

[Vložte datum]

Vážený / Vážená ... [jméno zákazníka, tj. veterináře]

**Důležité informace týkající se přípravku PregSure™ BVD  
a bovinní neonatální pancytopenie (BNP)**

Prostřednictvím tohoto dopisu bychom Vám chtěli podat aktuální informace o situaci týkající se vakcíny PregSure BVD a BNP v Evropě. Cílem je poskytnout údaje, které Vám podle našeho názoru pomohou při spolupráci se zem. provozy/zákazníky, kteří v minulosti používali PregSure BVD.

BNP byl jako zdravotní syndrom popsán v roce 2009. Společnost Pfizer Animal Health a celá veterinární komunita v Evropě od té doby klade velký důraz na pochopení složitých souvislostí tohoto syndromu. Společnost Pfizer se aktivně podílí na kooperačním výzkumu společně s nezávislými akademickými institucemi včetně následujících: Belgie – univerzity v Ghentu a Liege; Francie – univerzita v Toulouse; Německo – Institut Fredericka Loeffera, Bavorská veterinární služba, univerzity v Mnichově, Hannoveru, Lipsku, Berlíně; Nizozemsko – CVI Lelystad, univerzita v Utrechtu; Velká Británie – Royal Veterinary College). Pfizer s cílem navrhnout příslušná opatření provádí výzkum také ve vlastních laboratořích.

Jak si jistě vzpomenete, společnost Pfizer dobrovolně stáhla z prodeje vakcínu PregSure BVD v Německu v dubnu 2010 a v červnu 2010 také v ostatních členských státech EU. Tento krok byl učiněn jako preventivní opatření v souvislosti se zprávami, že použití PregSure BVD může být spojováno s rozvojem BNP. Stažení produktu bylo v další části roku 2010 následováno pozastavením evropské registrace pro PregSure BVD ze strany Evropské komise. Vzhledem k faktu, že zatím nebyly získány adekvátní vědecké podklady pro obnovení licence v rámci EU, společnost Pfizer se za pokračujících vědeckých výzkumů v srpnu 2011 rozhodla podniknout další krok a dobrovolně stáhnout rozhodnutí o registraci PregSure BVD v rámci EU a malém počtu jiných zemí, kde byl přípravek registrován.

I když PregSure BVD již v Evropě není k dispozici, Pfizer nadále shromažďuje údaje o nových případech výskytu BNP a ohlašuje je Ústavu pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv. Tyto zprávy naznačují, že BNP je stále poměrně vzácnou chorobou, jejíž incidence se liší stát od státu. K 31. srpnu 2011 obdržela společnost Pfizer hlášení o 5609 telatech postižených BNP v EEA z celkového počtu 14,9 miliónů dávek prodaných v daném regionu. Bylo přijato také hlášení o 6 telatech z České republiky a 3 případech ze Slovenska. Pfizer tyto nežádoucí události nadále vyšetřuje.

Zatímco vědecká šetření stále probíhají, společnost Pfizer se nedávno seznámila s výsledky nezávislých epidemiologických studií, které popisují úzkou souvislost mezi použitím PregSure BVD a pozdějším rozvojem BNP<sup>1,2</sup>. Nadále se také provádí laboratorní šetření s cílem rozkrýt patogenezi

BNP. I když se šetření zaměřovala na širokou škálu různých příčin, výzkum naznačuje, že klíčovým spouštěčem BNP může být příjem kolostra telaty<sup>3,4,5</sup>. V současné době se nejvíce diskutuje o hypotéze imunopatologické reakce v důsledku aloreaktivních protilátek (tj. protilátek proti vlastnímu organismu), které telata získávají kolostrálním přenosem<sup>3,4</sup>. Výzkumy naznačují, že tyto protilátky mohou být stimulovány buněčnými komponentami přítomnými ve vakcíně jako běžný důsledek výroby vakcíny. S cílem komplexněji pochopit celý proces se provádějí další vědecké experimenty.

Za poslední období bylo publikováno k problému velké množství nových studií. Ve Spojeném království byla publikována DEFRA/VLA epidemiologická zpráva na internetových stránkách agentury DEFRA<sup>6</sup>. Witt *a kol.*<sup>7</sup> a Buck *a kol.*<sup>8</sup> publikovali studie hematologických pozorování telat postižených BNP. Bastian *a kol.*<sup>9</sup> a nedávno Deutskens *a kol.*<sup>10</sup> vydali studie dále ověřující hypotézu (dříve navrženou v Pardon *a kol.*<sup>3</sup> a Bridger *a kol.*<sup>4</sup>), že aloreaktivní protilátky stimulované mateřským rozpoznáním antigenu na buněčné kultuře ledvin skotu používané při výrobě vakcíny mohou být příčinou úbytku kostní dřevě a klinických příznaků BNP. Tito autoři rovněž poukazují na relativně malý počet telat postižených BNP, která se narodila ve stádech vakcinovaných přípravkem PregSure BVD, a poukazují na další faktory, které se mohou vztahovat k rozvoji BNP, včetně silné úlohy genetiky. K dnešnímu dni nebyla potvrzena souvislost mezi používáním PregSure BVD a výskytem BNP, nadále pokračují výzkumy za účelem odhalení příčiny tohoto syndromu. Společnost Pfizer přispěla na financování dosud nepublikované epidemiologické studie prováděné v Německu<sup>1</sup>, a také financuje další velký epidemiologický výzkum koordinovaný ve Spojeném království ve spolupráci s Francií, Německem, Belgií a Nizozemím, který bude pravděpodobně dokončen v roce 2012. Společnost Pfizer pokračuje ve sledování a vyhodnocování těchto i jiných studií a dat týkajících se BNP a faktorů, které přispívají ke vzniku tohoto syndromu.

Výskyt BNP je stále velmi vzácný, dokonce i u skotu vakcinovaného PregSure BVD. Incidence se v jednotlivých zemích i farmách velmi liší z dosud neznámých důvodů (celkem bylo celosvětově prodáno přes 16 milionů dávek PregSure BVD). U většiny stád, kde byl PregSure BVD použit, se BNP nevyskytuje.

Ve stádech, kde došlo k výskytu BNP byly zaznamenány případy, kdy telata byla postižena BNP ve dvou po sobě jdoucích oteleních u jedné dojnice. Je rovněž znám malý počet případů, kdy narozené tele bylo postiženo BNP delší dobu poté, co byla u stáda zastavena vakcinace pomocí PregSure BVD. Rovněž jsou nadále zaznamenávány případy telat postižených BNP u stád bez předchozího použití vakcíny PregSure BVD. Tyto informace byly poskytnuty pro úplnost, nicméně na základě rozličných důvodů je není možné v současné době interpretovat.

V souladu s dostupnými zjištěními chovatelům doporučujeme, aby při manipulaci s dojnicemi, které v minulosti porodily tele s BNP, zvážili následující pokyny.

- Chovatelé by **neměli používat směsné kolostrum odebrané od více krav**, zvláště pak takové, které obsahuje kolostrum matek telat s BNP.

- Chovatelé by měli zajistit, aby novorozená telata matek, které v minulosti porodily tele s BNP, **neměla přístup ke kolostru od těchto matek**. Navíc je třeba zajistit, aby tato telata dostávala včas adekvátní kolostrum od jiných krav, které neprodily tele s BNP.
- Na farmách s telaty s BNP je třeba **shromažďovat a uchovávat kolostrum od krav, které neprodily tele s BNP** s cílem zajistit dostatečný přísun kolostra.
- V chovech s vysokou mírou výskytu BNP je třeba zvážit používání kolostra z jiného chovu, kde se BNP nevyskytuje. V takové situaci je třeba provést pečlivou analýzu rizik a přínosů a porovnat rizika BNP s riziky přenosu choroby a dalšími potenciálními problémy souvisejícími s používáním „cizího“ kolostra.
- V rámci dalších preventivních opatření by **neměly být vzorky krve ani kolostra** krav pocházejících z farem s předchozím výskytem BNP **používány pro komerční účely**, například pro výrobu komerčních kolostrálních náhrad a dalších doplňků krmiva, či léčivých přípravků. Je nicméně důležité zdůraznit, že toto opatření se týká výhradně kolostra a krve. Nejsme si vědomi žádného důkazu, že mléko či masné produkty pocházející z krav, které porodily tele s BNP, anebo maso vyléčených telat, nejsou vhodné ke konzumaci.

Společnost Pfizer Animal Health si plně uvědomuje obavy a pocity frustrace chovatelů a veterinářů v souvislosti s BNP. Zavazujeme se nadále spolupracovat s regulačními agenturami a dalšími vyšetřujícími orgány s cílem lépe prozkoumat syndrom BNP. Jakmile získáme další údaje, budeme Vás informovat. Do té doby prosím společnosti Pfizer nadále ohlašujte všechny případy BNP související s použitím PregSure BVD. Pokud byste chtěli o BNP hovořit s někým ze společnosti Pfizer, obraťte se prosím na Dr. Libora Borkovce, tel. 731 532 732.

Toto oznámení bylo revidováno a odsouhlaseno Ústavem pro státní kontrolu veterinárních biopreparátů a léčiv.

**[Pozdrav a podpis]**

## Doplňující informace o syndromu BNP

Bovinní neonatální pancytopenie (BNP) je krvácivý syndrom novorozených telat, který se poprvé objevil pravděpodobně v roce 2007<sup>11</sup> v Evropě. Krvácivá diatéza u telat (způsobená trombocytopenií) je známou formou krvácivé poruchy a může mít řadu různých příčin. Donedávna se však pancytopenie u velmi mladých telat vyskytovala jen sporadicky a byla považována za v podstatě idiopatický stav. V roce 2008 došlo k akumulaci případů těžké krvácivé choroby u novorozených telat, které byly pozorovány v Bavorsku, ale později i v dalších částech Německa a také dalších evropských zemích včetně Nizozemska, Belgie, Lucemburska, Velké Británie, Francie, Itálie, Španělska, Polska, Irska, Maďarska, České republiky a Slovenska. Tomuto novému syndromu, který byl posléze označen jako boviní neonatální pancytopenie (BNP), bylo věnováno satelitní sympóziu Evropského buiatrického fóra uspořádané v prosinci 2009<sup>12</sup>.

BNP je možné diagnostikovat v případě, že telata splňují následující kritéria

- Mnohočetné vnitřní i vnější hemoragie
- Trombocytopenie
- Leukocytopenie
- Deplece kostní dřeně
- < 4 týdny věku

V souladu s doporučenou klinickou praxí je důležité vyloučit další stavy jako je septikémie, přítomnost toxinů nebo infekčních původců, následky jejichž působení by bylo možno zaměnit s některými výše uvedenými klinickými příznaky. Na základě testování chovů postižených BNP byla také popsána subklinická forma onemocnění, a to opět s proměnlivou mírou výskytu<sup>8,13,4</sup>. V současné době nebylo dosaženo shody co se týká definice případů subklinické choroby. Telata takto postižená se nicméně zotavují z přechodné leukocytopenie a/nebo trombocytopenie po několika týdnech.

---

<sup>1</sup> Klee W. – osobní komunikace

<sup>2</sup> Cussler K. – osobní komunikace

<sup>3</sup> Pardon B et al (2011) Sera from dams of calves with bovine neonatal pancytopenia contain alloimmune antibodies directed against calf leukocytes, *Veterinary Immunology and Immunopathology*. Epub doi:10.1016/j.vetimm.2011.02.017

<sup>4</sup> Bridger PS et al (2011) Detection of colostrum-derived alloantibodies in calves with bovine neonatal pancytopenia. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2011 epub doi:10.1016/j.vetimm.2011.01.001

<sup>5</sup> Friedrich et al (2011) Ingestion of colostrum from specific cows induces Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) in some calves. *BMC Veterinary Research* 7:10

<sup>6</sup> Anon (2011) Investigation of an Emerging Syndrome of Bovine Neonatal Pancytopenia in Calves. DEFRA [http://randd.defra.gov.uk/Document.aspx?Document=SE0534\\_10245\\_FRP.doc](http://randd.defra.gov.uk/Document.aspx?Document=SE0534_10245_FRP.doc)

<sup>7</sup> Witt K, Weber CN, Meyer J, Buchheit-Renko S and Müller KE (2011) Haematological analysis of calves with bovine neonatal pancytopenia. *Veterinary Record* doi: 10.1136/vr.d4357

<sup>8</sup> Buck BC, Ulrich R, Kuiper H, Reinacher M, Peters M, Hoimberg P, Holsteg M, Ruff C, Haas L, Ganter M and Ottmar D 2011. Bovine neonatal pancytopenia in German Holstein calves (in German) *Berlin und Munch Tierarztlische Wochenschrift* 124:329-36

- 
- <sup>9</sup> Bastian M, Holsteg M, Hanke-Robinson H, Duchow K and Cussler K. (2011) Bovine Neonatal Pancytopenia: Is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine* doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.012 Article in Press
- <sup>10</sup> Deutskens F, Lamp B, Riedel CM, Wentz E, Lochnit G, Doll K, Thiel HJ and Rümenapf T (2011) Vaccine-induced antibodies linked to Bovine Neonatal Pancytopenia (BNP) recognize cattle Major Histocompatibility Complex class I (MHC I) *Veterinary Research* <http://www.veterinaryresearch.org/content/pdf/1297-9716-42-97.pdf>
- <sup>11</sup> Friedrich A *et al* (2009) Increased incidence of haemorrhagic diathesis due to bone marrow damage in young calves (German). *Tierärztliche Umschau* 64:423-437
- <sup>12</sup> Klee W (2009) Abstracts "Haemorrhagic Diathesis in Calves". In Proceedings of the Satellite Symposium "Haemorrhagic Diathesis in Calves" 2 December 2009, Marseille, France. Edited by W Klee, Societe Francaise de Buiatrie: 1-29
- <sup>13</sup> Mueller KE *et al* (2010) Monitoring parameters of blood biochemistry and haematology in neonates and their dams on a farm with Bovine Neonatal Pancytopenia. 26th World Buiatrics Congress, Santiago de Chile, 14-18 November 2010
- <sup>14</sup> Pardon B *et al* (2010) Haemorrhagic diathesis in neonatal calves: an emerging syndrome in Europe. *Transboundary and Emerging Diseases* 57:135-146