izoprinozin:** a vegyület antivirális hatású, kifejezett immunmoduláns sajátossággal. Hatása a lymphocyták és macrophagok cGMP-aktivitásának növelésében mutatkozik.

**Szintetikus polinukleotidok:** e vegyületek olyan komplex molekulák (p1. poly I:C), amelyek immunmoduláns hatásukat az interferontermelés fokozásán keresztül fejtik ki. Ehhez adódik még, hogy segítik a T-helper sejtek aktivitását is, így áttételesen növelik az ellenanyag-termelést.

## **5. Gyártás, Technológia**

### **5.1. A vakcinákkal szemben támasztott igények**

Megállapíthatjuk, hogy az élő vakcinák adjuváns nélkül, kisebb dózisban is megfelelő immunválaszt indukálnak, és általában nem váltanak ki allergiás reakciókat. Az inaktivált vakcinák nem okoznak megbetegedést, nem tartalmaznak kontamináló mikroorganizmust, nem rekombinálódnak, és megfelelő tárolás során stabilitásukat megőrzik.

Az „*ideális vakcina*” alapvető kritériumait a következőkben lehet megfogalmazni:

- ártalmatlan, vagyis sem helyi, sem általános reakciót nem okoz,
- hatékony védelemmel ruházza fel a szervezetet az adott kórokozóval szemben, - hosszan tartó védelemet nyújt,
- applikálása egyszerű, tömeges immunizálásra is alkalmas, nem költséges és nem igényel hűtőláncot,
- a természetes fertőzéstől megkülönböztethető immunválaszt indukál.

Az élő csírákat tartalmazó oltóanyag felhasználásakor fontos az alkalmazott törzs virulenciájának és immunogén hatásának ismerete a következők miatt:

A nem kellően gyengített törzsek az oltott szervezetet megbetegíthetik vagy károsíthatják (p1. a baromfipestis elleni H-törzs, a fertőző bronchitis elleni Bronchovac II., a varas szájfájás elleni vakcina stb.). Az erősen gyengített virulenciájú törzsek immunogén hatása gyenge vagy teljesen elvezett. Az élő csírákat tartalmazó oltóanyagok, bár az esetek többségében jó immunitást eredményeznek, az oltott egyedekből hosszabb-rövidebb ideig ürülhetnek. Fennáll a törzsek mutációjának, rekombinációjának, illetve revertálódásának veszélye is.

Az élőcsírák attenuált vírusvakcinák alkalmazása olyan veszélyt is magában hordozhat, hogy az előállításához használt szövetek eredetüknél fogva fertőzöttek lehetnek (p1. a szarvasmarha-hereszövet a BVD-vírusával, a sertésszövetek adenovírusokkal stb.). A

vakcinázást követően 1-2 napig tartó ún. „negatív fázis” alakul ki, ami az állatok természetes ellenálló képességét csökkenti, ezáltal addig latens fertőzéseket aktiválhat. Ilyenkor az állatok fokozottan érzékenyek a megerőltető igénybevételekkel, valamint a legkülönbözőbb stresszor hatásokkal szemben. A vakcina kísérőanyagai (szövettenyészet, tápfolyadék fehérjék, antibiotikumok) allergizáló hatása, különösen ismételt applikálás esetében, allergiás folyamatokat válthat ki. Az attenuált vakcinák alkalmazása a legtöbb esetben zavarja a betegség immundiagnosztikáját, mivel a beoltást követően pl. a vakcinatörzs antigénjei is kimutathatók a szövetmintákban, a vérsavóban megjelenő ellenanyagokról pedig nem dönthető el, hogy azok képződését a vakcinatörzs indukálta-e vagy természetes fertőződés következtében termelődtek. A gyakorlat ma már az ellenkezőjére is teremtett példát, mint pl. a gI Bartha-féle vakcinatörzs által kiváltott ellenanyag-képződés, amely monoclonális ellenanyagokkal elkülöníthető a gI+ virulens vírus okozta ellenanyag-képződéstől.

Élő vakcinák előnyei
Alacsonyabb dózisban való alkalmazhatóság
Általában nem igényelnek adjuvánsokat
Kisebb kockázat a hyperszenzibilitás szempontjából
Interferonképződést indukálnak
Alkalmazásuk gazdaságos
Inaktivált vakcinák előnyei
Tárolás során stabilak maradnak
Nem okoznak megbetegedést a megmaradt virulencia miatt
Nem tartalmaznak más kontamináló ágenseket

### **7. ábra: Összehasonlítása a fent leírtaknak**

A „klasszikus” és „új generációs” vakcinák közötti határvonalat a molekuláris biológiai módszerek alkalmazása jelenti, ezért inkább didaktikai jellegű, hiszen közöttük ma már átfedések is adódhatnak (pl. az attenuálás klasszikus, sok évtizedes módszerei mellett génmanipulációs úton is készíthető attenuált vakcina). Az említett vakcinatípusok közül a gyakorlatban leggyakrabban a homológ attenuált, valamint az inaktivált oltóanyagokat alkalmazzák.

Közülük az élő, attenuált vakcinák engedélyezése során az oltóanyag-ellenőrzés hatósági intézményei nem kívánnak kockázatot vállalni, ezért az engedélyezést a következő három alapfeltételhez kötik:

- genetikai stabilitás,
- jellegzetes markerek kimutathatósága,
- immunogenitás, ártalmatlanság, hatékonyság.

A vakcinák előállításában felmerülnek még *termelési* igények, mint a vakcinatörzs ipari méretekben való elszaporíthatósága és a maximális antigén „kinyerés” lehetősége, továbbá *felhasználhatósággal* kapcsolatos elvárások, mint amilyen a hosszú eltarthatóság, stabilitás, egyes baromfibelegések megelőzése céljából a „túmentes” alkalmazás lehetősége (pl. ivóvízben, belélegeztetés útján való alkalmazhatóság) stb.

**„Oltási balesetek”:** ide soroljuk mindazokat a károsodásokat, amelyek a vakcinázás következtében alakulhatnak ki, akár a vakcina hibájából, akár annak helytelen megválasztásából vagy nem megfelelő alkalmazási módjából erednek. Néhány példa: az inaktivált Gram-negatív baktériumokat tartalmazó vakcinák pl. endotoxinjaik révén lázas



állapot mellett leukopeniát, ritkábban pedig abortust is okozhatnak, a bluetongue-gal (kéknyelv betegség) szemben a vemhesség időszakában juhokban alkalmazott vakcina congenitális anomáliákat okozhat, az afrikai lópestis elleni vakcina hetpeszvírus fertőzéseket aktiválhat, a szopornyicavakcinával oltott kutyákban encephalitis alakulhat ki. Máskor a vakcinák immunszuppressziót okozhatnak (pl. egyes parvovirus vakcinák, kombinált vírusvakcinák) vagy hypersensibilitási reakciókat válthatnak ki (pl. tojás alapanyagot tartalmazó vakcinák).

## 5.2. Előállítással szemben állított feltételek:

**Általános rendelkezések:** Bizonyítani kell, hogy egy adott termék előállítási eljárásával mindig a klinikailag hatékonynak és ártalmatlannak bizonyult gyártási tételhez hasonló tételek állíthatók elő. Az előállításra vonatkozó követelményeket, beleértve az előállítás folyamán végzendő vizsgálatokat is, az egyedi cikkelyek tartalmazzák. Indokolt és engedélyezett esetekben bizonyos vizsgálatok elhagyhatók, ha – pl. validációs tanulmányokkal – igazolható, hogy az előállítási módszer következetesen biztosítja a megfelelést az adott vizsgálat követelményeinek. Indokolt és engedélyezett esetek kivételével a vakcinákat oltócsíra-rendszer

alkalmazásával állítják elő. Az előállítási módszereket úgy alakítják ki, hogy a műveletek során a megfelelő immunizáló tulajdonságok megmaradjanak, a készítmény ártalmatlanná váljon és idegen kórokozók ne szennyeződjenek. Amennyiben az embergyógyászati vakcinákat emberi vagy állati eredetű anyagok felhasználásával állították elő, együtt kell alkalmazni vírusbiztonságra vonatkozó követelményekkel.

Indokolt és engedélyezett esetek kivételével, a vakcina adott gyártási tételének előállításakor a vírus-átoltások vagy a baktérium-szubkultúrák száma (az oltócsíra-törzstételtől számítva) nem haladhatja meg azt az átoltásszámot, **Vaccina ad usum humanum Ph.Hg.VIII. – Ph.Eur.5.8 – 3**, melyet a klinikai vizsgálatok során ártalmatlanság és hatékonyság tekintetében megfelelőnek bizonyult vakcina előállításánál alkalmaztak. A vakcináknak, amennyire csak lehetséges, mentesnek kell lenniük az olyan anyagoktól, amelyek emberben és állatokban – ismereteink szerint – toxikus, allergiás vagy egyéb nemkívánatos reakciót válthatnak ki. A vakcinák tartalmazhatnak megfelelő segédanyagokat, így tartósítószerket és adjuvánsokat is. Penicillin és sztreptomycin sem az előállítás egyes lépései során, sem a végeredményhez adva nem használható fel. Ugyanakkor penicillint vagy sztreptomocint tartalmazó táptalajjal készült oltócsíra-törzstétel – indokolt és engedélyezett esetekben felhasználható az előállításához. A vakcinatermelés fontos jellemzője a termelés állandósága. Az embergyógyászati vakcinák cikkelyei az előállítás alatt és a kész gyártási tételen elvégzendő különböző vizsgálatokra vonatkozó határértékeket írják elő. Ezek a határértékek a megengedett legnagyobb, illetve legkisebb értékek, illetve egy megadott értéktől való megengedett legkisebb és legnagyobb eltérés lehetnek.

**A szaporításhoz használt szubsztrátumok:** A szaporításhoz használt szubsztrátumoknak meg kell felelniük a Gyógyszerkönyv vonatkozó követelményeinek (5.2.2, 5.2.3) vagy – ilyen követelmények hiányában – az illetékes hatóság által előírt követelményeknek. A sejtbankokkal és a sejtbankból származó sejtenyészetekkel végzett műveleteket aseptikus körülmények között, olyan helyen kell végezni, ahol más sejtekkel nem dolgoznak. A sejtuszpenziók készítéséhez használt szérum és tripszin bizonyítottan mentes legyen idegen kórokozóktól.

**Oltócsíra-tételek:** Az adott oltócsíra-törzstételben használt baktérium- vagy vírustörzs feljegyzett története – így a törzs eredetére és kezelésére vonatkozó adatok alapján azonosítjuk. Megfelelő intézkedésekkel biztosítani kell, hogy az oltócsíra-tételben az adott oltócsíra-törzsön kívül más mikroorganizmus ne legyen jelen.

**Táptalajok:** A táptalajoknak, amennyire csak lehetséges, mentesnek kell lenniük az olyan anyagoktól, amelyek az emberi szervezetben – ismereteink szerint – toxikus, allergiás vagy egyéb nemkívánatos reakciót válthatnak ki, amennyiben ilyen összetevőre mégis szükség van, bizonyítani kell, hogy **Vaccina ad usum humanum Ph.Hg.VIII. – Ph.Eur.5.8 – 4** mennyisége a kész gyártási tételben olyan kicsi, hogy a végtermék már ártalmatlan. A sejtenyészetekhez használt táptalaj tartalmazhat engedélyezett, állati eredetű szérumot (humán szérumot nem), az a táptalaj azonban, amelyet a vírus-szaporítás közben használunk a sejtnövekedés fenntartására ha nincs más rendelkezés, nem tartalmazhat szérumot. A sejtenyészetekhez használt táptalajok tartalmazhatnak sav-bázis indikátorokat, pl. fenolvöröst, valamint engedélyezett antibiotikumokat (de csak a legkisebb hatékony koncentrációban) kedvezőbb azonban, ha az előállítás folyamán a táptalaj antibiotikummentes.

**Szaporítás és aratás:** A sejtenyészetek szaporítását és az aratást pontosan meghatározott körülmények között kell végezni. Az aratott termék tisztaságát a cikkelyben megadott megfelelő vizsgálatokkal igazolni kell.

**Kontrollsejtek:** Sejtenyészetekben előállított vakcinák esetén a kontrollsejteket az előírások szerint kell fenntartani és vizsgálni. Az értékelhető kontroll biztosítására, a sejtek fenntartásához az előállításra használt sejtenyészetével lényegében megegyező körülményeket kell teremteni, beleértve azt is, hogy a tápfolyadékoknak azonos gyártási tételből kell származniuk, és a tápfolyadék cseréjét/módosítását is azonos körülmények között kell végezni.

**Kontrolltojások:** Tojásokban előállított élő vakcinákhoz a kontrolltojásokat a cikkelyben előírtak szerint kell inkubálni és vizsgálni.

**Tisztítás:** A tisztítási eljárásnak – adott esetben – validálnak kell lennie.

**Inaktiválás:** Az inaktivált vakcinákat bizonyított hatékonyságú és megbízhatóságú, validált inaktiválási eljárással kell előállítani. Amennyiben a learatott anyag ismert potenciális szennyezőket tartalmazhat (pl. ha a vakcinát egészséges, nem SPF állományból származó tojásokban állítják elő), az inaktiválási eljárást a potenciális szennyezőket illetően is validálni kell. Indokolt és engedélyezett esetek kivételével az inaktiválás hatékonyságára vonatkozó vizsgálatot az inaktiválás után haladéktalanul el kell végezni.

**A köztitermékek stabilitása:** Köztitermékeket a vakcinagyártás különböző fázisaiban nyernek, és ezeket esetenként akár hosszabb ideig is tárolják. Ilyen köztitermékek:

- az oltócsíra-tételek,
- a baktérium- vagy vírustenyészetekből származó élő vagy inaktivált aratások,
- a toxinokból vagy toxoidokból, poliszacharidokból, baktérium- vagy víruszuspenziókból álló, tisztított aratások,
- a tisztított antigének,
- az adszorbeált antigének,
- a konjugált poliszacharidok,
- a vakcina letöltés előtti, kész gyártási tétele,
- a végső, lezárt tartályban, a stabilitási vizsgálatok során alkalmazott hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten tárolt, és ismételt vizsgálat nélküli felszabadításra szánt vakcina. Ha a köztitermékeket nem használják fel rövid időn belül, bomlásuk várható mértékének megállapítására a tervezett tárolási körülmények között stabilitásvizsgálatokat kell végezni. A vakcina letöltés előtti, kész gyártási tételének stabilitásvizsgálata, a tervezett tárolási körülményekkel egyenértékű körülmények között, reprezentatív mintákkal végezhető. Az oltócsíra-tételek kivételével a tervezett tárolási körülményekre vonatkozó lejáratot minden köztitermékre meg kell állapítani, amennyiben lehetséges, a stabilitásvizsgálatok alapján.

**Letöltés előtti késztermék:** A letöltés előtti késztermék az összetevők aszeptikus elegyítésével készül.

*Adszorbensek:* A vakcinákat adott esetben alumínium-hidroxidra, alumíniumfoszfátra, kalcium-foszfátra vagy egyéb alkalmas adszorbensre adszorbeáltatják; az adszorbenseket olyan különleges körülmények között állítják elő, amelyek biztosítják a megfelelő fizikai állapotot és adszorptív tulajdonságokat.

*Mikrobiológiai (antimikrobás) tartósítószer:* A mikrobiológiai (antimikrobás) tartósítószereket azért alkalmazzák, hogy megakadályozzák a vakcinának a felhasználás során bekövetkező, mikrobiológiai szennyeződésből eredő minőségromlását, és az ebből fakadó káros mellékhatások kialakulását. A fagyasztva szárított készítmények mikrobiológiai tartósítószereket nem tartalmazhatnak. Egyadagos, folyékony készítmények esetében a mikrobiológiai tartósítószer alkalmazása általában nem elfogadható. Többadagos folyékony készítmények esetében a hatékony mikrobiológiai tartósítás szükségességének megítéléséhez figyelembe kell venni a felhasználás során esetlegesen előforduló szennyeződést és a tartály felbontásától számított leghosszabb ajánlott felhasználhatósági időtartamot. Mikrobiológiai tartósítószer használata esetén bizonyítani kell, hogy az nem befolyásolja kedvezőtlenül a vakcina ártalmatlanságát és hatékonyságát. Antibiotikumokat mikrobiológiai tartósítószerként általában nem lehet alkalmazni. A készítményfejlesztés során az illetékes hatóságok részére elfogadható módon igazolni kell, hogy a mikrobiológiai tartósítószer a teljes felhasználhatósági időtartam alatt megőrzi hatékonyságát.

**Kész gyártási tétel:** Parenterális felhasználásra szánt vakcinák esetében a kész gyártási tételt úgy állítják elő, hogy a letöltés előtti készterméket aszeptikus körülmények között steril, garanciazáras tartályokba töltik; a tartályokat adott esetben a fagyasztva szárítás után – úgy kell lezárni, hogy elkerülhető legyen a szennyeződés. Nem parenterális felhasználásra szánt vakcinák esetében a gyártási tételt úgy állítják elő, hogy a letöltés előtti készterméket megfelelő körülmények között steril, garanciazáras tartályokba töltik.

**Küllem.** A kész gyártási tételt tartalmazó minden egyes tartályt (üvegcsé, fecskendő vagy ampulla) vizuálisan vagy mechanikusan meg kell vizsgálni a küllem elfogadhatóságának ellenőrzésére.

*Az adszorpció mértéke:* Adszorbeált vakcina esetében a termékfejlesztés során az adszorpció mértékének meghatározása hozzátartozik a termék állandóságának vizsgálatához. Az adszorpció mértékére vonatkozó felszabadítási specifikációt a klinikai vizsgálatokhoz felhasznált gyártási tételekre kapott eredmények alapján kell előírni. A vakcinára kapott stabilitási adatok alapján igazolni kell, hogy az adszorpció mértéke a lejárató idő végén sem lesz kisebb, mint a klinikai vizsgálatokhoz felhasznált gyártási tételekre kapott érték.

*Stabilitás:* A termékfejlesztés során végzett vizsgálatokkal igazolni kell, hogy a kész gyártási tétel a felhasználhatóság teljes időtartama alatt megőrzi hatóértékét; a javasolt tárolási körülmények között bekövetkező hatóértécsökkenés mértékét meg kell állapítani; túl nagy csökkenés arra utalhat, hogy a vakcina nem megfelelő, még akkor sem, ha hatóértéke az elfogadhatóság határain belül marad.

*Lejárató idő:* Amennyiben nincs más rendelkezés, a lejárató időt a hatóérték-meghatározás megkezdésétől, kombinált vakcinák esetében pedig az első hatóérték-meghatározás megkezdésétől kell számítani. A stabilitásvizsgálatoknál alkalmazott hőmérsékletnél alacsonyabb hőmérsékleten tárolt, és ismételt hatóérték-meghatározás nélküli felszabadításra szánt vakcinák esetében a lejárató időt az erről a hőmérsékletről való áthelyezéstől kell számítani. Amennyiben adott vakcinával nem végeznek hatóérték-meghatározást, a lejárató időt az engedélyezett stabilitás-jelző vizsgálat időpontjától, vagy ennek hiányában a fagyasztva szárítás, illetve a végső tartályokba töltés időpontjától kell számítani. Az olyan kombinált vakcinák lejárató ideje, melyek összetevőit külön tartályokba töltik, a legrövidebb lejárató idejű komponensével azonos. A lejárató idő csak az előírt körülmények között tárolt vakcinákra érvényes.

### 5.3. Technológia

Egyik lehetőség a Jenner módszerével. Ennek lényege, hogy inaktiválják a kórokozót, úgy hogy ne fertőzzön, csak védettség jöjjön létre. Az inaktiválás történhet úgy, hogy a fehérjefrakciót elválasztják a DNS-től. A tehénhimlő és a fekete himlő között keresztimmunitás lépett fel: -hasonló törzset keresünk legyengítik a törzset ( pl. BCG: Bacterium de Calmette et Guerin), így nem fertőz, de immunválaszt vált ki. Virulens sejtömeget vagy vírustömegeket szaporítanak el, majd inaktiválják (elsősorban kémiai ágensekkel, vagy hővel szedik ki a DNS-t). Ennek a módszernek az a hátránya, hogy mindig maradhat egy igen kis mennyiségű virulens sejt. Kémiai DNS reagens pl. az etilénimin, alkilezőszerek

#### 5.3.1. Baktériumok sejtszaporítása:

A baktériumokat könnyű elszaporítani fermentációval, azonban patogén baktériumokat emberi dolgozók közvetítésével igen veszélyes tenyésztetni. A kórokozó mikrobák a tenyésztés során nem kerülhetnek ki, idegen mikroba sem fertőzheti be (sterilitás kell) a tenyészetet, ezért bemenő és kimenő légszűrő beépítése szükséges a fermentorba. A virulens sejtömeget is teljesen zárt rendszerben kell inaktiválni. Containment rendszerben kell átvezetni az egyik reaktorból a másikba, a rendszernek rozsdamentesnek kell lennie, s szükséges hogy emberi beavatkozás nélkül is teljesen tisztítható legyen.

A fermentációkor a baktériumok egyéni érzékenysége is számít, mert bizonyos mikrobák zárt technológia mellett is inaktiválódhatnak, s így szabadabban lehet kezelni őket. Az inaktiválást kimutató tesztek 24-48 óráig tartanak, így teljesen zárt módon, pufferolva kell tárolni a baktériumokat a bevizsgálásig.

A típus technológia lépései:

- vízelőkészítés (olyan vizet kell alkalmazni, amely ionmentes, DNS mentes stb.)
- tápoldat (kereskedelmi forgalomban készen kapható, pl. MEM = Modified Eagle Medium)
- sterilizálás (steril szűrőmembránnal)
- sejtszaporítás (ez egy többnapos ciklus, pl. monolayerben, mikrokarrierben stb.)
- vírus/baci szaporítás
- vírus/baci elválasztása (pl. centrifugálással, zárt rendszerben)
- inaktiválás (pl.alkilezőszerrel), hűtve tárolás (inaktiválás ellenőrzése miatt kell)
- hígítás, adjuválás (steril paraffinolajjal összeszuszpendálva sokkal hatékonyabb lesz a vakcina)

#### 5.3.2. Tenyészetek

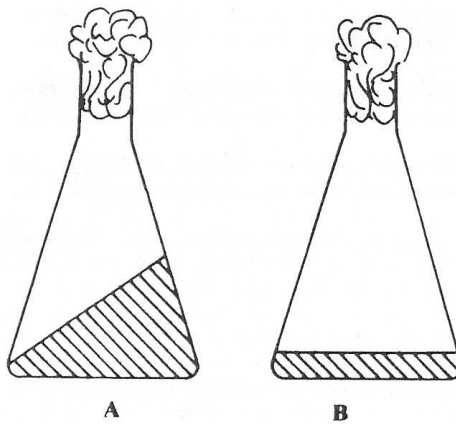
Minden tenyésztéshez használt laboratóriumi edényt a táptalaj kifejtése előtt vattadugóval kell ellátni (gyapot- vagy papírvatta egyaránt használható).

**Kémcsövek:** (8.A ábra) 5 ml mérendő be. Szilárd táptalajból magas agar (8.B. ábra) esetén 10 ml, ferde agarhoz (8.C. ábra) 5 ml szükséges. A ferde táptalaj készítésével célunk a nagyobb felület biztosítása.



**8.(A.B.C) ábra: Kémcsőben lévő tenyészetek**

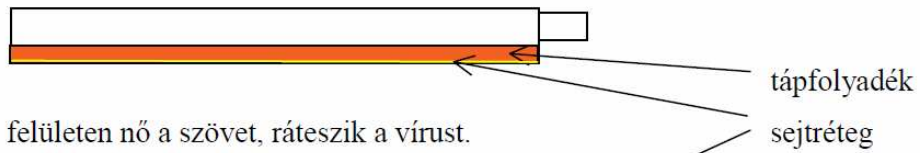
**Lombikok:** Erlenmeyer-lombikban és talpas gömblombikban létrehozhatunk folyadék-tenyészetet, de önthetünk lemezt (9.B.) ábra és ferde táptalajt (9.A. ábra) is.



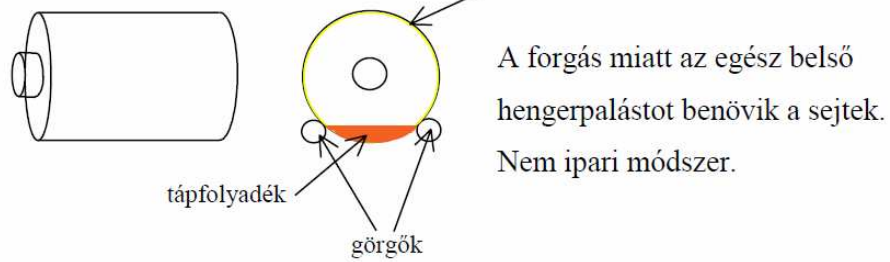
**9.(A.B.) ábra: Erlenmeyer-lombikos tenyészet**

## Roux palack és Roller Bottle:

Legkisebb monolayer tenyészet a **Roux-palack** (nem ipari módszer): csak az alsó



### **Roller Bottle:**



**10. ábra: Roux-palack**

#### 5.4. Fálüzemi-Üzemi léptékű fermentáció, Fermentációs fokozatok (Scale-up)

A fermentációs eljárás első lépéseként lombiktenyészetekben rázógépeken optimalizáljuk a gombák és baktériumok tenyésztését.



**11. ábra: Rézköpenyes általános fűtő bakterológiai termosztát analóg kijelzővel, rázógéppel**



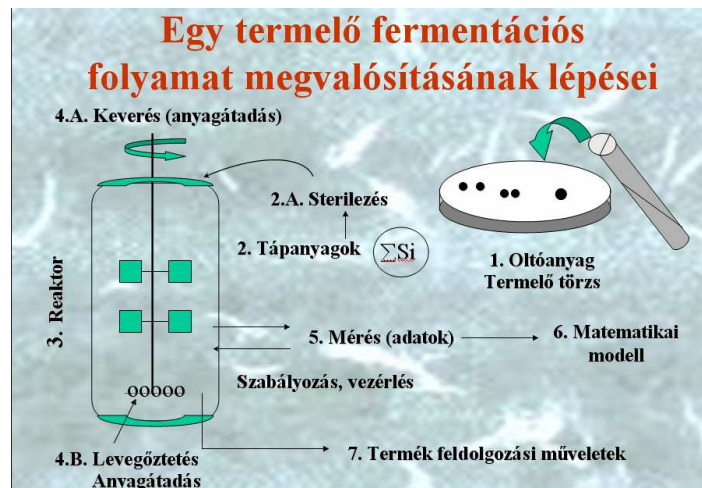
**12. ábra: Hűtő, fűtő termosztát Certomat 12 férőhelyes rázógéppel.**

A biotechnológiai gyakorlat a következő: az agar ferdéken tenyésztett nemesített organizmusokat 100 ml steril tápanyagokat (tápleves) tartalmazó 500 ml-es Erlenmeyer lombikba mosva (oltva), majd azokat rázógépre helyezve szaporodástól függően meghatározott hőmérsékleten 1-10 napig fermentáljuk. Ez a tenyésztés a nagyipari fermentáció laboratóriumi modellezése. A rázatott lombikok falán a percenkénti 300-450-es rázatási fordulat miatt (r.p.m. rotary per minute) folyadékfilm alakul ki, amelyben a gyors gázcsere lehetővé teszi a mikroszervezetek intenzív légzését. A fermentáció során igen fontos a jó oxigénellátás biztosítása. A mikrobák szaporodása energiát igénylő folyamat (pl. fehérje-, zsírsav-szintézis), s csak a légzés biokémiai mechanizmusával keletezik jó hatásfokkal ez az energiamennyiség.

A második fermentációs lépcső a már keverőkészülékkel és levegőztető berendezéssel ellátott üvegfermentorok. Ezek már hasonlítanak az üzemi termelőkészülékekhez, hasznos térfogatuk 5-20 liter. Ezekben az edényekben a táptalaj bár eltér az inokulumok összetételétől,



de még nem a termelő táptalajt tartalmazza. Ebben a térfogatban fő cél - hasonlóan az inokulum tenyészetekhez – hogy a mikroorganizmusok maximális mennyiségben szaporodjanak el. A fermentorok oltásánál fő szempont az oltási százalék meghatározása, azaz hogy milyen mennyiségű pl. baktérium lét mossunk adott térfogatú fermentorhoz. Általában baktériumoknál ez 0,1-1,0 %, gombáknál és növényi sejteknél 3-10 % inokulum fermentlevet (pl. a lombikban szaporított baktériumok tenyészetét) adagolunk.



Csővezetékek hálózata köti össze a steril fermentort a külvilággal. Jobbra az adagoló üvegek láthatók, amelyekből steril szilikonsöveken áramlik a folyadék. A készülék hűtővízzel és fűtéssel szabályozza hőmérsékletét, ez rendszer a piros gumicsöveken keresztül működőképes. A sárga vízálló vezeték látják el árammal a keverőmotort és a fermentor szabályozó tornyát (a kép jobb oldalán).





A sterilizációhoz a csövek végeit és a pH, oxigén szenzor csatlakozóit nátronpapírba és alufóliába csomagoljuk, ez utóbbit a papír nedvesedésének elkerülésére. A fehér, kerek 0,2 mikrométer pórusátmérőjű steril levegőszűrő még csomagolatlanul lóg a fermentor oldalán. Sok esetben félüzemi, kísérleti üzemi léptéket is beiktatnak (pilot-plant), 100 – 3000 liter térfogatban. Ebben a térfogatban már termelő léptékről beszélhetünk és a fermentáció során már főfermentációs optimalizált táptalajokra oltunk és tenyésztünk. Az üzemeshetőség megítélésékor ez a félüzemi lépték fontos a következő befejező lépték megvalósításához.



**13. ábra: Rozsdamentes acél helyben sterilizhető 10 liter hasznos térfogatú párosával elrendezett félüzem.**



A félüzemi fermentor fején helyezkednek el a szondák. Biztonsági hőálló üveglak biztosítja a belátást.



A fermentorizem oltófermentorai 100 literes térfogatúak. Rozsdamentes acél megfelelő fejmotorral és műszerekkel (pH és hőmérséklet, nyomás mérése).





Az üzemi fermentorokon már nem a fejen, hanem a test oldalsó részén vezetik be az érzékelőket.



A modern főzдем 4 köbméteres fermentort működtet. A bonyolult csövezés és számítógép vezérlés lehetővé teszi a tápanyagok csövezetékén történő betöltését, ezekben a fermentorokban már nincs bebújónyílás, szükségtelen.



A modern jól szigetelt köbméteres fermentor két emelet között fér el. A kép tetején a fermentor tengely nagyteljesítményű motorja látható (zöld). A csővezetéseken mágnesszelepek láthatók (piros és fekete), melyek a számítógépes vezérlést biztosítják. Végül a termelő fermentáció a termék szükséges mennyiségének megfelelően 1-450 köbméter térfogatban főfermentációs táptalajon folyik. A fermentorokban optimális oltási százalékkal inokulálunk és az előző léptékekben kidolgozott paraméterek szerint tenyésztünk.

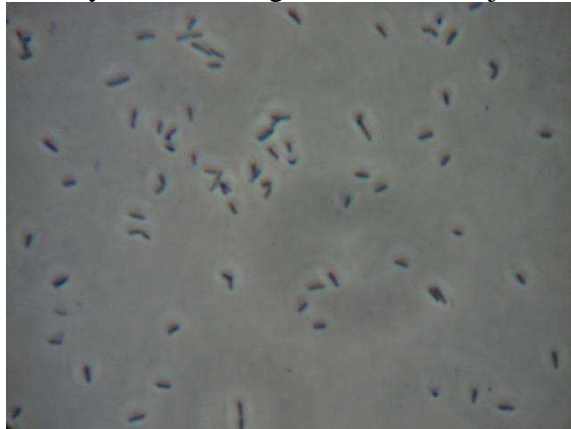
A laboratóriumi eljárások ipari méretben való kifejlesztése (Scale-up) során nagy fontosságú a levegőztetés, hőmérséklet és keverés értékeinek pontos meghatározása. Amint a fermentorban a sterilizett tápoldatot mikroorganizmusokkal beoltják, a levegő formájában adott oxigénen és a pH szabályozásra adagolt savon vagy lúgon kívül az egész folyamat ideje alatt a rendszer összetétele, a biomassza és a metabolitok koncentrációja állandóan változik. Ezért igen fontos a szaporítás alatti pH-beállítás és hőmérséklet megválasztása. A tenyészetek hőmérséklete befolyásolja a szaporodást, ugyanakkor az egyes metabolitok képződését serkentik vagy gátolják, ezért ezeket nehéz összeegyeztetni. Hasonló a helyzet a pH optimummal is. A hőmérsékletet a növekedés, de a termékképződés szempontjából is optimalizálni kell. Nagy tömegű (5 köbmétertől) számolni kell a szaporodási folyamatok hőtermelésével és az esetleges hűtési kapacitás növelésével.

A levegőztetés steril szűrőkön keresztül történik szűrőmembránok, vagy szűrőgyertyák alkalmazásával.



A sterilizéshez a csövek végeit és a pH, oxigén szenzor csatlakozóit nátronpapírba és alufóliába csomagoljuk, ez utóbbit a papír nedvesedésének elkerülésére. A fehér, kerek 0,2 mikrométer pórusátmérőjű steril levegőszűrő még csomagolatlanul lóg a fermentor oldalán. A fermentorokba a levegőadagolás mérése rotaméterrel történik 0,1-1,0 vvm (levegő térfogat/tápfogat percenként) mennyiségben. A levegőztetés a fermentáció közben felhasznált oxigén mennyiségétől függ, így pl. intenzív szaporodási időszakban - log fázis - nagyobb mennyiségben szükséges. Stacioner vagy lag fázisban jóval kevesebb, pl. 1 köbméteres fermentorba 30 köbméter óránkénti levegőadagolás is elegendő lehet ( 0,5 vvm). A kívülről behatoló szennyeződések veszélyének csökkentésére a beáramló levegő visszatartásával a fermentorokban 0,1-0,6 bar túlnyomást hoznak létre, és ez természetesen befolyásolja az oxigén és szén-dioxid oldhatóságát.

Az oxigén beoldódása az egyik legfontosabb paraméter, ezért megfelelő levegőátbuborékolatással (levegő lant) és keveréssel kell gondoskodni a teljes fermentlé minden részletének oxigénellátásáról. A keverést többféle kiképzésű keverővel (pl. turbina keverőlapátok), vagy levegőlift (air-lift) alkalmazásával oldják meg. A folyadéksugaras (jet) fermentorokban a fermentlé folyamatos keringetésével biztosítják a levegőellátást.

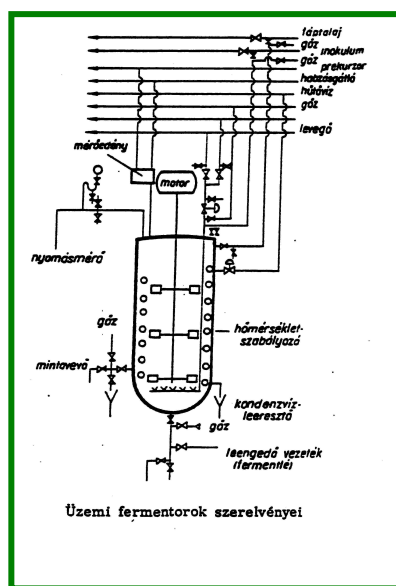
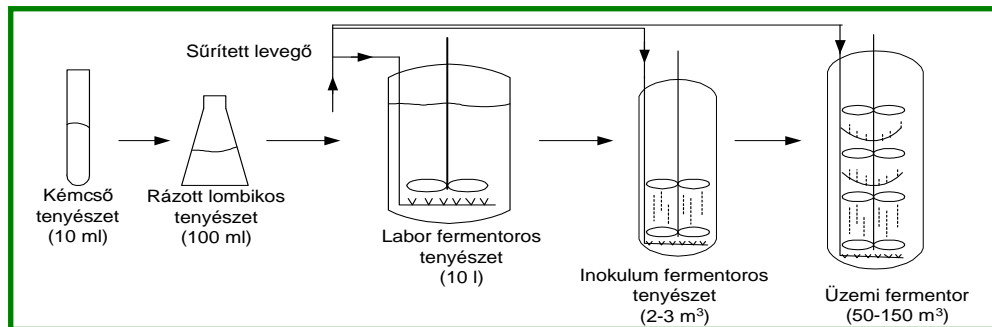


1

**14. ábra: Kisméretű (2-4 mikrométer) bacillusok.**



## Fermentációs folyamat – oltótenyészet útja:



## **5.5. Biologicals GlaxoSmithKline által alkalmazott rövid Gyártástechnológia**

Termékeik gyártásának alapja emberi kórokozó baktériumok ellenőrzött körülmények között történő tenyésztése

### Törzsek:

A baktériumok izolált, szigorúan ellenőrzött törzsének készleteit mélyfagyasztott állapotban őrizik. A gyártás eme törzs készletek apró mennyiségeiből indul.

### Fermentáció:

A baktériumokat több lépcsőben szaporítjuk – megfelelő életfeltételeket (hőmérséklet, kémhatás, oxigénszint stb.) biztosítva számukra, majd több száz liter tápfolyadékban nagy mennyiségben tenyésztjük őket – ez a folyamat az ún. fermentáció.

### Tisztítás:

A fermentációs folyamat leállítása után vagy a „táplevesben” felszaporodott baktériumokat kell elkülöníteni és fertőzőképességüket megszüntetni (inaktiválni), vagy a baktériumokat kell kiszűrni és az általuk termelt mérgeanyagokat (toxint) kell a tápfolyadékból kivonni. Ebben az esetben ezt a mérgeanyagot kell fertőzést már nem okozó toxoiddá alakítani, amely azonban még képes immunválaszt kiváltani.

### Végtermék:

A tisztított baktériumok ill. a „detoxifikált” toxoidok (az ún. antigének) végső feldolgozása steril (aszéptikus) körülmények között történik, így biztosítva azok biztonságos felhasználhatóságát.

Az antigéneket több millió adag vakcina előállítására alkalmas, nagy antigén koncentrációjú folyadék (oldat ill. szuszpenzió) formájában töltik nagy üvegekbe. Eme antigének szolgálnak a későbbi gyártási folyamatok során előállítandó vakcinák hatóanyagául. A gödöllői gyáregység ebben a formában szállítja ki termékeit Belgiumba, ahol a vakcina gyártás végső lépéseit (a vakcina összetevőinek bemérését, az adagok ampullákba töltését és a csomagolást) végzik.

## **6. Jogi megfelelések**

### **88/2004. (V. 15.) FVM rendelet az állatgyógyászati készítményekről**

Az állategészségügyről szóló 1995. évi XCI. törvény (a továbbiakban: Áeü.) 45. §-ának 4. és 11. pontjában kapott felhatalmazás alapján a következőket rendelem el:

1. § A rendelet szabályait a kereskedelmi forgalmazásra szánt állatgyógyászati készítmények forgalomba hozatalának engedélyezésére, a készítmények előállítására, forgalomba hozatalára, forgalmazására és felhasználására, valamint az élő telep-specifikus oltóanyagokra és ezek ellenőrzésére kell alkalmazni a 2. §-ban foglaltak kivételével.

2. § (1) E rendeletnek nem tárgya:

- a) a gyógyszer tartalmazó takarmányok gyártása, forgalomba hozatala és felhasználása, melyek azonban csak e rendelet alapján engedélyezett gyógyszerpremixekből készíthetők;
- b) az inaktivált telep-specifikus oltóanyagok;
- c) állatorvosi vényre egy állat(csoport) részére, egy kezelési ciklusra, gyógyszerárban készített, magisztrális készítmények;
- d) az állatorvosi vényre a hatályos Gyógyszerkönyvek vagy a FoNo, FoNoVet előírásai alapján készült, közvetlenül a felhasználó részére kiszolgált ún. officinális készítmények;
- e) a radioizotópokat tartalmazó készítmények;
- f) in vitro diagnosztikai készítmények;
- g) a takarmányok előállításáról, forgalomba hozataláról és felhasználásáról szóló külön jogszabály hatálya alá tartozó hozamfokozó és kokcidiumellenes szerek;
- h) az állatok részére szolgáló gyógyhatású készítmények, ápolószerek és segédanyagok, valamint a
- i) biocid termékek.

(2) E rendeletnek nem tárgya továbbá a kizárólag dísz- és akváriumi állatok, postagalambok és kistrágcserkészek részére szolgáló állatgyógyászati készítmények, ha azok hatóanyagai nem igényelnek állatorvosi felügyeletet, és amelyeknél biztosított, hogy azokat más állatfajok engedély nélküli kezelésére nem használják fel.

3. § 1. *Kész állatgyógyászati készítmény:* bármely, előre elkészített állatgyógyászati készítmény, amely nem felel meg a törzskönyvezett állatgyógyászati készítmény fogalmának, és amelyet további feldolgozást nem igénylő, felhasználható formában forgalmaznak.

2. *Anyag:* eredetétől függetlenül bármely anyag, amely lehet

- a) emberi (például az emberi vér és emberi vércélszövetek),
- b) állati (például a mikroorganizmusok, egész állatok, szervrészek, állati váladékok, toxinok, kivonatok, vércélszövetek),
- c) növényi (például a mikroorganizmusok, növények, növényi részek, növényi váladékok, kivonatok),
- d) kémiai (például elemek, a természetben előforduló kémiai anyagok, valamint kémiai átalakítás vagy szintézis útján előállított vegyi termékek).

3. *Gyógyszerpremix:* állatgyógyászati készítmény, amelyet gyógyszeres takarmányban történő felhasználás céljából állítanak elő.

4. *Immunológiai állatgyógyászati készítmény:* állatok aktív vagy passzív immunizálására, illetve immunállapotának megállapítására szolgáló készítmény.

5. *Homeopátiás állatgyógyászati készítmény:* olyan állatgyógyászati készítmény, amelyet homeopátiás



törzsanyagból az Európai Gyógyszerkönyvben vagy ennek hiányában az Európai Közösséghez (a továbbiakban: Közösség) tartozó tagállamokban hivatalos gyógyszerkönyvekben leírt gyártási eljárás alapján állítanak elő.

6. *Élelmezés-egészségügyi várakozási idő:* az állatgyógyászati készítmény rendeltetésszerű használata mellett az utolsó alkalmazás és a kezelt állatból származó állati eredetű élelmiszer-előállítás kezdete között eltelt idő, amely biztosítja, hogy az élelmiszer ne tartalmazzon - az állati eredetű élelmiszerekben található állatgyógyászati gyógyszerkészítményekből származó szermaradványok mennyiségét meghatározó Közösségi rendelet szerint (a továbbiakban: 2377/90/EGK rendelet) - meghatározott határértéket meghaladó maradékanyagokat.

7. *Nem várt mellékhatás:* olyan mellékhatás, amelynek jellege, mértéke vagy kimenetele nem egyezik meg a termék jellemzőinek összefoglalójában leírtakkal.

8. *Az állatgyógyászati készítmény gyógyszerbiztonsági felülvizsgálatáról készült időszakos jelentés:* a forgalomba hozatali engedély jogosultja által rendszeresen összeállított értékelés, amely a készítménynek tulajdonítható - a felhasználók által bejelentett - mellékhatásokat összegzi.

9. *Közegészségügyi, állat-egészségügyi vagy környezeti kockázat:* minden, az állatgyógyászati készítmény minőségével, ártalmatlanságával és hatékonyságával összefüggő kockázat.

10. *Vizsgálati készítmény:* forgalomba hozatali engedéllyel még nem rendelkező, fejlesztés alatt álló állatgyógyászati készítmény.

11. *Telep-specifikus oltóanyag:* kereskedelmi forgalomba nem kerülő, egy állatból vagy állatcsoportból izolált élő vagy elölt kórokozókból előállított készítmény, amely ugyanazon állat vagy állatcsoport, illetve a vele egy telepen tartott egyedek immunizálására szolgál.

12. *Gyártási engedély:* adott műszaki létesítményben és berendezéseken adott állatgyógyászati készítmények meghatározott gyógyszerformáinak előállítására jogosító engedély.

13. *Élelmiszer-termelő állat:* olyan állat, amelynek húsa vagy egyéb terméke az európai étkezési szokásokat figyelembe véve emberi fogyasztásra kerülhet.

14. *Kedvtelésből tartott állat:* olyan állat, amelynek húsa vagy egyéb terméke az európai étkezési szokások figyelembevételével nem szolgál emberi fogyasztásra.

15. *Állatgyógyászati készítmények törzkönyve:* közhiteles hatósági nyilvántartás, amely az állatgyógyászati célra forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező készítmények legfontosabb adatait tartalmazza.

16. *Minor állatfaj:* az állatgyógyászati készítmények alkalmazása szempontjából fő állatfajokként meghatározottak kivételével minden állatfaj. Gyógyszerek alkalmazása szempontjából fő állatfajnak minősül: szarvasmarha, juh, sertés, házityúk és a lazacfélék. Vakcinázás szempontjából fő állatfajnak minősül: szarvasmarha, juh, sertés, házityúk, kutya, macska és a lazacfélék.

#### *Forgalomba hozatali engedély*

4. § (1) Állatgyógyászati készítményt belföldön forgalomba hozni, forgalmazni, illetve felhasználni - takarmányba kevert formában is - csak törzkönyvezési eljárás után, forgalomba hozatali engedéllyel lehet. A gyártás megkezdéséhez is rendelkezni kell forgalomba hozatali engedéllyel.

(2) A forgalomba hozatali engedélyt az Áeü. 27. § (1) bekezdésének c) pontja alapján a földművelésügyi és vidékfejlesztési miniszter (a továbbiakban: miniszter) adja ki. Az engedélyhez szükséges az Állatgyógyászati Oltóanyag-, Gyógyszer- és Takarmány-ellenőrző Intézet (a továbbiakban: ÁOGYTI) szakvéleménye, valamint az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat Országos Tisztifőorvosi Hivatal főorvosának (a továbbiakban: országos tisztifőorvos) a Fodor József Országos Közegészségügyi Központ Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (a továbbiakban: OKK-OÉTI) szakvéleményén alapuló egyetértése.

(3) Az emberi és állati használatra szánt gyógyszerkészítmények engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó Közösségi eljárások meghatározásáról és a Gyógyszerkészítményeket Értékelő Európai Ügynökség létrehozásáról szóló Közösségi rendelet szerint (a továbbiakban: 2309/93/EGK rendelet) az Európai Bizottság ad forgalomba hozatali engedélyt.

5. § Élelmiszer-termelő állat kezelésére szolgáló állatgyógyászati készítményre csak akkor adható forgalomba hozatali engedély, ha a készítmény hatóanyaga szerepel a 2377/90/EGK rendelet I-III. mellékletében, és az állatgyógyászati készítményre az élelmezés-egészségügyi várakozási időt az állatfaj szerint megállapították.

6. § Ha az állat-egészségügyi helyzet indokolja, a miniszter törzkönyvezési eljárás nélkül meghatározott feltételekkel engedélyezheti olyan állatgyógyászati készítmény eseti forgalomba

hozatalát, amelyet a Közösségben már engedélyeztek.

7. § (1) Súlyos járványveszély esetén, ha nem áll rendelkezésre megfelelő készítmény, a miniszter törzskönyvezési eljárás nélkül, meghatározott feltételekkel engedélyezheti adott immunológiai állatgyógyászati készítmény felhasználását.

(2) A miniszter az engedély kiadását megelőzően a felhasználás részletes körülményeiről tájékoztatja az Európai Bizottságot.

8. § (1) Forgalomba hozatali engedéllyel nem rendelkező állatgyógyászati készítmény csak a 13. § (5) bekezdésének *a*) pontjában felsorolt vizsgálatok céljából, a Földművelésügyi és Vidékfejlesztési Minisztérium (a továbbiakban: minisztérium) engedélyével alkalmazható. A minisztérium az ÁOGYTI által elfogadásra javasolt kísérleti terv figyelembevételével adja ki az engedélyt.

(2) A gyakorlati kipróbálásba vont állatokból származó élelmiszer kizárólag akkor kerülhet emberi fogyasztásra, illetve használható fel, ha az 5. §-ban előírt feltételek teljesülnek. Ezen élelmiszerek forgalomba hozatalának és felhasználásának feltételeit (élelmezés-egészségügyi várakozási idő) a minisztérium az OKK-OÉTI szakvéleménye alapján az (1) bekezdés szerinti engedélyében határozza meg.

(3) A vizsgálati készítmények laboratóriumon kívüli gyakorlati kipróbálása részletes követelményeit az *1. számú melléklet* tartalmazza.

9. § (1) Ha valamely bántalom kezelésére nem áll rendelkezésre törzskönyvezett állatgyógyászati készítmény, állatvédelmi szempontból az állatorvos vagy annak közvetlen személyes felelőssége alá tartozó személy egy állat vagy egy tartási helyen lévő kisszámú állat esetében (beleértve a kedvtelésből tartott állatot is) kivételesen alkalmazhat:

*a*) e rendelet vagy a 2309/93/EGK rendelet szerint más állatfajra vagy ugyanazon állatfajra, de más bántalom kezelésére engedélyezett állatgyógyászati készítményt, vagy ezek hiányában

*b*) az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek törzskönyvezéséről és a forgalomba hozataluk engedélyezéséről szóló EüM rendelet vagy a 2309/93/EGK rendelet alapján engedélyezett gyógyszerkészítményt, vagy ezek hiányában

*c*) FoNo, FoNoVet, illetve a hatályos Gyógyszerkönyvek előírásainak szabályainak megfelelően előállított ún. officinális készítményt.

(2) Az (1) bekezdés szerinti rendelkezés létszámtól függetlenül alkalmazható a nem élelmiszer-termelő minor- és egzotikus állatfajokra.

10. § (1) Élelmiszer-termelő állatok kezelésére a 9. § rendelkezései azzal a feltétellel alkalmazhatók, ha a készítmény csak olyan anyagokat tartalmaz, amelyek élelmiszer-termelő állatok kezelésére hazai forgalomba hozatalra engedélyezett készítményekben előfordulnak.

(2) Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt a kezelő állatorvos állapítja meg, ha a készítménynek van az adott állatfajra megállapított élelmezés-egészségügyi várakozási ideje, de más bántalom kezelésére is azt alkalmazza, vagy a készítménynek nincs az adott állatfajra megállapított élelmezés-egészségügyi várakozási ideje. A megállapított várakozási időt a vényen fel kell tüntetni.

(3) Az élelmezés-egészségügyi várakozási idő nem lehet kevesebb, mint tojásnál 7 nap, tejnél 7 nap, baromfi és emlős állatok ehető szövetei esetében 28 nap, halhúsnál 500 le bomlási nap.

(4) Homeopátiás állatgyógyászati készítmények esetében, amelyekben a hatóanyag(ok) aránya legfeljebb egy milliomod rész, az élelmezés-egészségügyi várakozási időt nulla napnak kell tekinteni.

11. § Ha a magán-állatorvosi tevékenységet végző állatorvos a 9-10. §-ok előírásait alkalmazza, köteles külön nyilvántartást vezetni az állatok vizsgálatának időpontjáról, a tulajdonos adatairól, a kezelt állatok számáról, a diagnózisról, az alkalmazott készítményekről és adagolásukról, a kezelés időtartamáról és az előírt élelmezés-egészségügyi várakozási időről. Ezt a nyilvántartást legalább három évig meg kell őrizni, és az illetékes megyei (fővárosi) állat-egészségügyi és élelmiszer-ellenőrző állomás (a továbbiakban: Állomás) által végzett ellenőrzésnél a rendelkezésére bocsátani.

12. § (1) Állatgyógyászati készítmény forgalomba hozatali engedélye iránti kérelmet hazai vagy kölcsönös elismerésen alapuló törzskönyvezés esetében a miniszternek címezve, az ÁOGYTI-nek kell benyújtani, az intézetnél rendszeresített formanyomtatvány felhasználásával, két példányban.

(2) Közösségi törzskönyvezési eljárás kezdeményezése esetén a 2309/93/EGK rendeletben foglaltak az irányadók.

(3) Forgalomba hozatali engedélyt a Közösség valamely tagállamában bejegyzett kérelmező kaphat.

13. § (1) A kérelemhez az alábbiakat kell csatolni:

*a*) a készítmény forgalomba hozataláért felelős személy vagy gazdálkodó szervezet neve és bejegyzett

állandó címe, és ha ettől eltér, a gyártó vagy gyártók neve és állandó címe, valamint a gyártás telephelyei;

b) az állatgyógyászati készítmény neve, amely lehet védjegyzett név; a hatóanyag nemzetközi szabadneve (International Non-proprietary Name - továbbiakban: INN) védjeggyel vagy a gyártó nevével kiegészítve; a hatóanyag tudományos neve védjeggyel vagy a gyártó nevével; a hatóanyag kémiai képlete védjeggyel vagy a gyártó nevével kiegészítve;

c) az állatgyógyászati készítmény valamennyi összetevőjének minőségi és mennyiségi adatai, a szokásos nevezéktan alkalmazásával, a tapasztalati képletek nélkül, és az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által ajánlott nemzetközi szabad név megadásával (INN), ha van ilyen név. Az állatgyógyászati készítmények csak a külön jogszabályban felsorolt színezékeket tartalmazhatnak.

(2) A kérelemhez továbbá csatolni kell

a) a gyártási eljárás leírását;

b) a terápiás javallatok, ellenjavallatok és mellékhatások megnevezését;

c) az állatgyógyászati készítmény különböző állatfajokra javasolt adagolását, a gyógyszerformát, az alkalmazás módját, valamint javasolt eltarthatósági időt;

d) szükség esetén az állatgyógyászati készítmény tárolására, az állatokon történő alkalmazására, vagy a hulladék ártalmatlanítására alkalmazandó előírásokat és biztonsági intézkedéseket mindazon kockázat feltüntetésével, amely a készítmény a környezet, az ember, az állatok és a növények egészségére veszélyt jelenthet.

(3) Az élelmezés-egészségügyi várakozási időt a 3. § 6. pontja szerint kell meghatározni. Szükség esetén meg kell jelölni azt az élelmiszerben elfogadható maradékanyag-határérték szintet, amely még nem jelent veszélyt a

fogyasztóra. Ezt a kérelmezőnek igazolnia kell, továbbá meg kell jelölnie azokat a gyakorlati vizsgálati módszereket, amelyekkel a maradékanyagok kimutathatók.

(4) A gyártó által alkalmazott minőség-ellenőrzési módszereket le kell írni (az összetevők és a késztermék minőségi és mennyiségi elemzése alapján, speciális vizsgálatok, például sterilitási vizsgálat, pirogén anyagok és nehézfémek kimutatására vonatkozó vizsgálat, stabilitási vizsgálat, biológiai és toxikológiai vizsgálat, köztitermékek vizsgálata).

(5) A kérelemben meg kell jelölni, illetve ahhoz mellékelni kell

a) a fiziko-kémiai, biológiai vagy mikrobiológiai vizsgálatok, toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok, valamint a gyakorlati kipróbálás eredményeit,

b) a készítmény jellemzőinek összefoglalóját (Summary of Product Characteristics, SPC) a 18. § szerint,

c) az állatgyógyászati készítmény törzskönyvi mintáját három egymást követő gyártási tételből, a minőségi bizonylattal együtt, és a készítmény minden egyes megjelenési formájának legalább egy csomagolási mintáját a használati utasítással együtt,

d) igazolást arról, hogy a gyártó a saját országában kiadott engedéllyel rendelkezik az állatgyógyászati készítmények előállítására,

e) az adott állatgyógyászati készítménynek más tagállamban vagy harmadik országban kiadott érvényes forgalomba hozatali engedélyeinek másolatát a jóváhagyott SPC-vel és használati utasítással együtt, valamint azoknak a tagállamoknak felsorolását, amelyekben a forgalomba hozatali engedély iránti kérelmek elbírálás alatt állnak, ezen eljárásokban javasolt SPC és használati utasítás másolati példányaival együtt, továbbá a készítmény forgalomba hozatali engedélyének elutasításáról hozott Közösségi vagy harmadik országbeli határozatok bemutatását (indokolással együtt).

(6) Ha az (1)-(5) bekezdések szerint bejelentett adatokban változás áll be, azt haladéktalanul be kell jelenteni az ÁOGYTI-nek.

14. § Ha a gyógyszerkészítmény olyan új hatóanyagot tartalmaz, amely nem szerepel a 2377/90/EGK rendelet I-III. mellékletében, akkor a dokumentumot, illetve annak másolatát az V. mellékletének megfelelően kell a Bizottsághoz benyújtani.

15. § A kérelmezőnek nyilatkozni kell arról, hogy a készítmény előállítása során betartotta-e az Európai Bizottságnak a fertőző szivacsos agyvelőbántalom (Transmissible Spongiform Encephalopathia - TSE) kockázatának csökkentésére kiadott útmutatójában foglaltakat, úgyszintén nyilatkozni arról, hogy nincs tudomása a forgalomba hozatali engedély megadását akadályozó tényről, adatról.

16. § (1) A 13-14. §-ok szerinti részletes követelményeket nem immunológiai készítmények -

gyógyszerek - esetében a 2. számú melléklet, az immunológiai készítmények esetében pedig a 3. számú melléklet tartalmazza.

(2) A 15. § szerinti, a TSE kockázatának csökkentésére vonatkozó nyilatkozat mintáját a 4. számú melléklet tartalmazza.

17. § (1) A kérelmező nem köteles benyújtani a toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok, valamint a gyakorlati kipróbálás eredményeit a 13. § (5) bekezdése szerint, ha bizonyítani tudja, hogy a készítmény

a) alapvetően hasonló egy hazánkban már korábban törzskönyvezett, forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező állatgyógyászati készítményhez (a továbbiakban: hivatkozott készítmény), továbbá igazolja, hogy a hivatkozott készítmény forgalomba hozatali engedélyének birtokosa írásban hozzájárult a toxikológiai, farmakológiai és a klinikai adatoknak a kérelem elbírálásánál történő felhasználásához,

b) alkotórésze vagy alkotórészei a törzskönyvi dokumentációhoz csatolt részletes szakirodalmi közleményekkel bizonyíthatóan jól megalapozott gyógyászati alkalmazással rendelkeznek, elismerten hatékonyak és biztonságuk kielégítő,

c) alapvetően hasonló egy, a Közösségben már legalább hat éve - csúcstechnológiájú és Közösségi törzskönyvezési eljárásban engedélyezett készítmény esetén legalább tíz éve - engedéllyel rendelkező és Magyarországon is forgalmazott készítményhez,

d) a kérelem benyújtását megelőzően kombinációban terápiás célra még nem alkalmazott, azonban ismert összetevőket tartalmazó új állatgyógyászati készítmények esetében az adott kombinációra vonatkozó toxikológiai és farmakológiai vizsgálatok és a gyakorlati kipróbálás eredményeit kell bemutatni, de nincs szükség az egyes összetevőkre vonatkozó dokumentáció bemutatására.

(2) Az (1) bekezdés b) pontjának esetében a szakirodalmi adatokra való hivatkozásnál is a 2. számú mellékletben foglaltakat kell alkalmazni.

18. § A készítmény jellemzőinek összefoglalójában (SPC-ben) az 5. számú mellékletben előírt adatokat kell feltüntetni.

19. § (1) A forgalomba hozatali engedély iránti kérelemhez csatolt dokumentációban a 13. § (3)-(4) bekezdésének és (5) bekezdésének pontja, valamint a 17. § bekezdéseiben felsorolt dokumentumokat és részletes adatokat a

hatósághoz történő benyújtást megelőzően megfelelő szakmai és tudományos képzettséggel rendelkező szakértőknek kell összeállítani, és aláírásukkal hitelesíteni.

(2) A szakértők feladata a képesítésüknek megfelelő területeken a következő:

a) a dokumentáció megfelelő fejezetének értékelése (analitika, farmakológia és rokon szakterületek vizsgálatai, gyakorlati kipróbálás) és a kapott eredmények tárgyilagos leírása mind mennyiségi, mind minőségi szempontból;

b) szakvéleményük ismertetése a termék típusától függően a 2-3. számú mellékletnek megfelelően.

(3) A szakvéleménynek ki kell terjedni:

a) analitikus szakértő esetében annak megállapítására, hogy a gyógyszerkészítmény megfelel-e a feltüntetett összetételnek, indokolva a gyártó által alkalmazott minőség-ellenőrzési módszerek alkalmasságát;

b) farmakológus és gyógyszerbiztonsági szakértő esetében az állatgyógyászati készítmény toxicitása és a megfigyelt gyógyszer-tulajdonságok összefoglalására, valamint annak megállapítására, hogy az állatgyógyászati készítmény alkalmazása és az ajánlott élelmezés-egészségügyi várakozási idő betartása után a kezelt állatokból származó élelmiszerek tartalmaznak-e olyan mértékben maradványanyagot, amelyek veszélyeztethetik a fogyasztó egészségét;

c) klinikai szakértő esetében annak megállapítására, hogy észlelték-e a készítménnyel kezelt állatokban azokat a hatásokat, amelyeket a gyártó a 13. és 17. §-ok szerint benyújtott adatokban részletezett, az állat jól tűri-e a készítményt, a javasolt adagolás feltüntetése, illetve melyek az ellenjavallatok, mellékhatások;

d) szakirodalmi hivatkozás használatának indokolására [17. § (2) bekezdése].

(4) A kérelmező által benyújtott dokumentációnak része a szakértői jelentés. A jelentéshez mellékelni kell a szakértő szakmai életrajzát.

## **7. Irodalomjegyzék, Forrás**

[1]. Tuboly Sándor, Medveczky István, Rusvai Miklós, Varga János: **Állatorvosi járványtan I.**  
Mezőgazda Kiadó Budapest

[2]. Varga János, Tuboly Sándor, Mészáros János: **A háziállatok fertőző betegségei  
(Állatorvosi járványtan II.)**  
Mezőgazda Kiadó Budapest

[3]. **Országos gyógyszerészeti intézet:** <http://www.ogyi.hu/dynamic>

[4]. Sveiczter Ákos, dr. Novák Ervin: **Járványtani mikrobiológia: a patogenitás és a rezisztencia tényezői**

[5]. **GlaxoSmithKline Biologicals** 2100 Gödöllő, Tánicsics Mihály út 82.

[6]. Ceva-phylaxia Zrt. Dr. Szabó Levente, állatorvos-orvoslátogató forrásai

[7]. [www.tankonyvtar.hu](http://www.tankonyvtar.hu)