

MSD Farmářské Fórum

Laura Elvira – Španělsko

Bovilis® Cryptium® – nová unikátní vakcína na ochranu skotu proti *Cryptosporidium parvum*



11. ročník MSD
Farmářského Fóra



MSD
Animal Health

12. září 2024
EA Business
hotel Jihlava



Bovilis[®] Cryptium[®] – nová unikátní vakcína na ochranu skotu proti *Cryptosporidium parvum*

Laura ELVIRA, DVM PhD

MSD Animal Health - Technical Manager Spain

CZ-BOV-240800004





O čem budeme v této přednášce hovořit?

- Budeme hovořit o nové unikátní vakcíně proti parazitovi *Cryptosporidium parvum* - **Bovilis® Cryptium®**.
- Prozradíme, co stálo za vývojem vakcíny.
- Ukážeme vám výsledky studií provedených u masných a mléčných telat.
- Vysvětlíme si, jak vakcínu **Bovilis® Cryptium®** používat.
- Odpovíme si na některé otázky, které dostáváme v terénu.

**Vakcína proti
č kryptosporidióze ?**





23

**let trvalo najít klíč k vytvoření
účinné vakcíny.**

Bylo potřebné najít správný parazitární antigen, jež bude stimulovat tvorbu protilátek, které budou schopné patogen při terénní infekci neutralizovat a chránit zvíře proti onemocnění.

Vakcína proti parazitovi?

První studie: pokus - omyl

In vitro pokus



Bez úspěchu -
chybí inhibice

Inaktivovaný sporozoit



Bez úspěchu -
chybí inhibice

To donutilo lidi z výzkumu přemýšlet...



Jakou strategii používá parazit k úspěchu?

Kde můžeme zasáhnout, abychom omezili jeho množení?

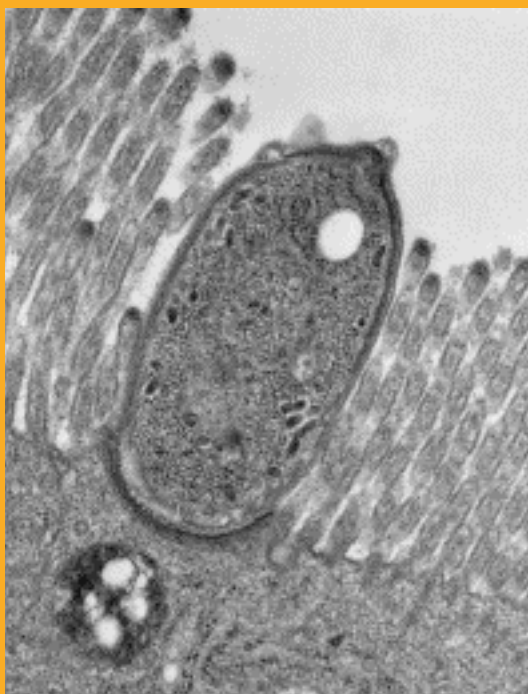
Přilnutí k buňce, invaze dovnitř buňky a vývoj uvnitř buňky

Adherence



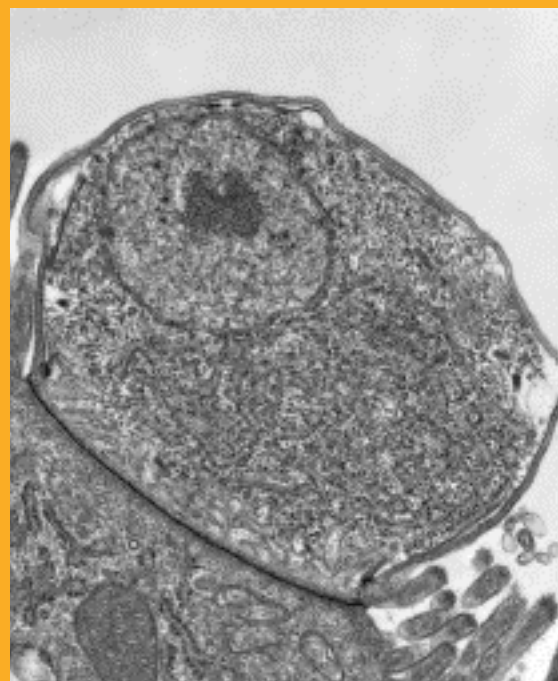
Tzipori , 1988

Invasion



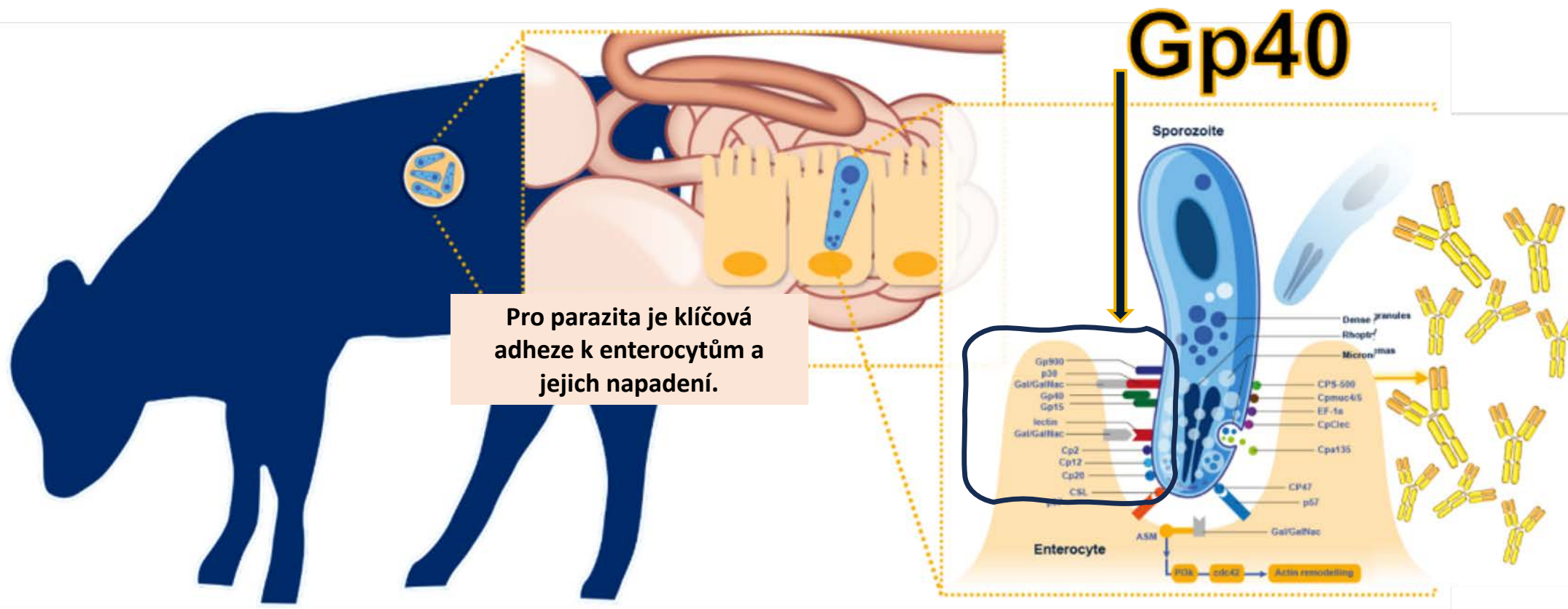
Tzipori and Ward, 2002

intracellular



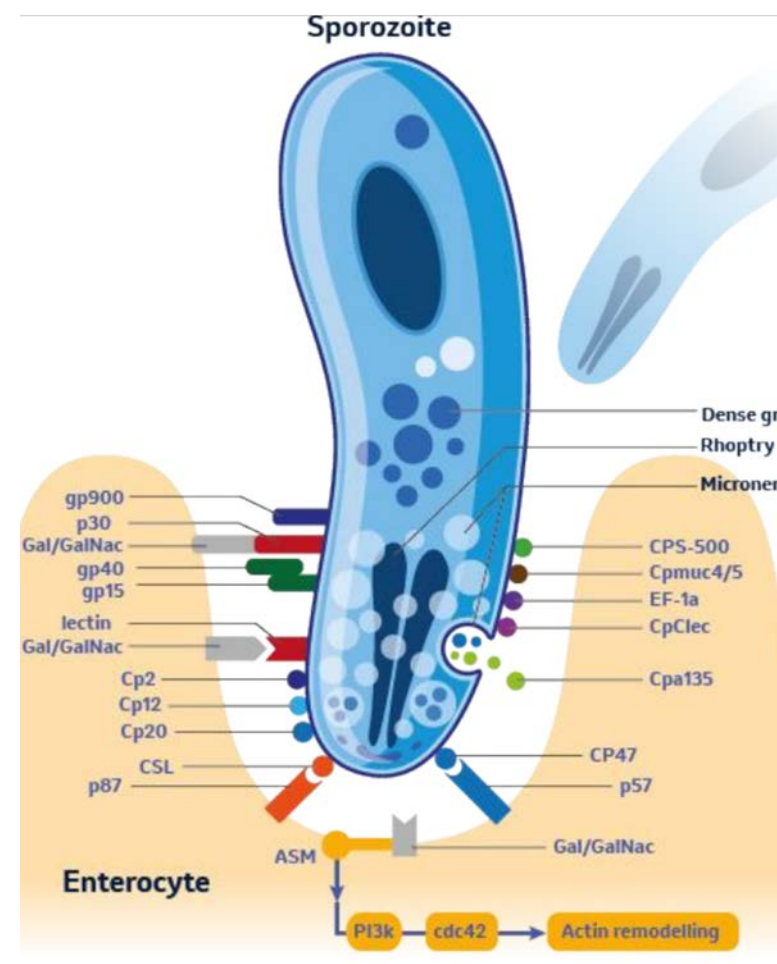
Tzipori and Ward, 2002

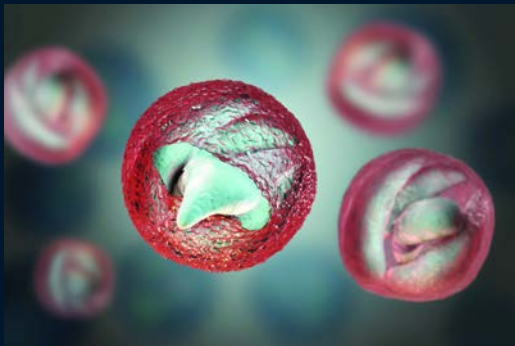
23 let k nalezení klíče



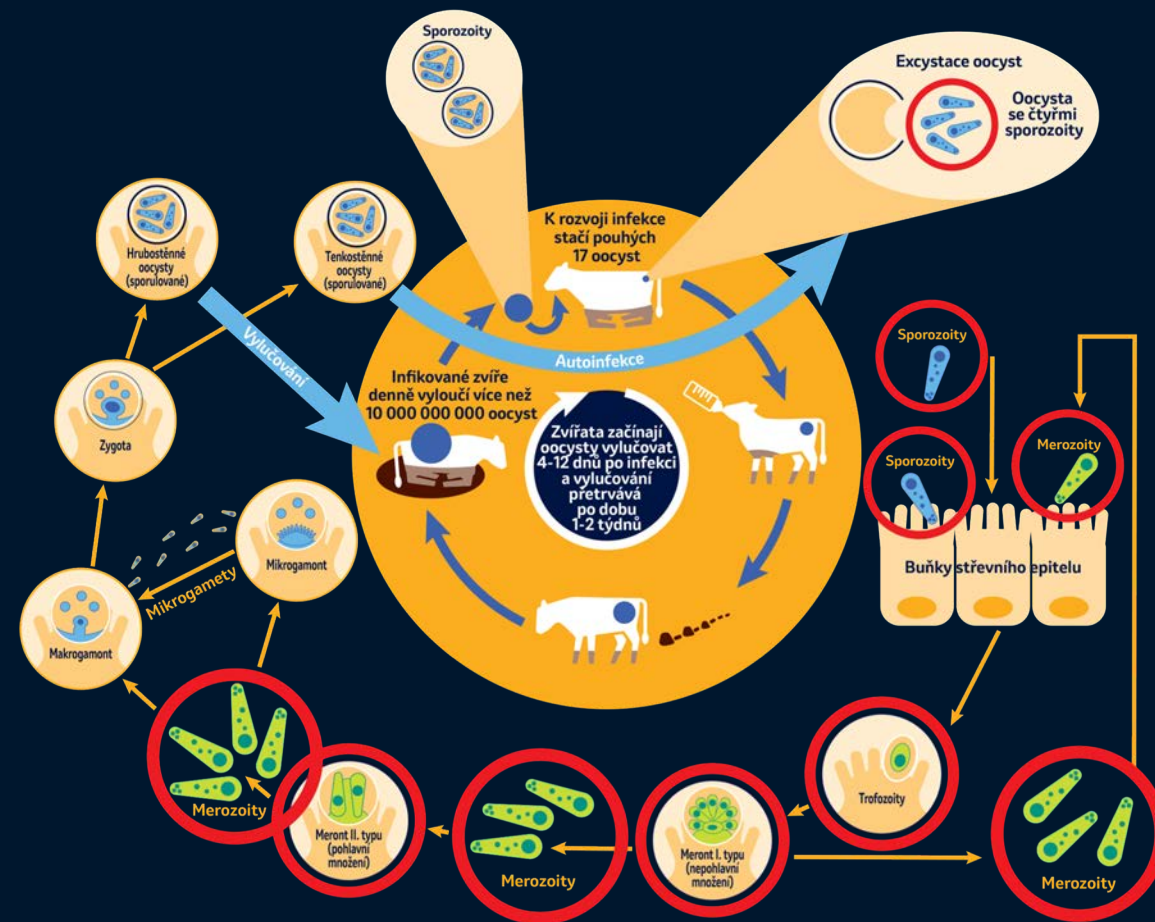
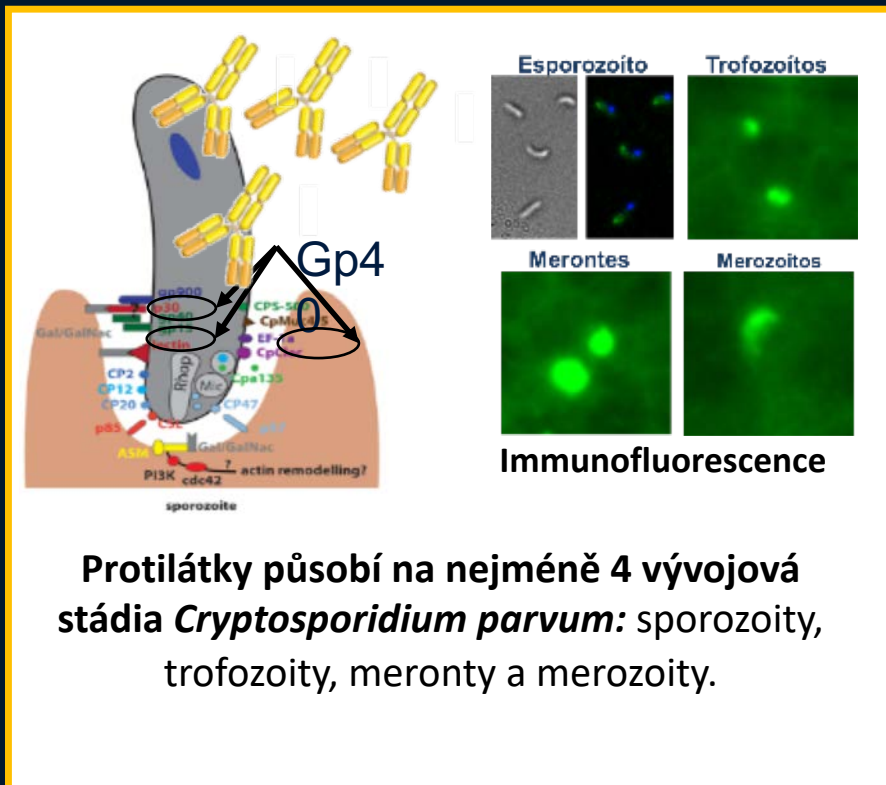
Z více než stovky zkoušených
kandidátů byly vybrány
3 antigeny lokalizované na povrchu
kryptosporidie (mimo těla parazita)

- **Gp900**
- **Muc4** (není na obrázku)
- **Gp40** (byl nakonec vybrán
pro výrobu vakcíny)





Antigen Gp40 je klíč



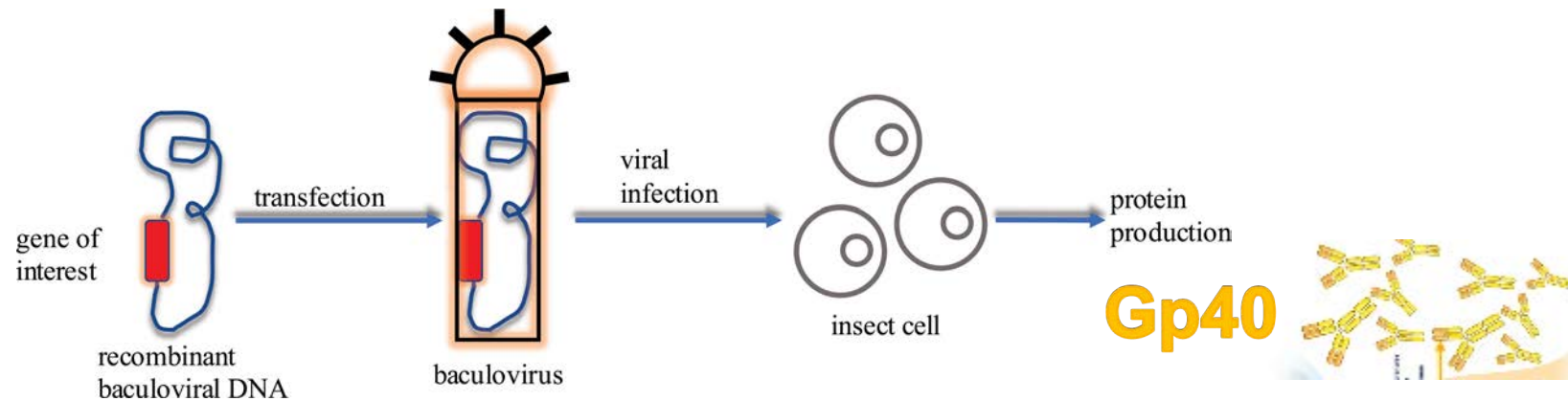


Otázka

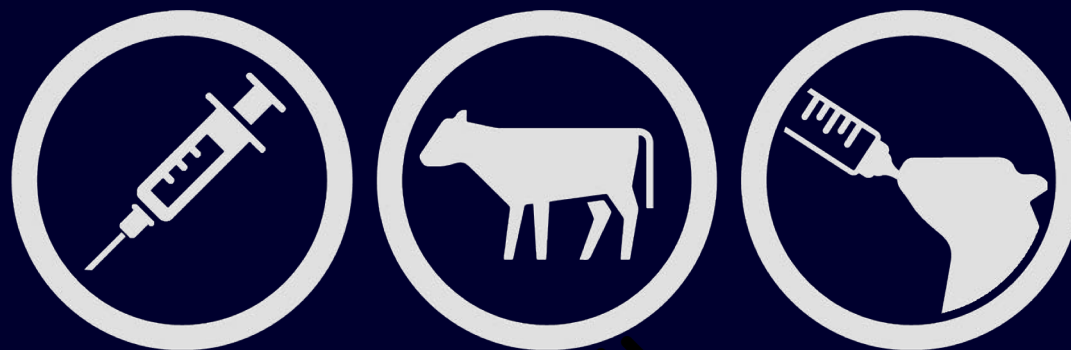
**Je ve vakcíně stejný
(terénní) kmen, jako
vylučují zvířata na
farmách?**



- Vakcína neobsahuje kmen kryptosporidií – je subjednotková (neobsahuje celý patogen).
- **Bovilis® Cryptium®** obsahuje glykoprotein (Gp40), který hraje důležitou úlohu v patogenezi kryptosporidiózy.



BOVILIS[®]
Cryptium[®]



**Inovace: První vakcína na světě účinná
proti
*Cryptosporidium parvum***

BOVILIS[®] Cryptium[®]

BOVILIS CRYPTIUM® - UNIKÁTNÍ VAKCÍNA NA OCHRANU SKOTU PROTI PARAZITOVÍ *CRYPTOSPORIDIUM PARVUM*



Vakcína **Bovilis®**
Cryptium® je
určena k vakcinaci
březích jalovic
a krav za účelem
vytvoření pasivní
imunity telat **proti**
Cryptosporidium
parvum
prostřednictvím
mateřských
protilátek přijatých
v mlezivu.



Bude Bovilis® Cryptium® fungovat stejně jako Bovilis® Rotavec® Corona?



Zvýšení hladiny
specifických
protilátek v séru



Zvýšení hladiny specifických
protilátek v mlezivu

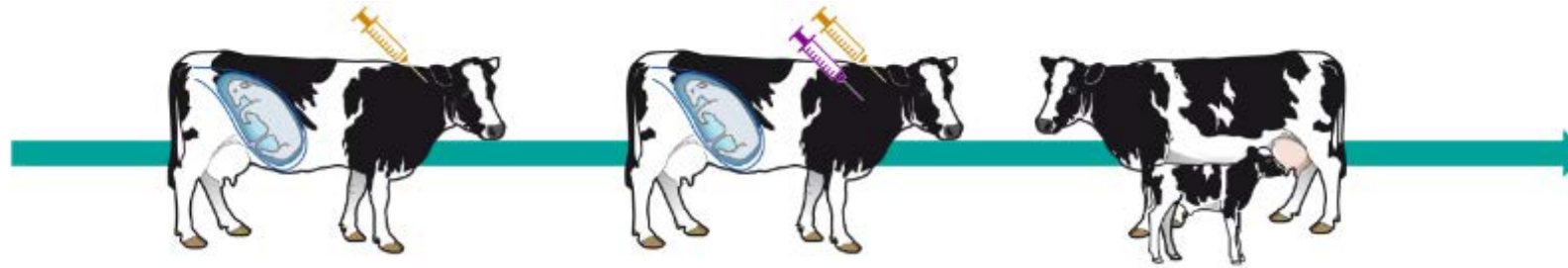


Absorpce
mleziva a
ochrana telete



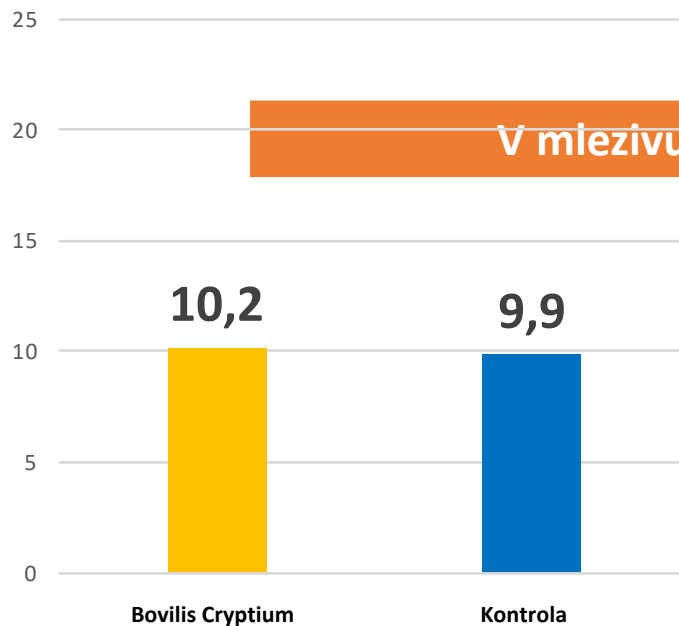
Příjem mleziva
teletem (4 hlavní
principy)

Ano - protilátky vytvořené po vakcinaci vakcínou Bovilis® Cryptium® přechází do mlezuva.

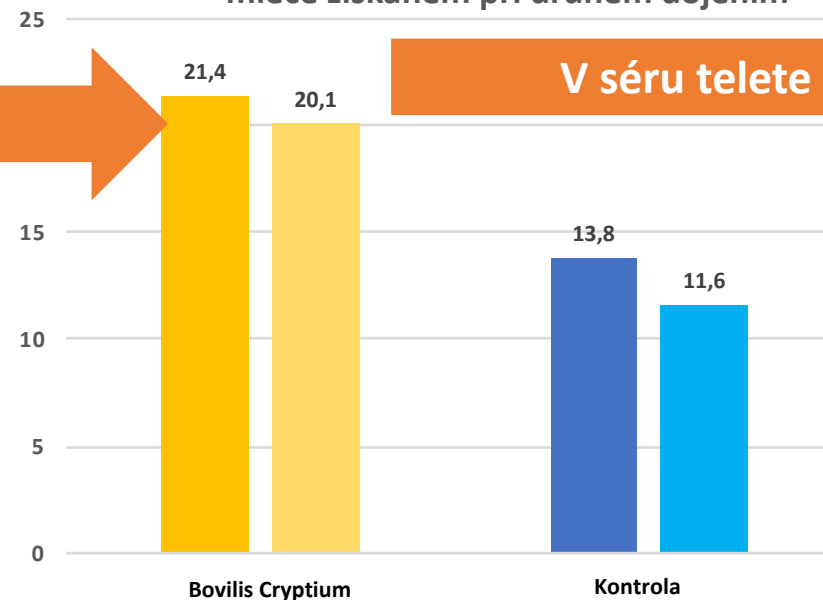


Bovilis® Cryptium® významně zvýší hladiny protilátek proti Gp40

Vakcinované

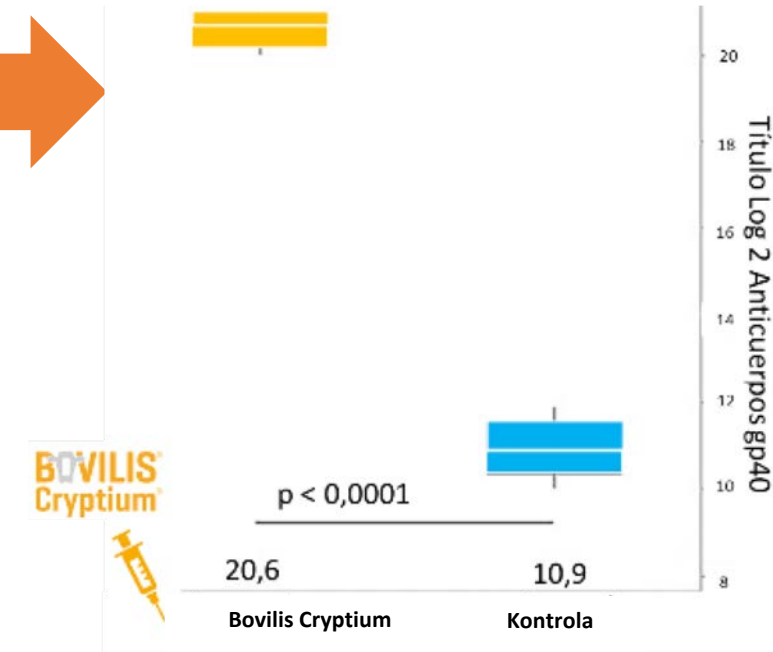


Gp40 protilátky v mlezu a přechodovém mlece získaném při druhém dojení



V séru telete

Sérum telete

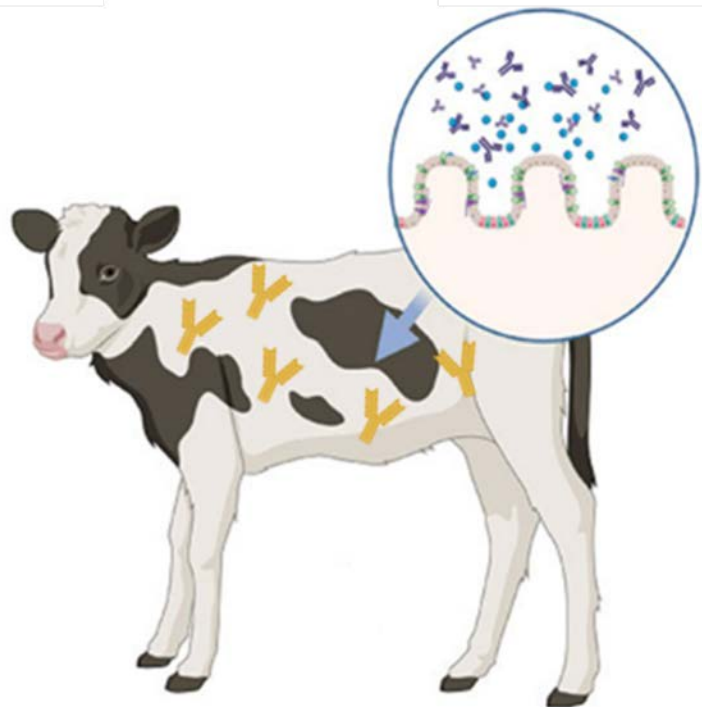




Otázka

**Jaký typ imunity
vakcinace navodí?** Jedná
se výhradně o lokální
imunitu?





Velmi důležitá je lokální imunita
ve střevě – **IgA protilátky**.

IgG protilátky z mleziva
přecházejí do těla telete, a
chrání ho systémově.



A tyto Gp40 protilátky... ochrání tele????



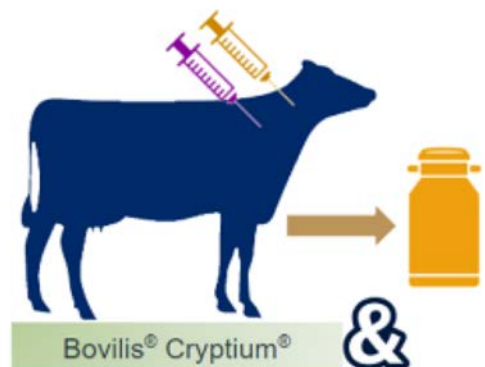
Studie účinnosti provedená mléčných telat

BOVILIS[®]
Cryptium[®]



Studie účinnosti u mléčných telat

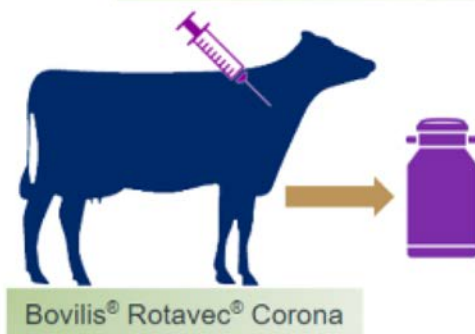
BOVILIS[®]
Cryptium[®]



Bovilis[®] Cryptium[®]



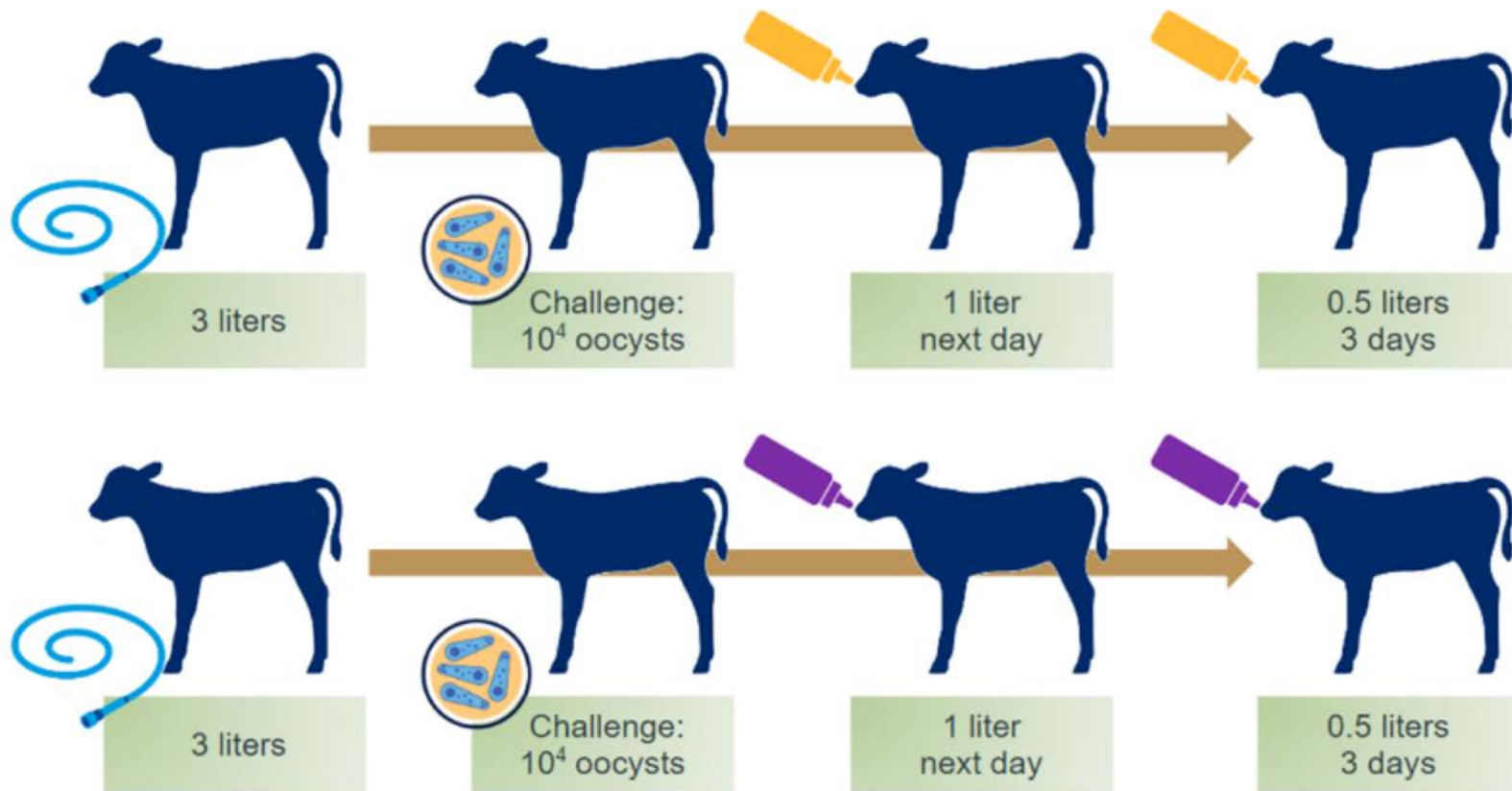
Bovilis[®] Rotavec[®] Corona



Bovilis[®] Rotavec[®] Corona

Bovilis[®] Cryptium[®] Gp40 protilátky

Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?



BOVILIS[®] Cryptium[®]

Timmermans et al (2024) The first commercially approved efficacious cryptosporidium vaccine protecting New-Born calves from severe diarrhea Vet Vacc 3:100054

Bovilis® Cryptium® - účinnost vakcinace u mléčných telat

System hodnocení/ skórování

Skóre	Celkový dojem/ stav	Chuť k jídlu a pití	Napětí kůže (zkouška)	Dehydratace	Vzhled	Konzistence výkalů (průjem)
0	Dobrá	Normální	Normální	Oči normální, kůže elastická, srst hladká	Čistý zadek, ocas i končetiny	Pevné
1	Mírné změny	Snížená	0-1 sekunda	Mírně zapadlé oči, matná srst	Zadek, ocas a končetiny špinavé s přilepenými kousky výkalů či suchého fekálního materiálu	Kašovitě
2	Středně závažné změny	Špatná	1-4 sekundy	Oči hluboko, matná srst bez lesku	Zadek, ocas a končetiny velmi špinavé, né mokrý, osychající	Vodnaté
3	Vážně narušený	Žádná	>4 sekundy	Oči velmi hluboko, matná srst bez lesku	Zadek, ocas a končetiny špinavé a mokré kvůli vodnatému průjmu	Silně vodnaté



0. Pevné



1. Kašovitě



2. Vodnaté



3. Silně vodnaté

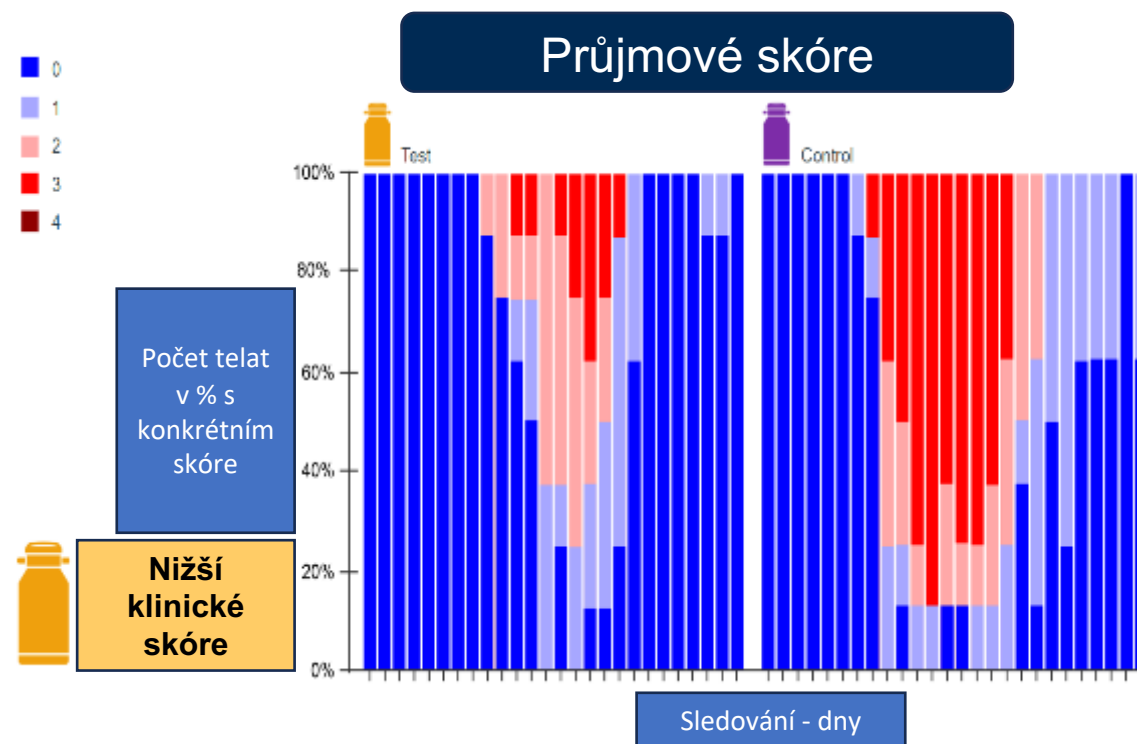
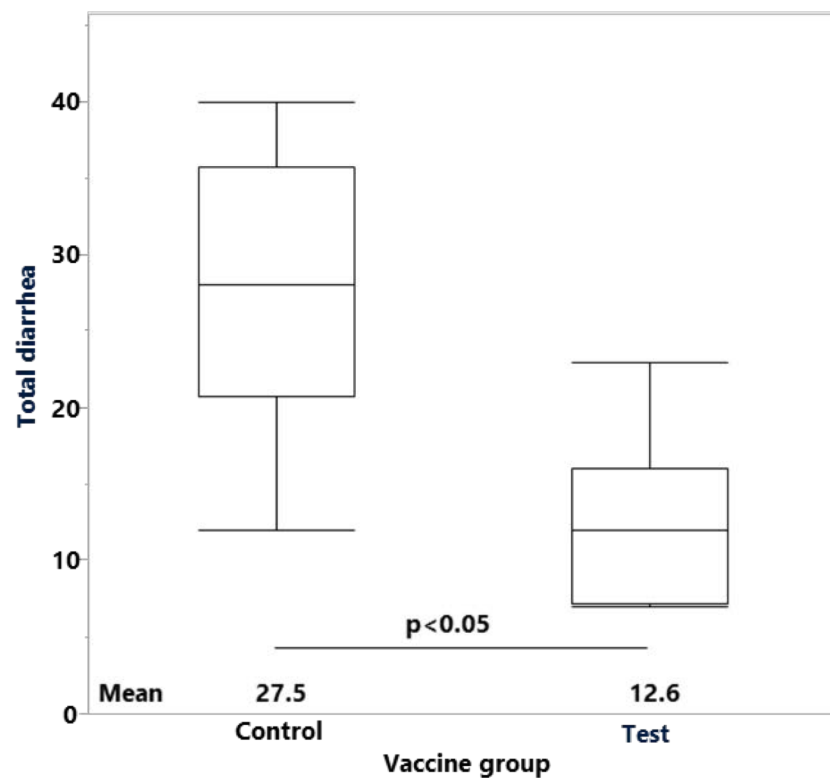
Studie účinnosti u mléčných telat

BOVILIS[®]
Cryptium[®]



Bovilis[®] Cryptium[®] Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?

➤ Významně nižší skóre při hodnocení průjemového onemocnění u telat od vakcinovaných matek



BOVILIS[®]
Cryptium[®]

Timmermans et al (2024) The first commercially approved efficacious cryptosporidium vaccine protecting New-Born calves from severe diarrhea Vet Vacc 3:100054

MSD
Animal Health

Studie účinnosti u mléčných telat

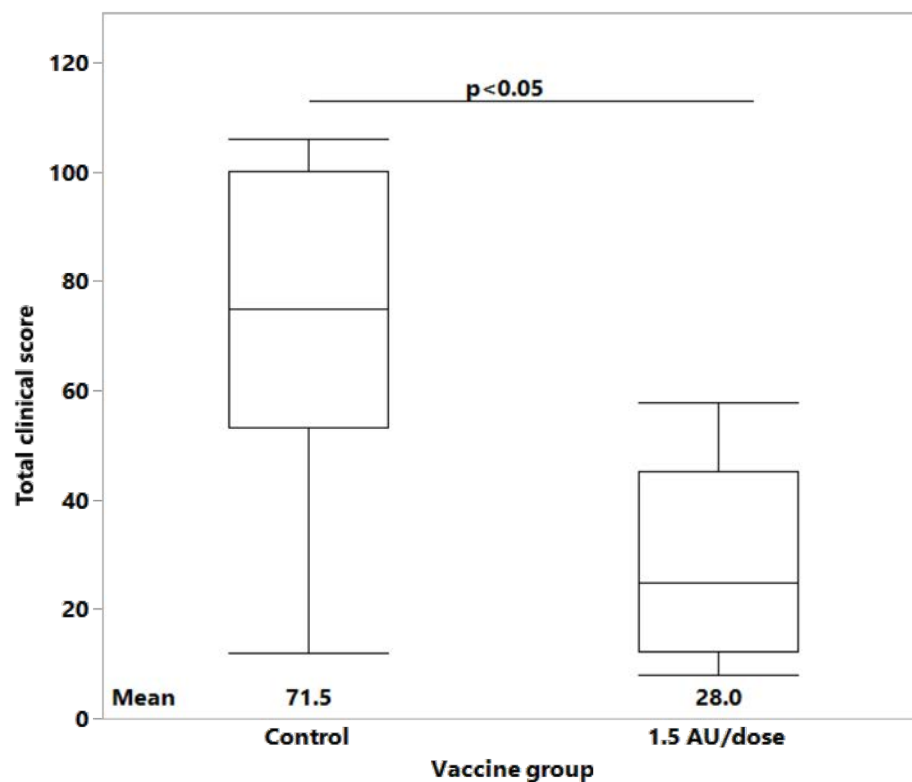
BOVILIS[®]
Cryptium[®]



Bovilis[®] Cryptium[®] Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?

**Vakcinovaná
skupina**

- Významně nižší skóre průměrného onemocnění
- Kratší trvání nemoci (2.1 versus 4.3 d)

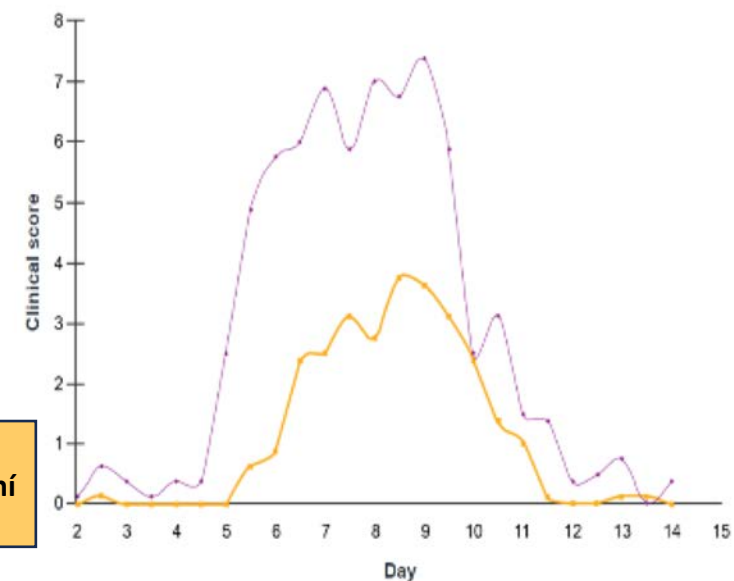


Test
Kontrola

Klinické příznaky - skóre



Nižší klinické skóre
průměru a kratší trvání
onemocnění



BOVILIS[®]
Cryptium[®]

Timmermans et al (2024) The first commercially approved efficacious cryptosporidium vaccine protecting New-Born calves from severe diarrhea Vet Vacc 3:100054

MSD
Animal Health

Studie účinnosti u mléčných telat



Mortalita u telat

Vakcinovaná
telata

➤ Neuhynulo žádné tele

Studie	Vakcinovaná skupina vakcínou Bovilis® Cryptium®	Kontrolní skupina	P hodnota
Mléčná telata	0%	25%	0.4667

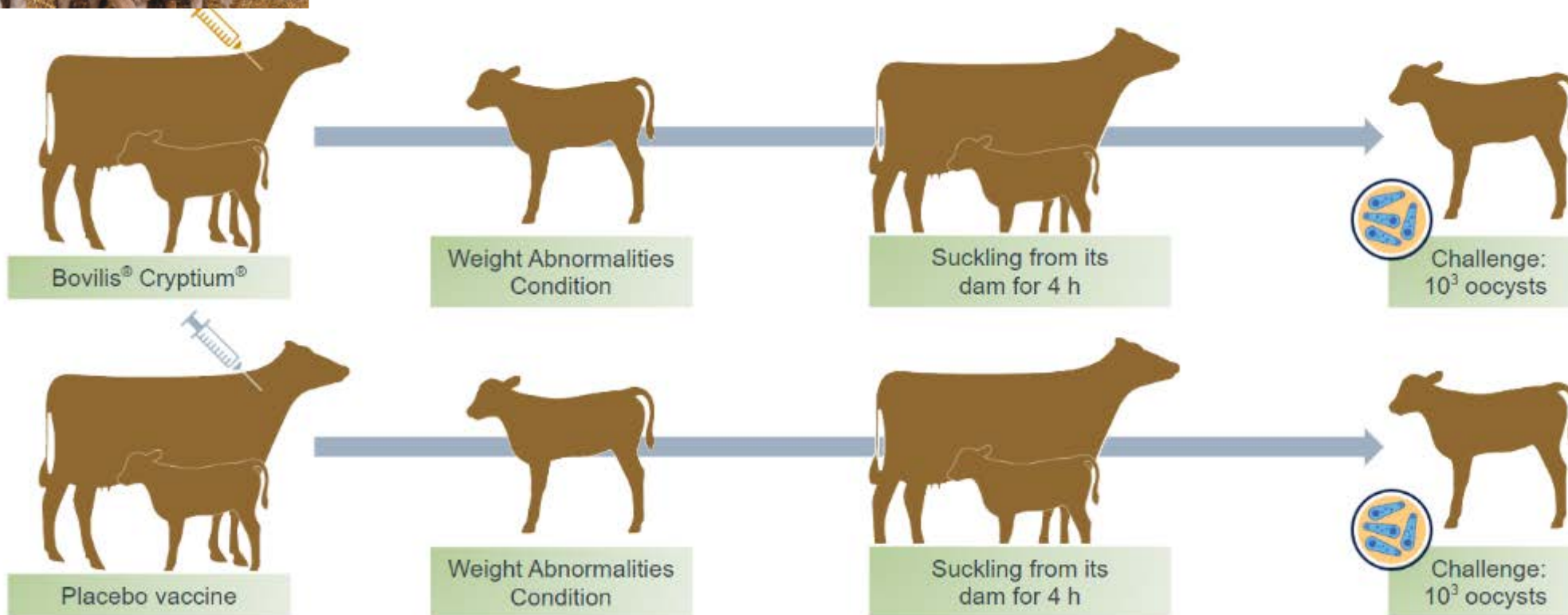


Studie účinnosti provedená u telat masného skotu

BOVILIS[®]
Cryptium[®]

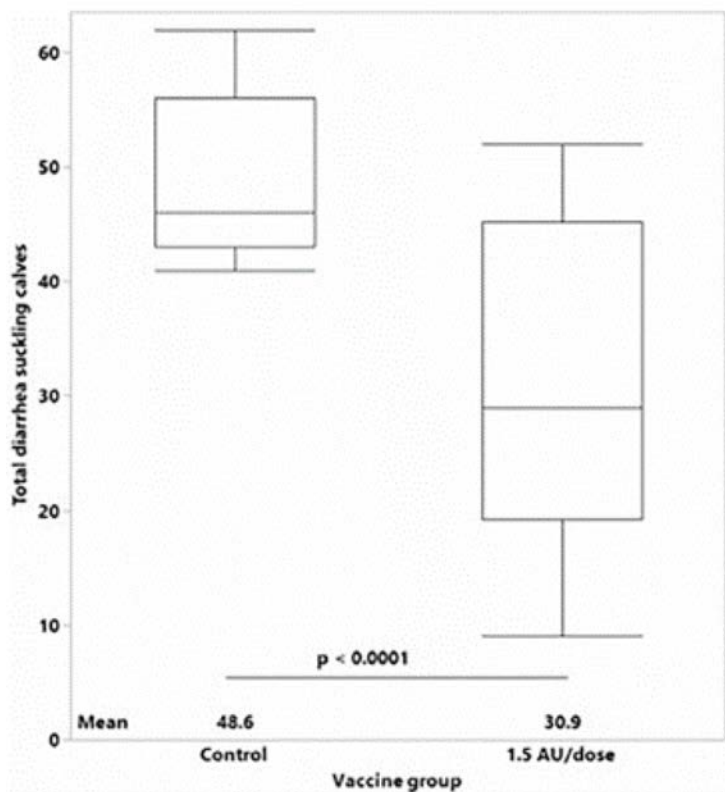


Bovilis® Cryptium® Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?



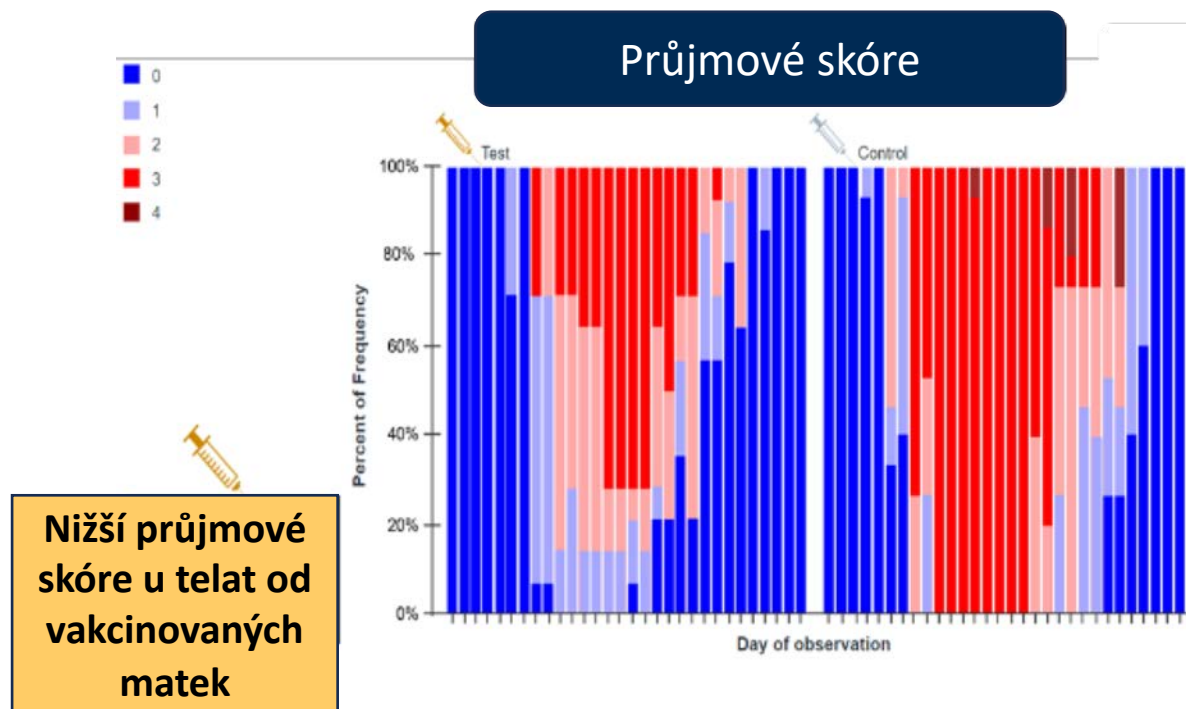
Studie účinnosti u masných telat

BOVILIS[®]
Cryptium[®]



Bovilis[®] Cryptium[®] Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?

➤ Významně nižší průměrové skóre u telat od vakcinovaných matek



BOVILIS[®] Cryptium[®]

Timmermans et al (2024) The first commercially approved efficacious cryptosporidium vaccine protecting New-Born calves from severe diarrhea Vet Vacc 3:100054

MSD
Animal Health

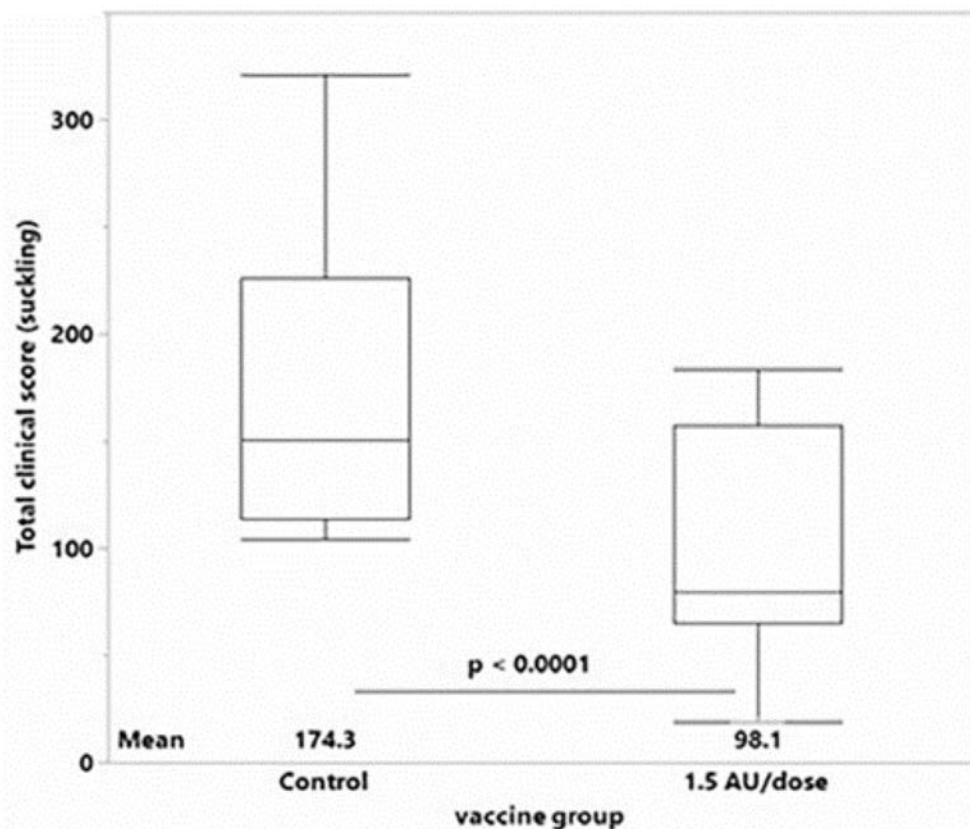
Studie účinnosti u masných telat

BOVILIS[®]
Cryptium[®]

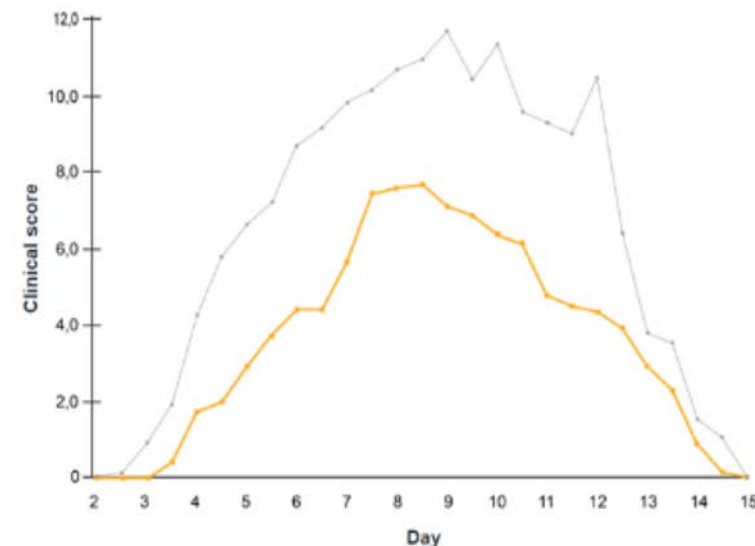


Bovilis[®] Cryptium[®] Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum* ?

- Vakcinovaná skupina**
- Významně nižší klinické skóre
 - Kratší trvání onemocnění (5.4 vs 8.7d)



Klinické příznaky - skóre



Nižší skóre a
trvání
onemocnění

BOVILIS[®]
Cryptium[®]

Timmermans et al (2024) The first commercially approved efficacious cryptosporidium vaccine protecting New-Born calves from severe diarrhea Vet Vacc 3:100054

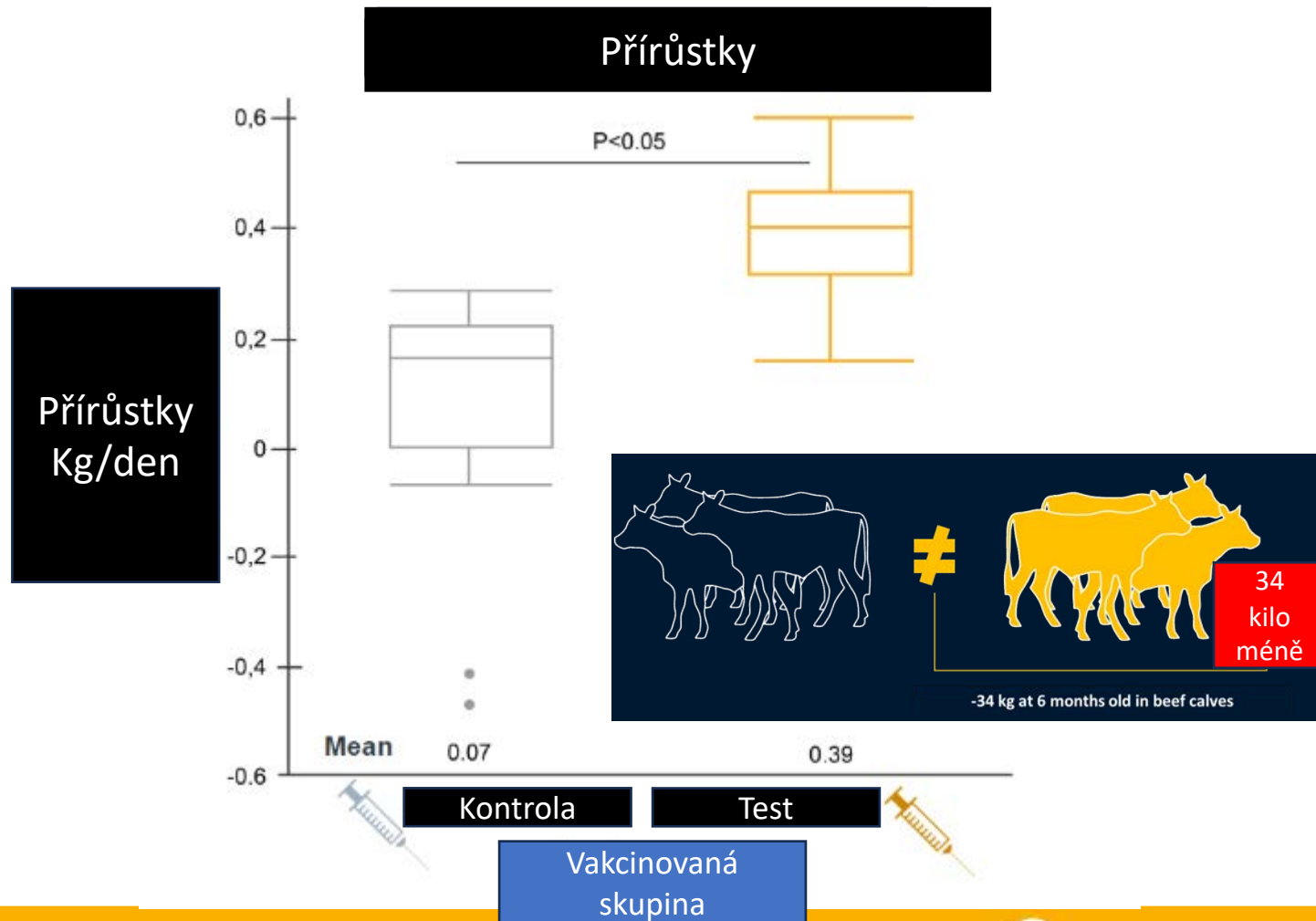
MSD
Animal Health



➤ Průměrný denní přírůstek (ADG) ve věku 15 dní - velmi významný rozdíl ($p < 0.0001$)

Telata od matek vakcinovaných vakcínou Bovilis® Cryptium® přibrala v průměru o 320 gramů za den více.

Bovilis® Cryptium® Gp40 protilátky Ochrání tele proti *Cryptosporidium parvum*?





Mortalita u telat

**Vakcinovaná
skupina**

➤ **Neuhynulo žádné tele**

Studie	Telata od matek vakcinovaných vakcínou Bovilis [®] Cryptium [®]	Telata od nevakcinovaných matek	P - hodnota
Masná telata	0%	27%	0.09

Studie účinnosti: MORTALITA

- V rámci studie neuhynulo ani jedno tele (masné i mléčné) narozené od vakcinovaných matek.
- Posouzením obou studií byly zjištěny významné rozdíly u telat narozených od vakcinovaných a nevakcinovaných matek.

Studie	Počet telat (od vakcinovaných matek/ od nevakcinovaných matek)	Mortalita u telat od nevakcinovaných matek	Přesná p-hodnota
Mléčný chov	8/8	2 (25%)	0.4667
Masný skot	14/15	4 (27%)	0.0996
Celkem	22/23	6 (26%)	0.0232



BOVILIS[®]
Cryptium[®]



**NEMOŽNÉ SE
STÁVÁ SKUTEČNOSTÍ**

Bovilis[®] Cryptium[®] (2 ml/dávka) obsahuje

▶ Montanide ISA70VG	:	1140 - 1260 mg
▶ Hydroxid hlinitý	:	2.45 - 3.32 mg
▶ Cryptosporidium parvum gp40	:	Nejméně 1.0 U
▶ Thiomersal	:	0.032 - 0.069 mg
▶ HEPES		
▶ Voda pro injekci		
▶ Chlorid sodný		

emulze

Našedlá





Bovilis® Cryptium®

- Dostupné v balení 5 nebo 20 dávek.
- Doba použitelnosti až **28 dnů** po prvním otevření vnitřního obalu.

A black and white cow with a yellow collar and a small calf in a grassy field. The cow is looking down at the calf, which is standing next to it. The background is a blurred green field.

**Jak se používá vakcína
Bovilis[®] Cryptium[®]?**

Základní informace o vakcíně:

- **Pro vakcinaci gravidních krav a jalovic** k zajištění pasivní imunity u telat.
- **S.C.** podkožní aplikace do strany krku
- Dávka - **2 ml**
- **Primovakcinace** – 2 dávky v rozmezí 4-5 týdnů, v období 12-3 týdny před otelením (v posledním trimestru gravidity)
- **Následné březosti (revakcinace)** – 1 dávka, v období 12-3 týdny před otelením (v posledním trimestru před otelením)
- **Pasivní imunita** – prokázána do 2 týdnů věku





Otázka

**Vídím, že poprvé je
potřebné vakcinovat
matky dvakrát.**

Co se stane, pokud
použiju jen jednu dávku
vakcíny (např. když jsou
matky na pastvě)? Jaká
bude úroveň chráněnosti
telat?



- Vaše telata nebudou dostatečně chráněná.
- Aplikovat jen 1 dávku vakcíny počas primovakcinace není dostačující. Očekávané titry protilátek budou příliš nízké na to, aby byly schopné tele chránit.
- Jen po aplikaci 2 dávek vakcíny počas primovakcinace budou dosaženy požadované titry ochranných protilátek.

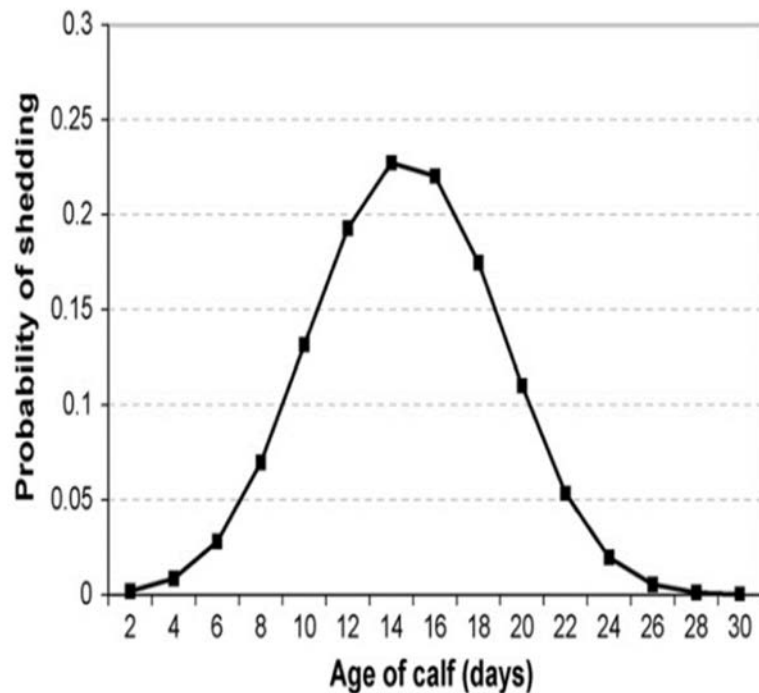


Otázka

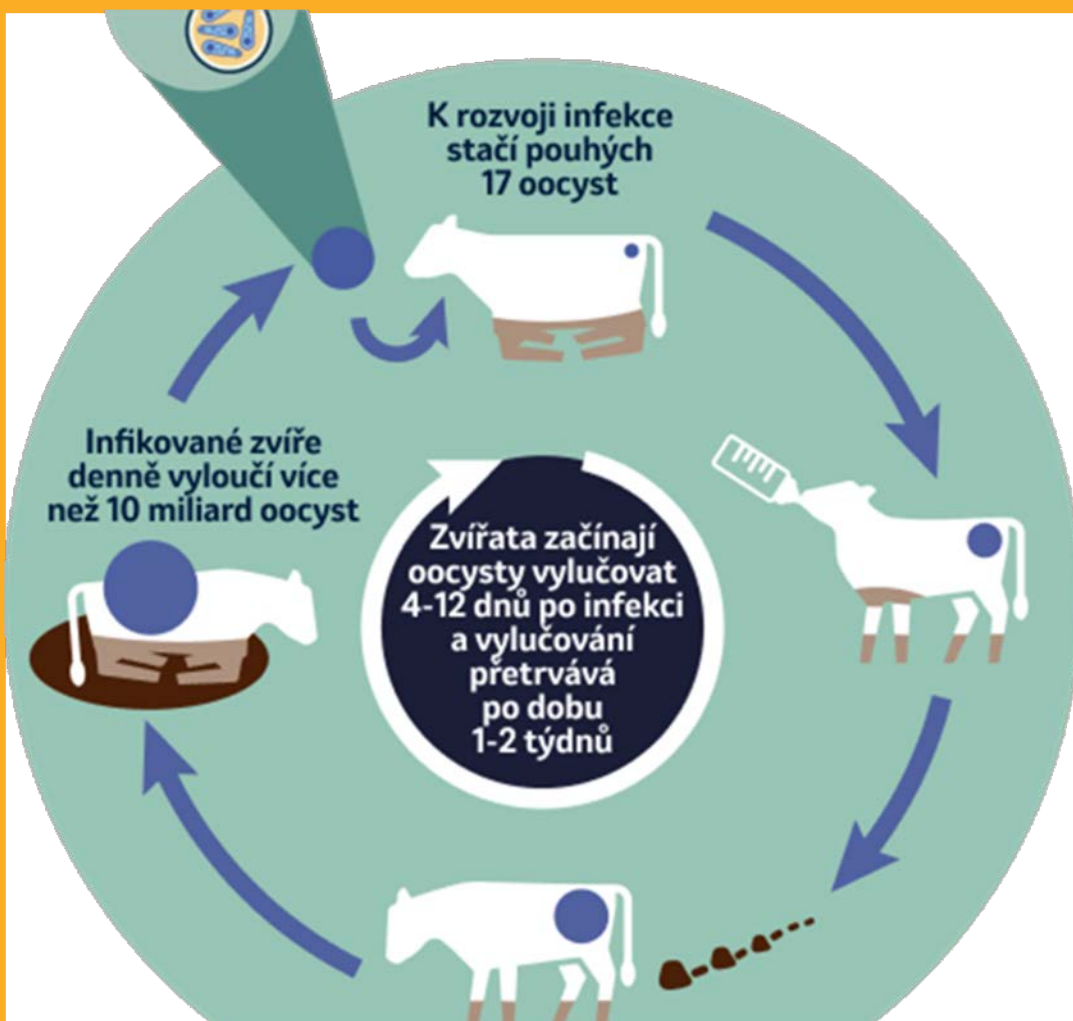
V SPC vidím informaci, že pasivní imunita u telat je prokázána jen do dvou týdnů věku.

Co se stane, když má telata onemocnění kryptosporidiózu později, například až ve 3 týdnech stáří. Budou stále proti onemocnění chráněná?





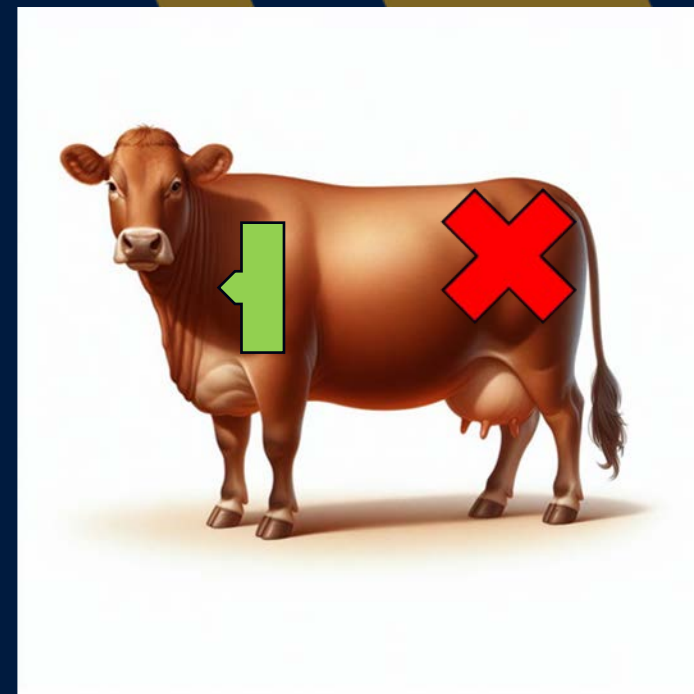
- Firma testovala trvání pasivní imunity jen ve 2 týdnech, ne v pozdějším období. Ale je velmi pravděpodobné, že trvání imunity bude delší.
- **Důvodem bylo to, že nejzranitelnější kategorií jsou telata do 2 týdnů věku.**
- Je velmi pravděpodobné, že se telata s kryptosporidii setkají velmi brzo po narození ve stádech, kde se toto onemocnění vyskytuje. Telata si tak velmi brzo začnou vytvářet svou vlastní aktivní imunitu. **Vakcína pomáhá překlenout pro tele nebezpečné období (cca od 0 do 14 dní věku) než začne aktivní imunita tele chránit.**



- Jak už víme, tak jen 17 pozřených oocyst dokáže vyvolat onemocnění. A telata se s kryptosporidiemi setkají ihned po porodu.
- Je tedy málo pravděpodobné, že se nakazí později

Bovilis® Cryptium® obsahuje minerální oleje.

- Po aplikaci se mohou objevit otoky v místě aplikace doprovázené zvýšenou bolestivostí a teplotou tkáně, může se objevit i granulom v místě vpichu (site granuloma).
- Bylo také pozorováno zvýšení celkové tělesné teploty 1-2 dny po aplikaci (v průběhu studie). Maximální zvýšení teploty dosáhlo 1,8°C.
- Nevyskytl se žádný případ abortu (v průběhu studie).





Otázka

**Jaká bude účinnost vakcíny,
pokud dojde k lokální
postaplikační reakci?**

A co se stane, když se změní
vakcinační místo v absces?
Bude účinnost pořád dobrá?



- Lokální reakce neměly žádný vliv na bezpečnost a účinnost vakcíny.

And how is the local reaction feedback from our EU customers after starting vaccination?

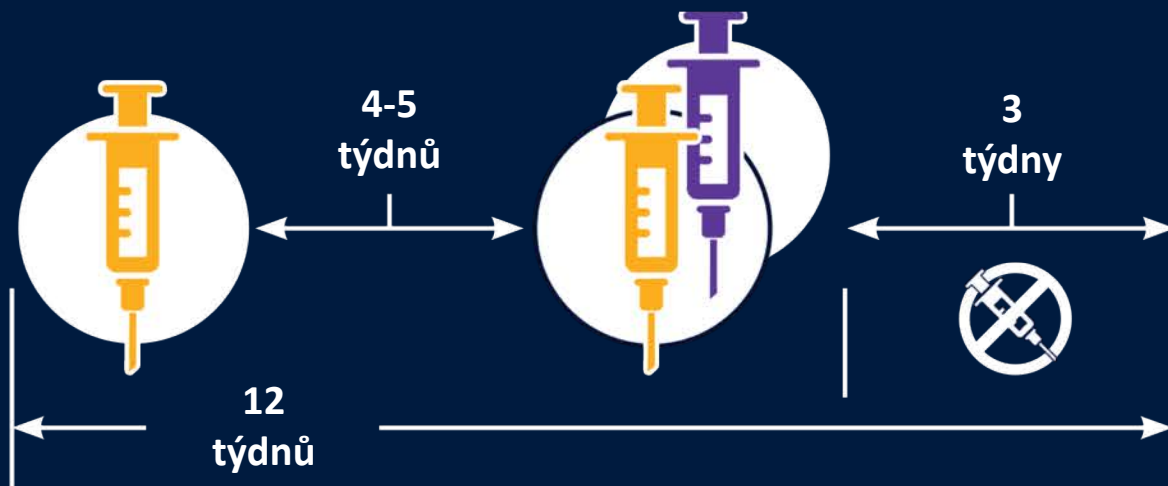


Vakcínu **Bovilis® Cryptium®** je možné aplikovat ve stejný den jako vakcínu **Bovilis® Rotavec® Corona**, avšak na odlišná místa



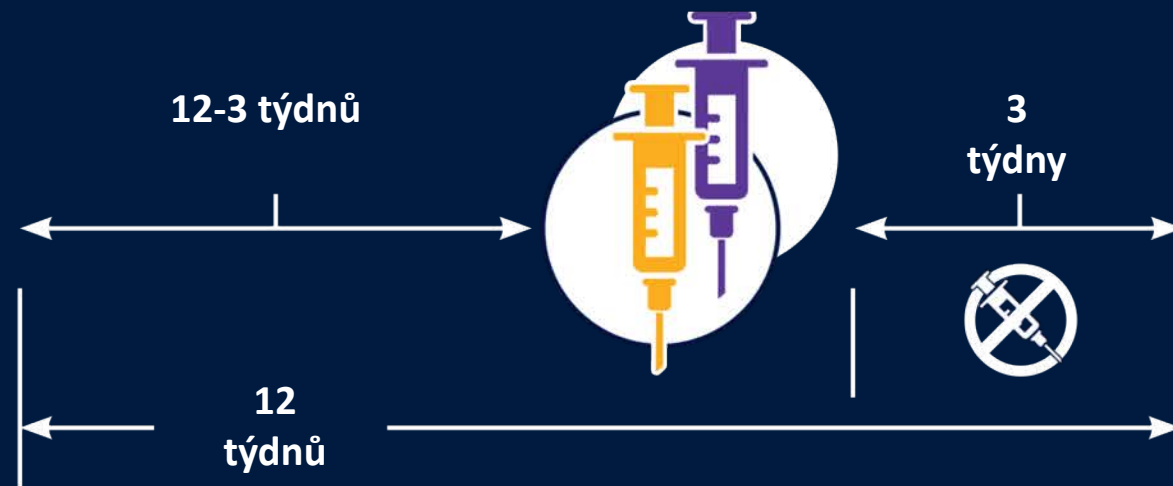
Telata tak budou chráněná proti 4 nejdůležitějším průjmovým patogenům.

- *Escherichia coli*
- Rotavirus
- Koronavirus
- *Cryptosporidium parvum*



Primovakcinace

**Před
otelením**



Následné březosti

**Před
otelením**

**BOVILIS[®]
Cryptium[®]**



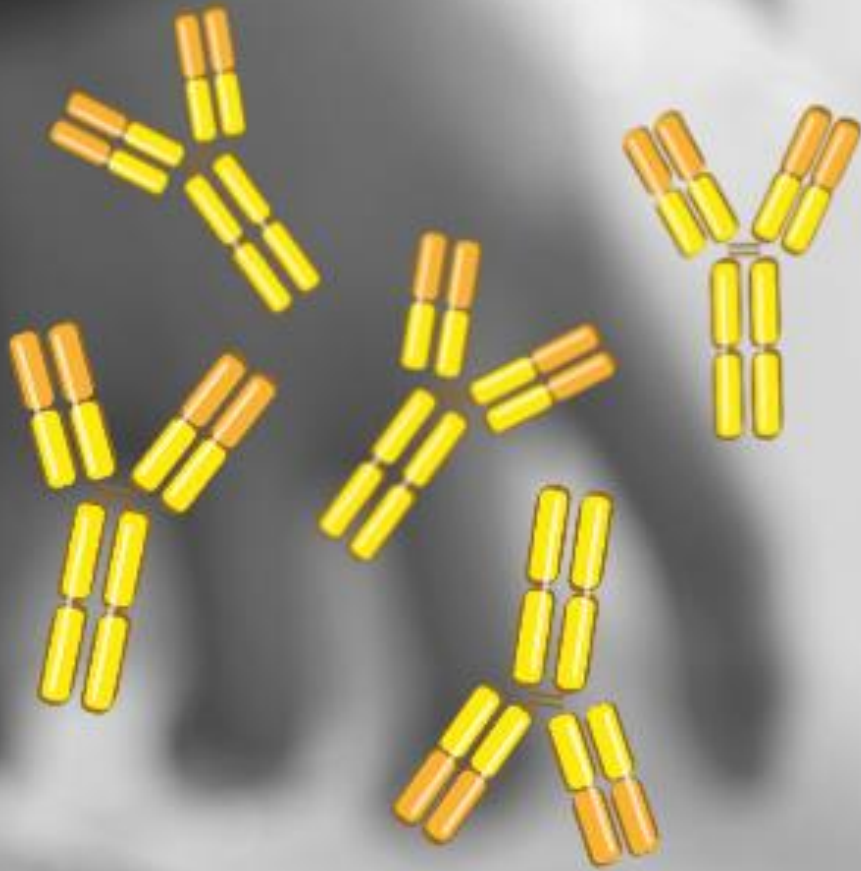
**Podkožní
aplikace**

**BOVILIS[®]
Rotavec[®] Corona**



**Aplikace
do svalů**

**Správné napojení mlezivem je
dalším klíčem k úspěchu.**





Imunomodulátory
Antimikrobiální látky
Živiny
Růstové faktory
Hormony

OCHRANA TELAT Laktogenní imunita



0

12

24

36

48

60

72

Absorpce IgG
protilátek

Ochrana ve střevě

Gp40



Protilátky

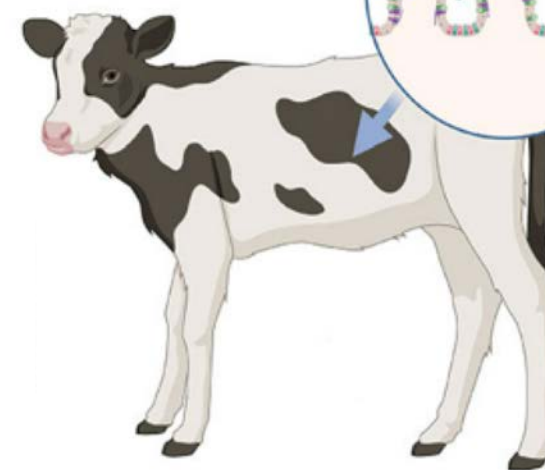
Oligosacharidy

Laktoferin

Inzulín

IGF-I

Omega-3

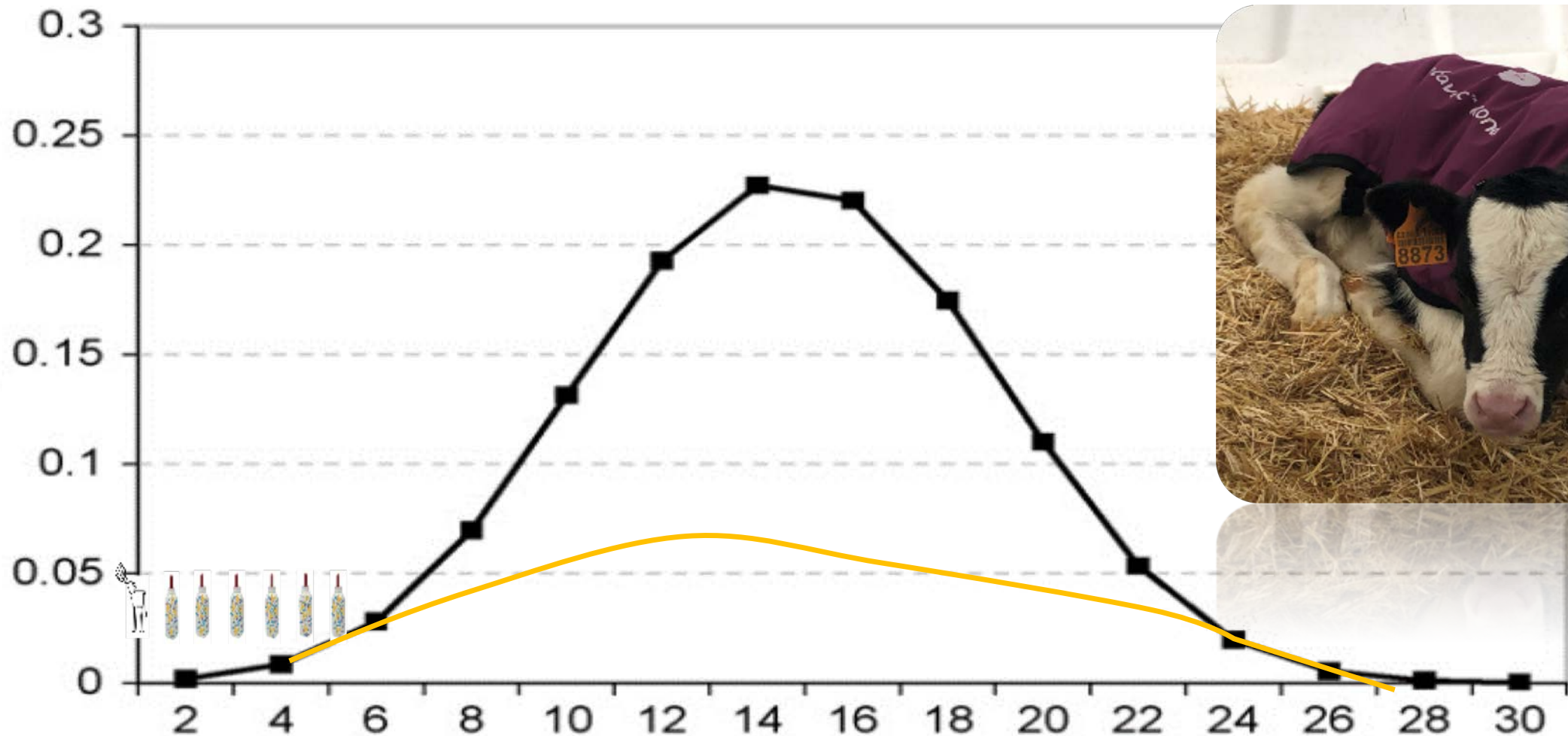


BOVILIS Cryptium®

Pyo et al., (2020) Feeding colostrum or a 1:1 colostrum : milk mixture for 3 days postnatal increases small intestinal development and minimally influences plasma glucagon-like peptide-2 and serum insulin-like growth factor-1 concentrations in Holstein bull calves

MSD
Animal Health

Laktogenní imunita



Věk telat ve dnech



OCHRANA TELAT

Laktogenní imunita

Sající masná telata

NECHTE TELATA
SÁT NEJMÉNĚ 5
DNÍ

Bovilis® Cryptium®
je první vakcína pro
ochranu masných
telat proti *C. parvum*.

Mléčná telata – vyberte metodu krmení, která lépe
vyhovuje pracovním postupům na vaší farmě.

Napájejte tele
mlezivem a
přechodovým
mlékem **5 dní**.

NEBO

Napájejte tele
mlezivem 1. a 2.
den po narození.
3., 4. a 5. den
přidávejte **0,5 litru**
mleziva k mléčné
náhražce.



Jak můžeme na farmu zavést systém napájení telat přechodovým mlékem?



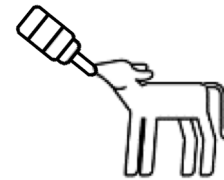
Jak můžeme na farmu zavést systém napájení telat přechodovým mlékem?

Organizace práce

Organizace práce na dojárně



Systém krmení telat



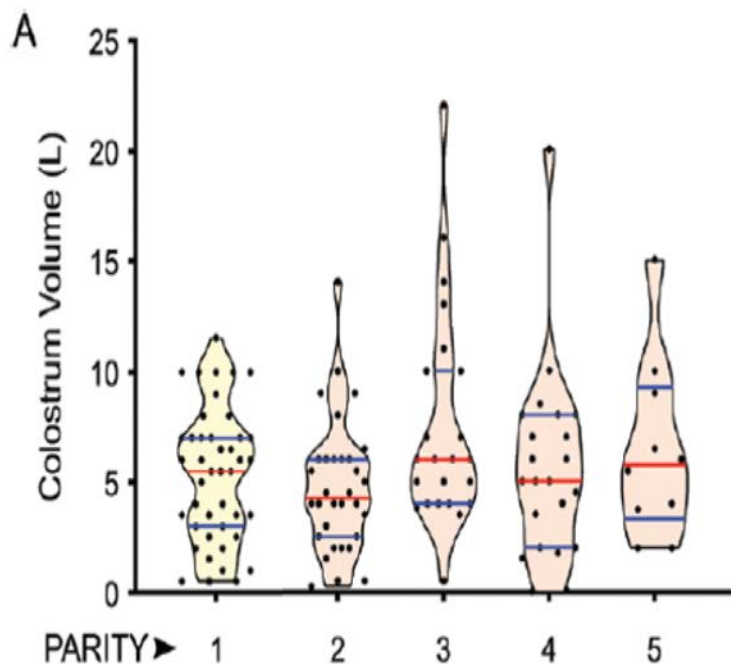
- Chlazení
- Pasterizace
- Skladování
- ✓ Chlazené
- ✓ Mrazené

Zamezit znečištění a kontaminaci



Jak můžeme na farmu implementovat systém napájení telat přechodovým mlékem?

Počítejte



Schalich et al., 2021

Mlezivo → 4- 6 litrů

- 2. dojení → 7-9 litrů
- 3. dojení → 10- 12 litrů

Farma 200 krav:

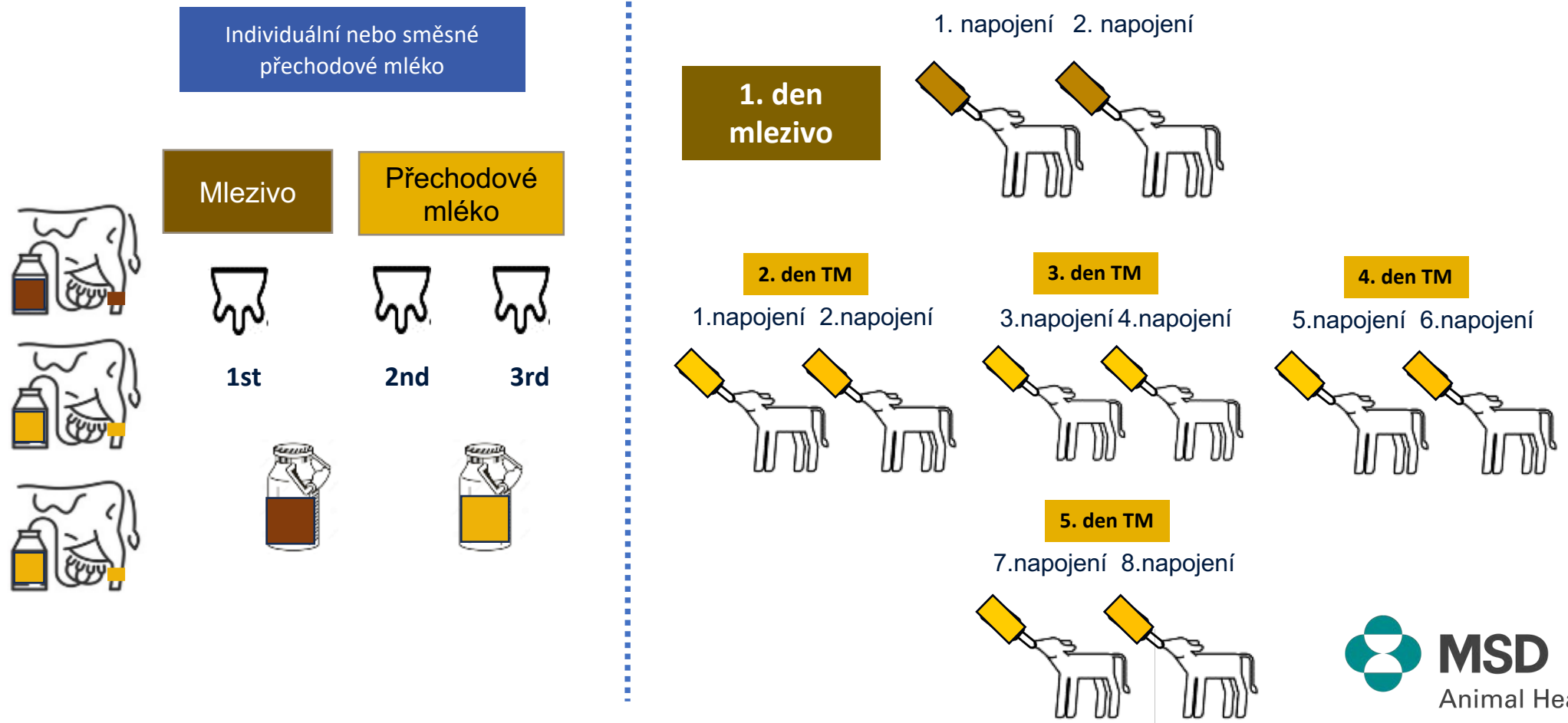
- 4- 6 telat týdně →

5 telat

Dojírna	
Počet porodů týdně	5
2. dojení (litry)	7
3. milking (litry)	10
Celkové množství přechodového mléka na dojnici	17
Celkové množství přechodového mléka získaného od všech dojnic (rodících v daném týdnu)	85
Množství potřebného přechodového mléka (LT) k napojení telat (v daném týdnu)	
Telata , která mají být napojena	5
Počet litrů na jedno napojení	2
Celkové množství mléka v litrech na jedno napojení 5 telat	10
Množství přechodového mléka (l) potřebného na 4 dny (2.-5. den)	80

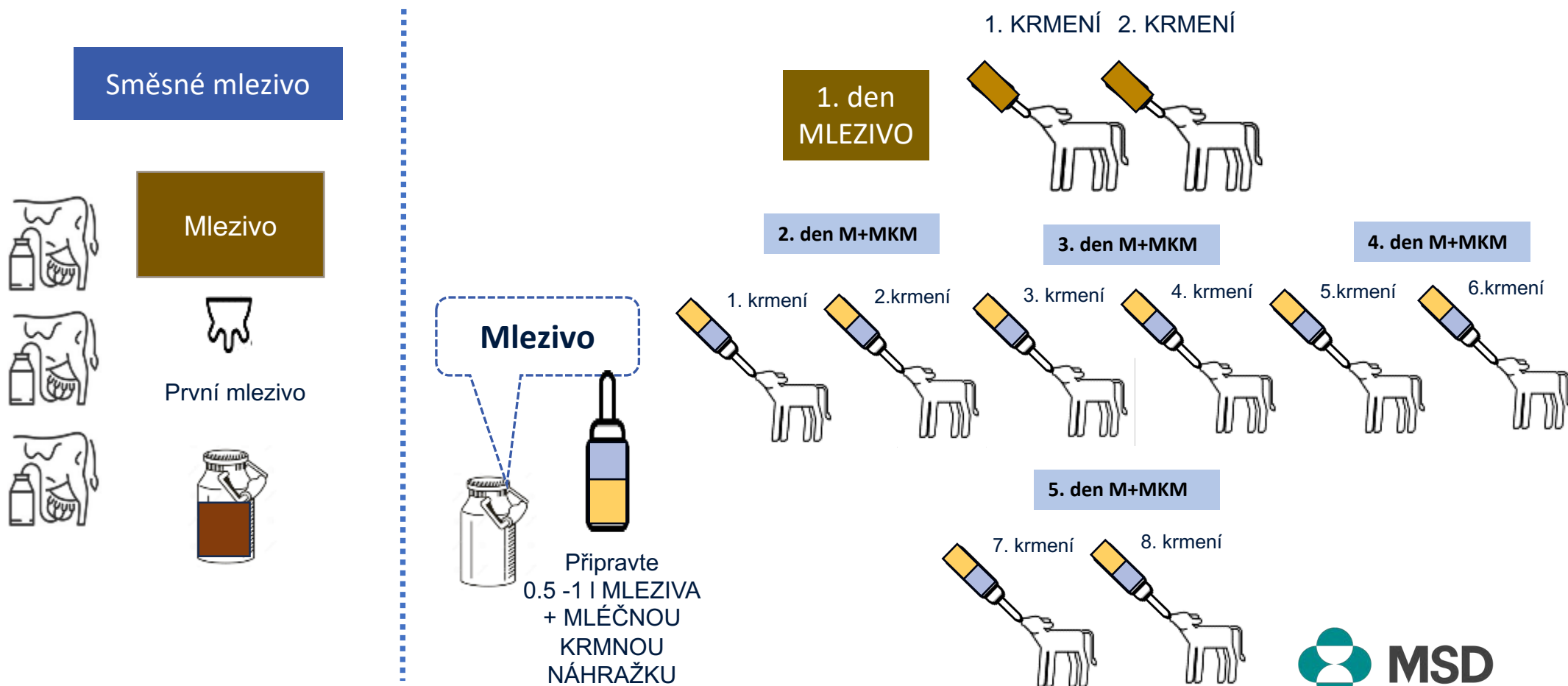
Jak můžeme na farmu zavést systém napájení telat přechodovým mlékem (TM)?

Způsob č. 1: Napájení mlékem od druhého nebo třetího krmení



Jak můžeme na farmu zavést systém napájení přechodovým mlékem?

MOŽNOST 2: mléčná krmná náhražka (MKN) + mlezivo (M)



Management a riziková místa, kde může dojít ke kontaminaci přechodového mléka

Schéma: rizikové body



VEMENO



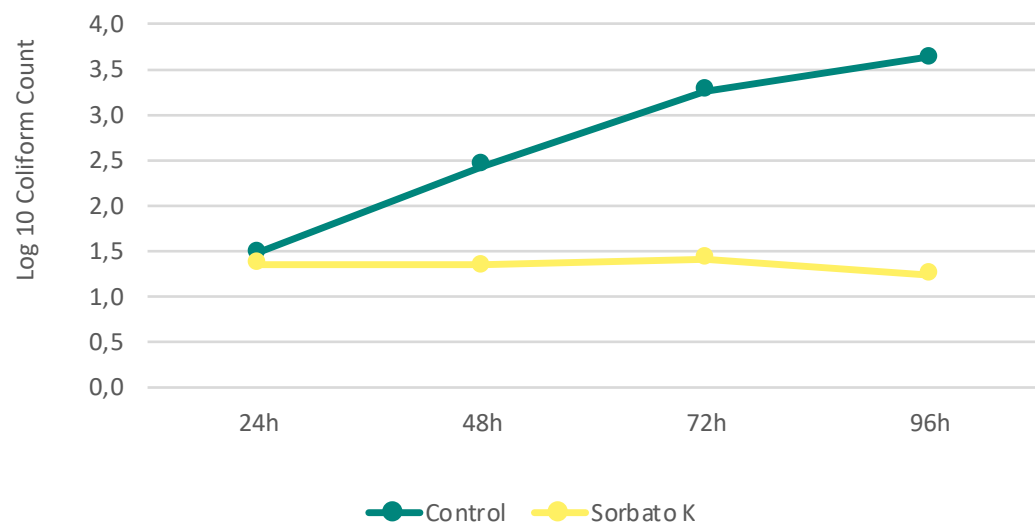
PROCES DOJENÍ



SKLADOVÁNÍ



POMŮCKY K
NAPÁJENÍ



Pasterizace
60°C 60 min

Chlazení

Konzervace

(Sorban draselný - potassium sorbate)





BOVILIS[®] Cryptium[®]



- **Bovilis[®] Cryptium[®]** je první vakcína na ochranu proti parazitovi ***Cryptosporidium parvum***.
- Nespornou výhodou je možnost aplikace vakcíny **Bovilis[®] Cryptium[®]** ve stejný den s vakcínou **Bovilis[®] Rotavec[®] Corona**, avšak nemísené a aplikované do rozdílných stran.
- **Obě vakcíny spolu chrání telata proti 4 nejdůležitějším patogenům** způsobujícím průjmy u telat.
- Preventivní vakcinace pomáhá **snížit použití antibiotik** v chovech skotu.

**PŘINÁŠÍ UŽITEK VŠEM ZÚČASTNĚNÝM STRANÁM –
ZVÍŘATŮM, FARMÁŘŮM I VETERINÁRNÍM LÉKAŘŮM**



Ted' přichází čas na vaše otázky.

BOVILIS[®] Cryptium[®]

 **MSD**
Animal Health