



Kim van Dinther

Bedrijfsspecifieke vaccins zijn geïnactiveerde vaccins die worden gemaakt met micro-organismen die zijn geïsoleerd uit zieke dieren.

Symposium Bedrijfsspecifieke vaccins en diagnostiek

DierenartsenWereld 182 november 2018

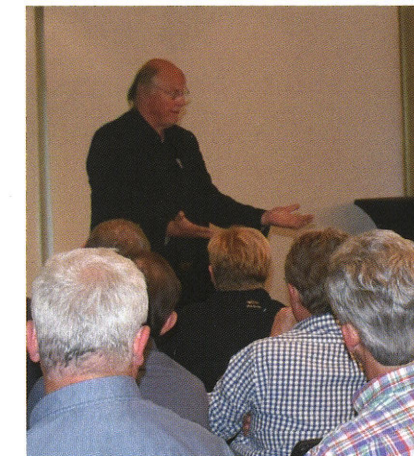
Dierenartsen uit de rundvee- en varkenssector verzamelden zich op 27 september 2018 in het Serwir in Sint-Niklaas, waar ze welkom werden geheten door Wijnand de Bruijn, directeur externe zaken van Dopharma. Wijnand heeft kort toegelicht wat de drijfveren zijn en wat Dopharma uniek maakt; een klant- en servicegerichte aanpak en het gezond houden van dieren (Healthy livestock). Bedrijfsspecifieke vaccins passen binnen deze visie omdat het een op maat gemaakte oplossing is.

Bedrijfsspecifieke vaccins zijn geïnactiveerde vaccins die worden gemaakt met micro-organismen die zijn geïsoleerd uit zieke dieren. Het vaccin wordt ingezet om de dieren op hetzelfde bedrijf te beschermen tegen ziekte. Bedrijfsspecifieke vaccins staan ook wel bekend als stalspecifieke vaccins of autovaccins.

van het antigeen. Exogene antigenen zijn antigenen die buiten de presenterende cel worden gemaakt. Deze worden opgenomen door fagosomen en gepresenteerd aan T-helper cellen die B-cellen stimuleren tot de productie van antilichamen. Endogene antigenen worden in de presenterende cel gemaakt, bijvoorbeeld bij virale infecties. Deze antigenen worden gepresenteerd aan cytotoxische T cellen die zorgen voor het doden van de geïnfecteerde (antigeen presenterende) cel. Dit is een belangrijke manier om het virus te bestrijden daar antilichamen niet in de cel binnen geraken.

Het verschil tussen endogene en exogene antigeenpresentatie is zeer relevant voor vaccinaties.

Immunologisch delen we de vaccins in twee categorieën: levend (incl. levende subunit) en geïnactiveerd (incl. vaccines met proteïnes en dode subunit vaccins).



PROF. GODDEERIS – IMMUNOLOGIE BEGRIJPEN OM INFECTIES TE BESTRIJDEN

De eerste lezing werd verzorgd door prof. Goddeeris, die de basis over immunologie opfriste. Zonder een goede immunoreactie is vaccinatie tenslotte zinloos.

Hij vertelde onder andere over de antigenen en de reactie daarop van het lichaam. De inductie van de immunrespons die optreedt is sterk afhankelijk van de presentatie

Een levend vaccin zorgt voor endogene en exogene antigenen, terwijl een geïnactiveerd vaccin alleen zorgt voor exogene antigeenpresentatie. In beide gevallen worden antilichamen geproduceerd tegen de antigenen. Een geïnactiveerd vaccin stimuleert echter alleen helper T cellen, terwijl een levend vaccin ook zorgt voor cytotoxische T cellen. Voor het ogenblik kan een geïnactiveerd vaccin enkel systemisch toegediend worden terwijl een levend vaccin zowel systemisch als mucosaal kan toegediend worden wat dan ook voor lokale mucosale afweerreacties zorgt op de intredepplaats van de pathogeen.

De hoeveelheid antigenen verschilt sterk tussen beide types vaccin; in een dood vaccin zitten veel meer antigenen. In een levend vaccin moet de stimulerende antigeendosis nog opgebouwd worden en is dus replicatie van het vaccin nodig om voldoende antigenen te produceren.

De immunreactie van het dier kan natuurlijk wel beïnvloed worden, onder andere door de keuze van het adjuvans. Een adjuvans versterkt namelijk de

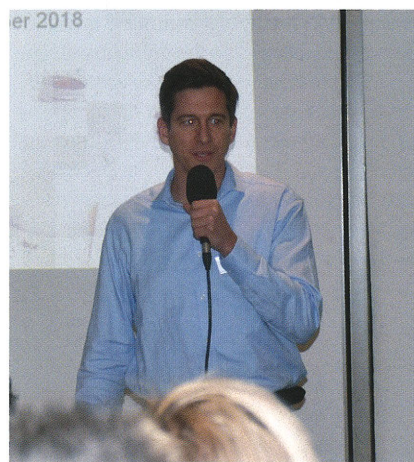
ontstekingsreactie, wat essentieel is voor een goede reactie van het immuunsysteem. De inflammatoire respons mag echter ook weer niet te sterk zijn, omdat dit zorgt voor immunopathologische effecten. Samen met de plaats van de toediening, het microbioom, het genotype en de leeftijd van de gastheer, is het adjuvans verantwoordelijk voor het type en sterkte van respons die optreedt na een vaccinatie.

Bij het vaccineren van dieren is het ook belangrijk om je goed te realiseren dat het vaccin en het vaccinatieschema goed zijn aangepast op de leeftijd van het dier. Professor Goddeeris heeft bijvoorbeeld uitgelegd waarom vaccinatie van drachtige dieren zo effectief is. Aan het einde van de dracht zal namelijk in het uier de hoeveelheid receptoren die IgG binden toenemen. Hierdoor worden deze antilichamen uit het bloed gehaald en actief in de melk (het colostrum) gebracht. Deze IgG's kunnen de eerste levensdagen van de nakomelingen via de intestinale mucosa in de circulatie komen, waar ze zorgen voor systemische immuniteit.

Later in de lactatie zullen deze receptoren in mindere mate aanwezig zijn en komt er vooral IgA in de melk, via receptortransport van IgA uit plasmacellen in de uier. Na opname blijft IgA in het darmlumen en zorgt daar voor een lokale immuniteit.

Bij jonge dieren speelt een heel ander mogelijk probleem. Daar kan een vaccinatie namelijk verstoord worden door maternale immuniteit. Als de maternale antilichamen de antigenen van het vaccin neutraliseren, zal dit interfereren met de opbouw van immuniteit. Omdat de hoeveelheid toegediende antigenen bij een levend vaccin heel laag is, kan neutralisatie hier vaccinrepletie in de gastheer blokkeren met falen van voldoende antigeenproductie. Bij een geïnactiveerd vaccin kunnen maternale antilichamen mogelijk wel een deel van de antigenen wegvangen, maar hier zullen zeker niet alle antigenen worden geneutraliseerd, tenzij de antilichaamconcentratie zeer hoog zou zijn.

DierenartsenWereld 182 november 2018



MARTIN METZNER – HERD SPECIFIC VACCINES: PRACTICAL AND SCIENTIFIC ASPECTS

Na de interessante lezing van prof. Goddeeris heeft Martin Metzner gesproken. Hij is werkzaam bij Ripac-Labor, het Duitse laboratorium dat samen met Dopharma diagnostiek uitvoert en bedrijfsspecifieke vaccins maakt. Martin heeft ons meegenomen in de ontstaanswijze van het bedrijf. De oprichtster van Ripac-Labor is gestart in 2001 omdat haar vader, een dierenarts, vraag had naar deze service. De specialisatie was *Riemerella*, *Pasteurella* en *Clostridium*. Deze drie bacteriespecies zijn ook terug te vinden in de naam Ripac-Labor. Op dit moment is het bedrijf uitgegroeid tot een bedrijf met 25 medewerkers dat op veel meer kiemen is gericht en ook in Polen actief is onder de naam RB Vac.

Martin heeft het traject van diagnostiek tot bedrijfsspecifiek vaccin besproken. Alles start met de diagnostiek op het bedrijf. Voor de diagnostiek is het in dit geval niet alleen belangrijk om vast te stellen welke bacterie verantwoordelijk is voor de problemen, maar is het ook belangrijk om deze bacterie te isoleren. En diagnostiek houdt niet op na de productie en inzet van het vaccin. Door middel van vaccinatie wordt geprobeerd de infectiedruk van een bepaalde bacterie te verminderen. Het kan echter wel voorkomen dat een andere bacterie

of ander serotype dan gaat zorgen voor problemen. Door middel van goede diagnostiek kan dit opgemerkt worden en kan het vaccin hierop aangepast worden. Het is dan ook een continu proces. Ripac-Labor kan dit goed begeleiden met de MALDI-TOF waarmee ze reeds lang ervaring hebben en waarvoor ze gebruik maken van een grote database die is aangevuld met eigen resultaten.

Enkele voorwaarden voor goede diagnostiek zijn goede en verse monsters van niet behandelde dieren. Hierbij is het natuurlijk belangrijk de juiste dieren uit het koppel te selecteren en ook de juiste organen of monsters in te sturen. De gouden regel is het selecteren van klinische representanten met typische symptomen en het verkrijgen van een reïncultuur uit de typische letsels. Het is hierbij belangrijk niet te weinig monsters te nemen; hoe meer monsters, hoe betrouwbaarder de conclusies die uit de diagnostische rapporten kunnen worden gehaald.

Iedere vaccinbatch wordt specifiek voor de veehouder gemaakt. Dit betekent dat de bacterie moet worden gekweekt op de juiste media. Wanneer er voldoende antigenen zijn, worden de bacteriën gedood. Dit gebeurt bij Ripac-Labor op een manier waarbij de structuur van de epitopen, die belangrijk zijn voor de effectiviteit, zo goed mogelijk behouden blijft. Het specifieke en unieke karakter van het vaccin betekent echter wel dat er rekening gehouden moet worden met een productieperiode van enkele weken.

DIERSOORTSPECIEKE PRESENTATIES VARKEN EN RUND

Na de twee algemene lezingen werd de groep in tweeën gesplitst. De dierenartsen die meer wilden weten over de praktische toepasbaarheid bij herkauwers kregen meer uitleg van dierenarts Chris Cornelis. In de andere groep vertelde dierenarts Bart Engelen meer over diagnostiek en bedrijfsspecifieke vaccins bij varkens.



Dierenarts Chris Cornelis



Dierenarts Bart Engelen

Over werkzaamheid van bedrijfsspecifieke vaccins bij varkens is weinig literatuur beschikbaar. De laatste 18 jaar waren er slechts 18 publicaties. We zien wel dat er een kentering gaande is waarbij er (weer) méér aandacht komt voor de bedrijfsspecifieke vaccins.

Ook voor rundvee zijn er nauwelijks wetenschappelijke publicaties. Bij deze diersoort is bovendien het gebruik in de praktijk ook nog zeer beperkt.

In beide lezingen werd benadrukt dat de toepassing van bedrijfsspecifieke vaccins

een uitzondering op de diergeneesmiddelenwetgeving is. Slechts in die gevallen wanneer er geen goede geregistreerde alternatieven zijn kan men de weg van bedrijfsspecifieke vaccins inslaan. Dit kan het geval zijn in dien er voor een indicatie geen geregistreerd vaccin beschikbaar is of als dat vaccin onvoldoende effectief is.

Voordat er gestart wordt met bedrijfsspecifieke vaccins is het belangrijk om een plan van aanpak te hebben. Als er op een bedrijf veel (management)problemen zijn is het belangrijk dit aan te pakken. Daarnaast is goede diagnostiek belangrijk; de geïsoleerde bacteriën zijn de bouwstenen van het vaccin. De productie start hier. Dit werd ook al door Martin beschreven.

Een van de voorbeelden waar dierenartsen tegenaanlopen is de diagnostiek van respiratoire infecties bij kalveren. Voor de diagnostiek van respiratoire infecties bij kalveren zijn er verschillende mogelijkheden voor het nemen van monsters: een nasopharyngeale swab, een BAL (broncho alveolaire lavage) of een trans-tracheale aspiratie. Alle methoden hebben hun voor en nadelen. Zo is de nasopharyngeale swab weinig invasief, eenvoudig, snel en goedkoop. Je bemonstert echter alleen de neus en niet de diepere luchtwegen. Een BAL is invasiever, duurt langer, en eist enige ervaring. Het is daardoor ook duurder. Je bemonstert echter wél de longen met dit onderzoek. Met de trans-tracheale aspiratie wordt de bronchiale bifurcatie bemonstert. Hoewel dit onderzoek vaak beschreven is in de literatuur, wordt het zelden in de praktijk gebruikt.

Recent is ook een Belgisch artikel gepubliceerd over dit onderwerp: L. van Driessche (2017). Hierin wordt beschreven dat je *Mannheimia* en *Histophilus* met de BAL beter kunt vinden. Dit is onderzocht in zieke dieren. Voor *Pasteurella* en *Mycoplasma* is er geen significant verschil tussen de swab en de BAL. De BAL is wel minder vaak gecontamineerd en eenvoudiger te interpreteren. Een tweede studie (van Doyle et al 2017) laat zien dat er niet zoveel verschil is tussen de swab en de BAL. Met een swab kun je dus al heel veel vinden. Dit is ook de ervaring die we bij Dopharma tot nu toe hebben; een swab is een goede voorspellende methode op groepsniveau, maar de BAL is preferentieel voor individueel onderzoek.

Naast de monsternamen is ook het transport van de monsters van belang. Bij voorkeur worden de monsters altijd gekoeld getransporteerd.

Voor Dopharma is het opvolgen van de resultaten erg belangrijk. Hierbij gaat het zowel om het moment van toedienen (veiligheid) als het effect op kliniek en

technische resultaten op langere termijn. Dopharma streeft naar een zogenaamd helikopteroverzicht: de ervaringen uit het veld worden goed gemonitord, tezamen met wetenschappelijke studies en wijzigingen in de wetgeving. In de huidige Europese wetgeving zijn er nu nog veel nationale verschillen m.b.t. de productie van bedrijfsspecifieke vaccins. In de nieuwe wetgeving zal dit waarschijnlijk eenduidiger worden.

CONCLUSIES

Bedrijfsspecifieke vaccins zijn een nuttig hulpmiddel dat ingezet kan worden op probleembedrijven waar geregistreerde vaccins geen oplossing bieden. De inzet moet echter zorgvuldig en met veel aandacht voor goede diagnostiek plaatsvinden. Dopharma kan u hierbij begeleiden. ●

UD-Vet
EXCLUSIEVE DEALER

Specialist in medische beeldvorming en turn-key praktijkinrichting

LAAGSTE PRIJS GARANTIE

Profiteer van onze VÉTÉRINEXPO DEALS 2018!

VÉTÉRINEXPO 2018
24 et 25 novembre

De enige veterinaire vakbeurs in Franstalig België - Ciney waar UD-Vet met een grootse stand aanwezig zal zijn! [Kijk op ud-vet.be](http://ud-vet.be)

Jan Van Genechten
Accountmanager
Veterinair België
0472 - 38 15 13

Sebastiaan Tavernier
Accountmanager
Veterinair België
0471 - 23 81 51

Michel Bruyère
Accountmanager
Veterinair België
0479 - 25 29 01

UD-Vet | T +31(0)30-241 42 46 | info@ud-vet.be | www.ud-vet.be