

**Intradermal
vaccination of pigs**

Literature review

T. Csermely¹
Z. Danyi²
J. Földi^{3*}**A sertés intradermalis vakcinázása
Irodalmi összefoglaló****Csermely Tibor¹, Danyi Zoltán², Földi József^{3*}****1. Magánállatorvos,
Sajóóros****2. Egyetemi hallgató,
Állatorvostudományi Egyetem,
Budapest****3. Euvet Állategészségügyi
Szolgáltató Bt.
Gödöllő*****e-mail: euvet.bt@gmail.com****ÖSSZEFOGLALÁS**

A XX. század végén váltak elérhetővé a sertéstelepi gyakorlatban is használható, tű nélküli, intradermalis (id.) oltókészülékek, elterjedésük az elmúlt évtizedre tehető. Hazai megjelenésük óta magyar nyelven még nem született a módszert ismertető, vizsgálatokat és eredményeket összegző tudományos közlemény. A szerzők áttekintik az id. vakcinázás valamennyi szempontját: a bőrimmunitás alapvonalait, az id. és tű nélküli vakcinázás történetét, bemutatják az eszközöket, tárgyalják a módszer jellemzőit, előnyeit és beszámolnak az egyes fertőző betegségek elleni id. immunizálással összegyűlt tapasztalatokról.

SUMMARY

The first generation of electronic devices for needle-free intradermal (id.) vaccination became available for the farm practice at the end of the 20th century. The wider uptake of this technology dates back to the last decade. The authors review all aspects of id. vaccination: the basics of skin immunity, the history of id. and needle-free vaccination, give a brief human health perspective, present the currently available id., needle-free devices for pig vaccination, discuss the characteristics and advantages of the method and report on the experience with id. immunization against certain infectious diseases.

The skin immune system (SIS) consists of many different types of immune cells of which keratinocytes and antigen-presenting dendritic cells are of particular importance. The skin is usually richer in antigen-presenting cells than muscle tissue, therefore, the skin is an excellent target of vaccine administration.

The only needle-free id. vaccination technique in veterinary medicine is the fluid jet injection, which delivers a high-speed vaccine stream into the id., sc. or im. regions, depending on the air pressure of the device [15]. The paper gives an overview of needle-free devices for intradermal and transdermal use.

The characteristics and advantages of the needle-free id. vaccination of pigs can be summarized as: (i) lower dose volume, (ii) better animal welfare, (iii) reduced risk of pathogens transmission, (iv) labour efficiency and safety, (v) more frequent but smaller and transient post-vaccination local reactions, (vi) improved food safety and (vii) less amount of dangerous waste material.

A growing body of scientific papers shows that needle-free id. vaccination in pigs is at least equivalent in efficacy, while superior in terms of safety, animal welfare, and labour efficiency as compared to the common intramuscular vaccination in pigs.

SERTÉS

Az emlősállatok (és az ember) vakcinázására döntően az izomba (intramuscularis, im.), ritkábban a bőr alá (subcutan, sc.) oltás tekinthető általánosnak. Sc. beadás során a bőr alatti kötőszövetbe (subcutis) juttatják az oltóanyagot, im. vakcinázás során pedig a subcutis alatt található izomréteg elérése a cél. Mindkét módszer elkerüli a bőrben található antigénprezentáló sejteket (lásd később). Az izomszövet igen kevés immunsejtet tartalmaz, ezért a hatékony adaptív (specifikus) immunválasz eléréséhez szükséges az átmeneti helyi gyulladáskeltés, hogy a veleszületett (nem specifikus) immunrendszer aktiválása megtörténjen, amely második lépésben aktiválja és az oltás helyére vonzza az adaptív immunválasz sejtjes elemeit. Az átmeneti, helyi gyulladáskeltés feladatát elsősorban a vakcinaadjuvánsok végzik el. A folyamat gyulladást mediátorok (citokinek) felszabadulásával kezdődik, amely először neutrophil granulocyták és monocyták beáramlását eredményezi, majd feltűnnek a leghatékonyabb antigénprezentálók, a dendritikus sejtek és egyes lymphocytá-alsztályok, bevonva ezzel az antigén-specifikus immunválaszt [1]. Intradermalis vakcinázás során tehát az oltóanyag a bőrbe (epidermis, dermis) kerül [2], így az itt nagy számban jelenlevő (elsősorban a dermis rétegben levő) dendritikus sejtek, az ún. Langerhans-sejtek aktiválása révén lehetséges hatékony immunválaszt kiváltani [2–5].

Emlősállatokban és emberben izomba, ill. bőr alá történik legtöbbször az oltás

Intradermalis vakcinázás során az oltóanyag a bőrbe kerül

A sertések intradermalis (id.) vakcinázása tű nélküli eszközzel viszonylag új technológia, szélesebb körű elterjedése az elmúlt évtizedre tehető, de a mindennapi telepi gyakorlatban használható készülékek fejlesztése és forgalomba hozatala is alig több mint húsz évre tekint vissza. Egyre jelentősebb hazai használata ellenére magyar nyelvű tudományos közlemény még nem született a témában, ezért indokoltnak tűnik a módszer, a felhasználási terület és eredményeinek megismertetése a szakmai közönséggel.

A BŐR, MINT AZ IMMUNRENDSZER ELEME

A bőr a gerinces szervezeteket a külvilágtól elhatároló, s mint ilyen, a külső környezetnek leginkább kitett szerv, kiemelt fizikai és immunológiai barrierként funkcionál a sérülésekkel és fertőzésekkel szemben, emellett fontos szerepe van az érzékelésben, hőszabályozásban, ill. egyes anyagok tárolásában, szintézisében és abszorpciójában [6].

A bőr három rétegből áll: a legfelső epidermis (hám), a középső dermis (irha), és a legalsó subcutis (bőrálja). Az epidermist elszarusodó laphám alkotja, amelynek állományában a hámsejtek (keratinocyták) mellett a dendritikus sejtek csoportjába tartozó antigénprezentáló sejtek, ún. Langerhans-sejtek találhatóak. Az epidermis vastagsága eltérő lehet a test különböző részein. Ez sertésekben átlagosan 30–140 µm, a dorsalis részekben és a nyakon vastagabb. A középső dermis réteg vastagsága 10–13-szorosa az epidermisnek [3, 6]. Ez tovább osztható egy mélyebb reticularis rétegre, valamint egy felületesebb papillaris rétegre [4, 6]. A dermis javarészt elasztikus és kollagénrostokból áll, emellett gazdag nyirok- és vérhálózattal rendelkezik, nagyszámban tartalmaz hízósejteket, fibrocytákat és konvencionális dendritikus sejteket. A legalsó subcutis (bőr alatti kötőszövet) a bőr legvastagabb, zsírban gazdag rétege (12 mm sertésben) [3, 6].

A bőr védekező rendszerének leírására több fogalmat is bevezettek. Kezdetben a bőrosszociált lymphaticus szövet (skin-associated lymphoid tissue, SALT) kifejezés volt elfogadott, de ma már a bőrimmunrendszer (skin immune system, SIS) fogalom használatos [2].

A bőr immunrendszerének elemei eltérőek az egyes rétegekben. Az epidermisben található sejtípusok közül védekező szerepe van a keratinocytáknak (citokintermelés és -felszabadulás, egyes esetekben antigénprezentáció), T-lymphocytáknak, valamint a Langerhans-sejteknek (antigénprezentáció,

A bőr három rétegből áll: epidermis (hám), dermis (irha), subcutis (bőrálja)

A bőr immunrendszerének elemei eltérőek az egyes rétegekben

immunmoduláció) [7, 8]. A dermis rétegben a legfontosabb immunsejtek az antigénprezentáló dendritikus sejtek, emellett szerepe van az itt található makrofágoknak valamint T- és B-lymphocytáknak is [6].

A dermis dendritikus sejtjei a papillaris rétegben található legnagyobb számban, így ez a réteg az id. vakcinázás fő célpontja

A dendritikus sejtek az immunrendszer speciális sejtjei, amelyek képesek felismerni a bejutott antigéneket receptoraikon keresztül, azokat megkötni és a környéki nyirokcsomókba szállítani. Az epidermisben található Langerhans-sejtek kevésbé aktiválják az immunválaszt, összehasonlítva a dermisben található dendritikus sejtekkel [3]. Ugyanakkor rendkívül fontos immunmodulációs jelentőségük van, amennyiben szabályozzák, tompítják a bőrmikrobióta (a bőr „saját” hasznos együttélő mikroorganizmusainak összessége) elleni immunválaszt és ezzel elejét veszik túlérzékenységi, allergiás reakcióknak. Ily módon tehát a SIS „békefenntartóinak” tekinthetjük a Langerhans-sejteket [9]. A dermis dendritikus sejtjei a papillaris rétegben található legnagyobb számban, így ez a réteg az id. vakcinázás fő célpontja [4].

A bőrbeli immunreakció folyamata vázlatosan a következő: az epidermisben a keratinocyták találkoznak először az antigénnel, amely azokban citokinek (elsősorban IL-1, IL-6 és IL-18, valamint GM-CSF [Granulocyte-Macrophage Colonization Stimulating Factor]) felszabadulását indukálja. A citokinek sejtek közötti kommunikációban szerepet játszó, kis molekulatömegű (10–40 kDa-os) glikoproteinek, amelyek a különböző sejtek membránján megjelenő citokinreceptorokhoz nagy affinitással kötődve fejtik ki hatásukat. Az immunválasz során egyebek között az információtovábbításban és az immunválasz szabályozásában játszanak fontos szerepet, a sejtek aktiválására, proliferációjára és/vagy differenciálódására kifejtett hatásuk révén [10]. A citokinek kiválasztás aktiválja az epidermis és a dermis dendritikus sejtjeit valamint a monocytákat és egyben elősegíti azok szöveti macrophagokká differenciálódását. A macrophagok aktiválódása interferon-szintézist indít be. A dendritikus sejtek érési folyamaton mennek keresztül, amely során a felületükre kerül a feldolgozott antigén, miközben a nyirokerekken keresztül a regionális nyirokcsomóba jutnak a mozgásképes macrophagokkal együtt. A helyben maradó (szeszszilis) macrophagok a bőrben prezentálják a fagocitált és feldolgozott antigéneket. A nyirokcsomókban a dendritikus sejtek által prezentált antigének aktiválják a T-sejteket: megindul a T-lymphocytá előalakok transzformációja különböző T alosztályokká (T-helper, T-citotoxikus). Ugyanakkor a szabad (nem dendritikus sejtekhez kötött) antigénmolekulák is bejutnak a nyirokérrendszerbe és a nyirokcsomókba. A szabad antigének pedig a B-lymphocytákat aktiválják elősegítve a B-sejtklónok plazmasejteké transzformálódását és az ellenanyag-termelés megindulását. Az id. vakcinázás során először az IgA szintje emelkedik meg, és az IgG-szint csak később nő. Az IgA gátolja a vírusok sejtekbe jutását és primer replikációját. A dendritikus sejtek antigénprezentációjától és a citokinek termelésétől függ, hogy milyen T-helper sejtek differenciálódnak, és ez határozza meg, hogy az immunválasz elsősorban celluláris vagy humorális lesz [3, 10, 11].

A nyirokcsomókban a dendritikus sejtek által prezentált antigének aktiválják a T-sejteket

AZ ID. ÉS TÚ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS TÖRTÉNETE

A vakcina bőrbe juttatása (intradermális vakcinázás) egyidős magával a vakcinázással. EDWARD JENNER 1796-ban a tehénhimlő (vaccinia) vírusát skarifikálással, azaz felületes bőrbemetszéssel, majd bedörzsöléssel juttatta a páciensek szervezetébe, vagyis a szó szoros értelmében intradermális vakcinázást végzett. JENNER nem véletlenül alkalmazta ezt a technikát: Kínában mintegy 2000 éves múltra tekintett vissza az emberi himlős (variola vera) hólyagokból és növényi kivonatokból készített anyag ornyálmagjára történő beadása. Indiában és az Oszmán Birodalomban a XVI–XVII. században pedig a „varióláció”, a beszáradt emberi himlős pörkök anyagának bőrbe dörzsölése terjedt el a jelentős halálozási aránnyal járó himlő megelőzése céljából. Ez a módszer esetenként enyhébb-súlyosabb megbetegedéssel, sőt pár százalékos halálozással is járt, azonban súlyosabb himlő

Az intradermális vakcinázás egyidős magával a vakcinázással

*A humán BCG-oltás,
valamint a humán/
szarvasmarha
tuberkulin-bőrpróba
is intradermalisan
kerül beadásra*

járványok idején mégis megérte a kockázat. A varioláció az 1700-as évek elején jutott el Konstantinápolyból Angliába és JENNER ezért alkalmazhatta a vakcináció céljára. Ugyanezt a technikát használták állatgyógyászatban is: a fiatal bárányok bőrébe skarifikálással juttatták a beteg juhok himlős hólyagjaiból származó, előzetesen hosszabb időn át tárolt nyirkot, az „ovinát” [12]. A gümőkór esetében emberen a mai napig mind a védőoltás (BCG – Bacillus Calmette Guérin – ne feledjük: JEAN-MARIE CAMILLE GUÉRIN állatorvos volt), mind pedig a diagnosztikum (tuberkulin PPD – Purified Protein Derivate) beadása kizárólag intradermalisan – tű használatával – történik. A módszert – és magát a tuberkulin-bőrpróbát is – CHARLES MANTOUX francia orvos fejlesztette ki és erről először a francia Tudományos Akadémia 1908 évi összefoglalójában lehet olvasni [13]. Az id. immunizálás iránti érdeklődés egyébként Tuft 1930-ban végzett kísérletét követően terjedt el. Tuft tífusz sc. és id. vakcinázásának eredményeit hasonlította össze, amely során hasonló mértékű immunválaszt és az id. esetében kedvezőbb mellékhatásprofil tapasztalt. Ezt követően számos tanulmány készült, amelyek során különböző kereskedelmi forgalomban kapható vakcinák id. alkalmazásának eredményeiről számoltak be (influenza, kanyaró, kolera, veszettség, hepatitis B, poliovírus) [14]. Ezek mellett a WHO 1967-ben indította globális himlőmentesítési programját, amely során kifejlesztésre került egy bifurkált tűs oltóeszköz (Wyeth Laboratories; tű két ága között egy csepp oltóanyag), aminek segítségével növekedett a hatékony vakcinázások száma, valamint a hagyományos technikáknál alkalmazott vakcina adag töredékére volt szükség az oltások során [15].

Az állatok id. vakcinázása is a gümőkór diagnosztikájában használt tuberkulin-próbára eredeztethető vissza. A teszt diagnosztikai lehetőségét először szarvasmarhákon mutatták ki, mielőtt elterjedt volna a humánorvoslás területén [16].

Az id. vakcinázáshoz hasonlóan az oltóanyag tű nélküli applikációja is a humán orvoslás területén gyökerezik. A tűvel történő vakcinázást korlátozó tényezők (tűfóbia, eltört tű stb.) közül a tűk és fecskendők többszöri felhasználása jelentette a legnagyobb problémát, amely leginkább a fejlődő országokban fordult elő, elsősorban a költségek csökkentése miatt. Ez olyan fertőzések terjesztésében játszott szerepet, mint a HIV vagy a hepapitis B és C, így érthető, hogy a tű nélküli immunizálás fejlesztése globális kérdéssé vált [17]. Az első tű nélküli rendszert 1936-ban MARSHALL LOCKHART szabadalmaztatta, amely egy folyadéksugaras injekció volt. Ezt követte 1940-ben HIGSON és mtsai által fejlesztett eszköz, ami nagy nyomás segítségével finom folyadéksugár formájában juttatta a hatóanyagot a kívánt szövetekbe, a bőr átszúrása nélkül [18]. A tű nélküli vakcinabeadási módok két nagy csoportba oszthatók az applikációs felülettől függően: a bőrön (cutan), ill. a nyálkahártyán át (mucosalis pl. szem, száj-, orr- stb. nyálkahártyán) történő immunizálás. A cutan módszereket további három csoportra oszthatjuk: (1) a helyi, felületes alkalmazás közé tartozik egyebek között a tapasz, ultrahangos, elektroforézises vagy mikrotűs vakcinabejuttatás az epidermisbe; (2) a száraz porformátumú részecskék epidermisbe injektálása és (3) a folyadéksugaras injektálás, amely nagy sebességű vakcinaáramot juttat az id., sc. vagy im. rétegekbe a beadásra használt készülék nyomáserősségétől függően [17]. Ez utóbbi tekinthető az egyetlen, állatgyógyászatban elterjedt tű nélküli id. vakcinázási módszernek. Állatgyógyászatban a tűvel történő intradermalis beadás meglehetősen körülményes, könnyen elhibázható, ezért gazdasági haszonállatokon történő alkalmazása nem gyakorlatias, egyedül a tuberkulin-bőrpróbára korlátozódik.

HUMÁNEGÉSZSÉGÜGYI KITEKINTÉS

Szakirodalmi adatok alapján az alábbi humán kórokozók elleni védekezés során alkalmaztak és/vagy teszteltek tört adagú id. vakcinákat: influenzavírus, veszettségvírus, poliovírus, hepatitis A és B vírus, diphteria-pertussis-tetanus baktériumok, humán papillomavírus, Japán encephalitis vírus, meningococcus, a bárányhimlő vírusa és a

*Az első tű nélküli
rendszert 1936-ban
MARSHALL LOCKHART
szabadalmaztatta*

*Az állatgyógyászatban
a nagy sebességű
folyadéksugaras
injektálás az
egyetlen tű nélküli id.
vakcinázási módszer*

sárgaláz vírusa. A felsoroltak közül egyelőre az influenza-, a veszettség- és a hepatitis B-vírus elleni vakcinák esetében jelenthető ki, hogy valós, hatékony stratégiát képviselnek az id. vakcinák. A többi betegség esetében a klinikai vizsgálatok száma egyelőre szűkös, bár eredményeik bizakodásra adnak okot [4].

Influenza elleni vakcinák esetében 2013-ban kimutatták, hogy a normál vakcina-adag 1/5 részének bejuttatása után egy hónappal az im. applikációval megegyező ellenanyagtitert mértek [19]. Az immunogenitás és hatásosság a tesztalányok életkorától függetlenül egy 2018-as kísérletben sem volt kisebb, amikor a normál im. dózis (15 µg) töredékét (3 és 9 µg) juttatták id. módszerrel a páciensekbe [20]. Néhány influenzavírussal foglalkozó tanulmány feltételezi, hogy a vírus esetében az id. alkalmazás során az im. használt dózis minimum 20%-át alkalmazva érhető el ekvivalens eredmény [4].

Inaktivált poliovírus-vakcinák esetén négy vizsgálat során is kedvezőbb eredményt hozott az id. alkalmazás. Az egyszeri 0,5 ml adag im. alkalmazása helyett kétszeri 0,1 ml dózis id. vakcinázást követően az áthangolódási arány 19–43%-kal nagyobb értékeket mutatott [21–24].

Vesztségvírus esetén az id. beadott, tört adagú vakcina (10–20%) által kiváltott ellenanyagtermelés megegyező mértékű volt a teljes dózis im. vagy sc. applikálásakor megfigyelt értékekkel 33 tanulmányból 29-ben [4].

Hepatitis B vírus esetében SCHNYDER 2020-as közleményében [25] a két beadási mód megegyező eredményeit írta le, feltételezve, hogy az id. beadott adag mennyisége elérte az im. dózis minimum 10%-át. FABRIZI 2006-ban kimutatta, hogy a dializált betegek jobb áthangolódást mutattak id. alkalmazás esetén. A kísérletben mindkét applikációs módszer során ugyanazon, teljes im. dózist juttattak a páciensekbe [26].

MIGLIORE és mtsai tanulmányukban megemlítik az id. vakcinákat a COVID-19-pandémiával összefüggésben is. Egyrésztől sürgetik a COVID-19 elleni összes vakcina id. beadással történő tanulmányozását, másrésztől felhívják a figyelmet arra, hogy a vakcinák tört adagú, id. applikációt követő hatékonysága esetén a vakcinahiány világszerte mérsékelhető lenne, az oltóanyag a szegényebb, gazdaságilag gyengébb lábakon álló régiókba is eljuthatna, gyorsítva ezzel a világméretű nyájimmunitás kialakulását [4].

ID TŰ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS ESZKÖZEI SERTÉSEKBN

A sertések id. tű nélküli vakcinázásának egyik jól ismert eszköze a 2001-ben piacra került IDAL (Intradermal Application of Liquids) készülék, amelyet a Frencken Mechatronics (Eindhoven, Hollandia) és az Intervet International BV (Boxmeer, Hollandia) együtt fejlesztett ki az 1990-es években az Aujeszky-betegség leküzdése céljából. Ezeket később a Henke-Sass Wolf (Tuttlingen, Németország), ill. az Intervet jogutódja az MSD Animal Health vette át [27]. Azóta megtalálható még a piacon a Hypradermic (2015), amely a Hipra (Laboratorios Hipra S.A, Amer, Spanyolország) id. tű nélküli készüléke sertések számára [28].

Az IDAL jelenleg két készülékkel képviselteti magát a piacon, az IDAL 3G-vel és az IDAL 3G TWIN-nel (1. kép). Az elsütőbillentyű megnyomása a beoltandó vakcina-adag felszívását és oltófejbe juttatását végzi, míg a bőrbe injektálásért az injektor végén található, nyomásra érzékeny fej felelős, az állat bőrével való érintkezést detektálva. Az IDAL 3G egy, míg az IDAL 3G TWIN két injektorfejjel rendelkezik, így lehetővé téve egy, ill. két oltóanyag egyidejű beadását. Az elektronikus kijelző napi-adag-számlálót, felhasznált vakcinaüveg számlálót és szervizszámlálót (összes kijuttatott adag) tartalmaz. A készülékek az MSD alábbi betegségek megelőzésére kifejlesztett vakcináinak oltására alkalmasak: Aujeszky-féle betegség, PRRS (I. és II. típus), *Mycoplasma hyopneumoniae*, PCV2, valamint, *Lawsonia intracellularis* [29]. A felsoroltak közül Magyarországon hozzáférhető a *M. hyopneumoniae*, PCV2 és a *L. intracellularis* elleni oltóanyag.

Számos emberi kórokozó kapcsán bizonyították már a tört adagú id. vakcinázás hatékonyságát

A sertések id. tű nélküli vakcinázásának egyik jól ismert eszköze a 2001-ben piacra került IDAL-készülék

1. ÁBRA. IDAL® és

Twin IDAL® intradermalis, tű nélküli oltókészülékek
(forrás: MSD Animal Health engedélyével)

FIGURE 1. IDAL® and

Twin IDAL® intradermal needle-free devices

(source: by courtesy of MSD Animal Health)



Súlyukat tekintve a Hipradermic injektorok a piacon elérhető legkönnyebb (külső áramforrás és kompresszor nélkül működő) eszközök

A Hipradermic 2.5 és a Hipradermic 3.0 a Hipra által fejlesztett, szintén akkumulátorral működő, magas nyomáson befecskendező intradermalis injektor (2. kép). A vakcinaadagok felszívása és oltófejbe juttatása automatikus (nincs elsütőbillelnyű), a befecskendezés pedig szintén az állat bőrével való érintkezés általi nyomás hatására történik. A napi adminisztrációs feladatok könnyítését mindkét eszköz esetében Bluetooth-, míg a Hipradermic 3.0 esetében 3G-kapcsolat is segíti. Súlyukat tekintve a Hipradermic injektorok a piacon elérhető legkönnyebb (külső áramforrás és kompresszor nélkül működő) eszközök, amelyeket a Hipra saját vakcinái (*M. hyopneumoniae* – PCV2 kombinált, ill. PRRS) adagolásához fejlesztett ki [30]. Magyarországon az első termék hozzáférhető jelenleg.

2. ÁBRA. Hipradermic™ 3.0

intradermalis, tű nélküli oltókészülék

(forrás: Hipra S.A. engedélyével)

FIGURE 2. Hipradermic™ 3.0

intradermal, needle-free device

(source: by courtesy of Hipra S.A.)



A legtöbb készülékkel kizárólag az id. vakcinák adhatók be, az im. termékek nem

Nagyon fontos megjegyezni, hogy mind a két gyártótól származó összes készülék esetében az id. vakcina adagja 0,2 ml (tehát az im. oltott vakcinák adagtérfogatának 1/10-e), ennek megfelelően a készülékekkel kizárólag az id. vakcinák adhatók be, az im. termékek nem.

Transzdermalis alkalmazást tesznek lehetővé a Pulse Needle Free Systems Inc. (Kansas, USA) által kifejlesztett injektorok. Ezek a sűrített levegő előállításához külső kompresszor csatlakozást igényelnek, vagy külső sűrítettlevegő-tartállyal működnek, amely hátizsákban vagy övtáskában hordozható. Az oltókészülék tehát önmagában egyszerűbb, könnyebb, olcsóbb, mint a belső motoros fentebb ismertetett eszközök, viszont üzemeltetése nehezkesebb. Az amerikai cég termékei között megtalálhatók az elsősorban kistestű, fiatal állatok kis dózisú oltásához

javasolt Pulse 50 Micro Dose névre keresztelt (a beadható dózis intervalluma 0,1 ml és 0,5 ml közötti), valamint a kifejlett állatok vakcinázásához/kezeléséhez használható Pulse 250 és Pulse 500 nevű készülékek. A Pulse 250 dózisintervalluma 0,5 ml és 2,5 ml között, míg a Pulse 500-é 1,0 ml és 5,0 ml között változtatható. A készülékek termékfüggetlenek és nem kizárólag immunizálásra, hanem drága, kisebb dózisú gyógyszerek pontos célba juttatására is javasolják [31]. A Pulse FX a cég könnyű, egyszer használatos injektora (3. kép).

Kanadai cég által fejlesztett termék az AcuShot™ Gen 2 (AcuShot Inc. Ontario, Canada) injektorcsalád (4. kép). Hordozható és fix helyre szerelhető típusai lehetővé teszik több gazdasági haszonállatfaj tú nélküli id. vakcinázását egy készülék segítségével. A beadható dózis 0,2 ml és 2,5 ml között állítható az elektronikus kijelző segítségével. A hatóanyagok nagy nyomáson történő bejuttatását saját erőből, motorikusan végzi, ezért nincs szükség külső erőforrások (CO₂, sűrített levegő) igénybevételére. Egy feltöltött akkumulátorral kb. 1000 állat vakcinázható [32].

3. ÁBRA. Pulse™ FX egyszer használatos transzdermalis, tű nélküli oltókészülék (forrás: Pulse NFS Inc. engedélyével)

FIGURE 3. Pulse™ FX disposable transdermal, needle-free device (source: by courtesy of Pulse NFS Inc.)



4. ÁBRA. AcuShot™ transzdermalis, tű nélküli oltókészülék (forrás: AcuShot Inc. engedélyével)

FIGURE 4. AcuShot™ transdermal, needle-free device (source: by courtesy of AcuShot Inc.)



Az EPIG® (FreVAX™) tű nélküli készülékkel im. vakcinákat im. adagban lehet oltani

A Pulse Needle Free és AcuShot készülékek tudomásunk szerint Magyarországon nem elérhetők kereskedelmi forgalomban.

Az elmúlt két évben csatlakozott a tű nélküli vakcinázásra szolgáló eszközök családjához a Henke-Sass Wolf EPIG® készüléke, amelyet a Boehringer Ingelheim Animal Health (Ingelheim, Németország) FreVAX™ márkanév alatt forgalmaz saját vakcinatermékeihez (5. és 6. kép). Az EPIG® (FreVAX™) készülékről fontos tudni, hogy ezt izomba oltásra (im. injekció) fejlesztették ki, nem intradermalis eszköz, tehát nem az id. készülékekhez alkalmazott vakcinák és nem id. adagban, hanem a szokásos, im. vakcinák, im. adagban oltandók. Az EPIG® (FreVAX™) akkumulátoros (nem igényelnek külső áramforrást), belső motoros, tehát kompresszor csatlakozás nélküli [33].

5. ÁBRA. EPIG® intramuscularis, tű nélküli oltókészülék
(forrás: Henke-Sass Wolf GmbH engedélyével)

FIGURE 5. EPIG® intramuscular, needle-free device
(source: by courtesy of Henke-Sass Wolf)



6. ÁBRA. FreVAX™ intramuscularis, tű nélküli oltókészülék
(forrás: Boehringer Ingelheim Animal Health engedélyével)

FIGURE 6. FreVAX™ intramuscular, needle-free device
(source: by courtesy of Boehringer Ingelheim Animal Health)



VIZSGÁLATOK ÉS EREDMÉNYEK

Jelen közlemény további részében tárgyalt vizsgálatok fontosabb jellemzőit a **Táblázatban** foglaltuk össze.

TÁBLÁZAT. A hivatkozott közleményekben felhasznált vakcinakészítmények, id. készülékek valamint kísérleti elrendezések összefoglaló ismertetése

TABLE. Summary description of the vaccines, id. devices and experimental set-ups used in the cited publications

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
FERRARI és mtsai [34]*	Aujeszky-betegség	Porcilis® Begonia	IDAL®	állatházi, immunválasz, ártalmatlanság	60 napos konvencionális malacok a vakcinázott kocáktól; 30 állat	(i) id. vakcinázott (10)** (ii) im. vakcinázott (10) (iii) placebo kontroll im. (10)
FREY és mtsai [35]	Klasszikus sertéspestis	E ^{rns} deléciós laboratóriumi vakcina	nincs közölve	állatházi, ráfertőzés	9 hetes almotárs SPF malac, 9 állat	(i) id. vakcinázott (2) (ii) per os vakcinázott (3) (iii) placebo kontroll id. (2) (iv) placebo kontroll per os (2)
TEMPLE és mtsai [36]	PCV2	Porcilis® PCV ID Porcilis® PCV	IDAL®	telepi, állatjóléti, stressz és fájdalomosság	28 napos választott malac, 339 állat 15 kutyában	(i) id. vakcinázott (5 kutyica) (ii) im. vakcinázott (5 kutyica) (iii) oltatlan kontroll (5 kutyica)
DALMAU és mtsai [37]	PRRSV-1	Unistrain® PRRS	Hipradermic™	állatházi, állatjóléti, viselkedés, stressz	28 napos választott malac, 72 állat	(i) im. vakcinázott (24) (ii) id. vakcinázott (24) (iii) oltatlan kontroll im. (24)
TEMPLE és mtsai [38]	PRRSV-1	Porcilis® PRRS	IDAL®	telepi, állatjóléti, viselkedés, stressz	Vemhes koca, 90 állat	(i) id. vakcinázott (45) (ii) im. vakcinázott (45)
BAKER és mtsai [41]	PRRSV-2	Ingelvac® MycoFLEX ^a	AcuShot™	állatházi, virulens PRRSV II. terjedése iatrogén úton	4 hetes PRRS mentes malac, 88 állat	(i) Virulens PRRSV-2 fertőzött + MycoFLEX id. és im. vakcinázott – fertőzési forrás (ii) id. vakcinázott ugyanazzal a készülékkel mint (i) (iii) id. vakcinázott ugyanazzal a tűvel mint (i) (iv) placebo kontroll (v) oltatlan kontroll
GÖLLER és mtsai [45]	<i>M. hyopneumoniae</i>	Porcilis® Mhyo ID ONCE Stellamune® ONE	IDAL®	telepi, állatjóléti, viselkedés, testtömeggyarapodás, helyi reakciók, oltás gyorsasága	szopósmalac (nincs pontos kor megadva), 672 állat	(i) id. vakcinázott (338) (ii) im. vakcinázott (334)
MADAPONG és mtsai [48] (A) kísérlet	PRRSV-2	Ingelvac® PRRS MLV Prime Pac™ PRRS	nincs közölve	állatházi, vakcina-vírus ürítés, immunválasz	3 hetes, PRRS mentes malac, 112 állat	(i) id. vakcinázott Ingelvac® (21) (ii) im. vakcinázott Prime Pac™ (21) (iii) im. vakcinázott Prime Pac™ (21) (iv) vakcinázatlan kontroll (21) (v) sentinel elosztva i-iii csoportok között (28)

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
MADAPONG és mtsai [48] (B) kísérlet	PRRSV-2	Diluvac Forte ^a	IDAL [®] G3	állatházi, virulens PRRSV-2 terjedése iatrogén úton	3 hetes, PRRS mentes malac, 42 állat	(i) nagy dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (ii) nagy dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (iii) kis dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (iv) kis dózis ráfertőzés + id. oltás (3) (v) nem fertőzött kontroll (3) (vi) sentinel elosztva i-v csoportok között (27)
AGUIRRE és mtsai [49]	PRRSV-1	Unistrain [®] PRRS	Hipradermic [™]	állatházi, immunválasz, vakcinavírus-űrités	3 hetes, PRRS MDA+ ^b és PRRS mentes malacok, 56 állat	(i) PRRS MDA+ id. (14) (ii) PRRS mentes im. (14) (iii) PRRS MDA+ id. (14) (iv) PRRS mentes id. (14)
MARTELLI és mtsai [50]	PRRSV-1	Porcilis [®] PRRS	IDAL [®]	állatházi, immunválasz, ráfertőzés	5 hetes, PRRS szeronegatív, 18 állat	(i) Porcilis PRRS id. (6) (ii) Porcilis PRRS id. (6) (iii) vakcinázatlan kontroll (6)
JONES és mtsai [51] 1. kísérlet	<i>M. hyo.</i>	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Dermo-Jet ^c	állatházi, immunválasz	13 hetes, <i>M.hyo</i> mentes, 47 állat	(i) id. – adjuváns EM (ii) id. tűvel – adjuváns EM (iii) id. DJ – adjuváns EM (iv) id. DJ – adjuváns Aq B (v) id. DJ – adjuváns Aq C (vi) id. DJ – placebo kontroll
JONES és mtsai [51] 2. kísérlet	<i>M. hyo.</i>	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Vaccijet model 02 ^c	állatházi, ráfertőzés, védettség	4-5 hetes, <i>M.hyo</i> mentes, 47 állat	(i) id. Vj – adjuváns EM – 2x oltott (ii) id. Vj – adjuváns EM – 1x oltott (iii) id. Vj – adjuváns AqB – 2x oltott (iv) id. Vj – adjuváns AqC – 1x oltott (v) oltatlan kontroll

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
JONES és mtsai [51] 3. kísérlet	M. hyo.	laboratóriumi vakcinák, különböző bakterinek és adjuván-sok	Vaccijet model O2 ^c	állatházi, ráfertőzés, védettség	19-21 napos, M.hyo mentes, 60 állat	(i) id. Vj – adjuváns EM nagy dózis (ii) id. Vj – adjuváns EM kis dózis (iii) id. Vj – adjuváns AqB nagy dózis (iv) id. Vj – adjuváns AqB kis dózis (v) oltatlan kontroll
TASSIS és mtsai [52]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, M. hyo elleni védelem, testtömeggyarapodás	4 hetes malacok, M. hyo fertőzött telep, 1051 állat	(i) id. vakcinázott (346) (ii) im. vakcinázott (351) (iii) placebo kontroll (354)
MARTELLI és mtsai [53]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE „A” és „B” jelű M. hyo IM vakcinák	IDAL®	állatházi, immunválasz	28 napos M. hyo mentes malac, 40 állat	(i) id. vakcinázott (10) (ii) im. vakcinázott „A” (10) (iii) im. vakcinázott „B” (10) (iii) placebo kontroll (10)
BEFFORT és mtsai [54]	M. hyo.	Porcilis® M Hyo ID ONCE M+Pac®	IDAL®	telepi, ártalmatlanság, M. hyo elleni védelem, testtömeggyarapodás	4 hetes malacok, M. hyo fertőzött telep, 420 állat	(i) id. vakcinázott (138) (ii) im. vakcinázott (144) (iii) placebo kontroll (138)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE egyszerre beadva	IDAL®	számos kísérlet együttes ismertetése lásd 1.a táblázat	lásd 1.a táblázat	lásd 1.a táblázat
Suh és mtsai [56]	PCV2, M. hyo	MHYO-SPHERE® PCV ID	Hipradermic™	állatházi, ráfertőzés, védettség	21 napos malacok ^d , 35 állat	(i) id. vakcinázott – PCV+M.hyo fert. (5) (ii) id. vakcinázott – PCV fert. (5) (iii) id. vakcinázott – M.hyo fert. (5) (iv) vakcinázatlan – PCV+M.hyo fert. (5) (v) vakcinázatlan – PCV fert. (5) (vi) vakcinázatlan – M.hyo fert. (5) (vii) vakcinázatlan – nem fertőzött (5)

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
JACOBS és mtsai [57] 1-2. kísérlet	<i>L. intracellularis</i>	Porcilis® Lawsonia ID orális vakcina	IDAL®	állatházi, ráfertőzés, védettség, 2 kísérlet	3 hetes malacok, PRRS, M.hyo mentes és <i>L. intracellularis</i> negatív állományból, 125 állat	(i) id. vakcinázott (25+25 – 1. és 2.). (ii) szájon át vakcinázott (25 – csak 1.) (iii) vakcinázatlan kontroll (25+25 – 1. és 2.)
JACOBS és mtsai [57] 3. kísérlet	<i>L. intracellularis</i>	Porcilis® Lawsonia ID	IDAL®	telepi, hatékonyság	akut ileitisben szenvedő állomány, 12-18 hetes növendékek, 3 261 állat	(i) id. vakcinázott (1628) (ii) vakcinázatlan kontroll (1633)
WERTENBROEK és mtsai [58]	<i>L. intracellularis</i> , PCV2	Porcilis® Lawsonia ID feloldva Porcilis® PCV ID-ben	IDAL®	telepi, hatékonyság	akut ileitisben szenvedő állomány, 3-12 hetes malacok állományvakcinázása	(i) id. vakcinázott – 7 hónapos időszak (ii) im. vakcinázott – megelőző 4 hónapos időszak (iii) orálisan vakcinázott – megelőző 15 hónapos időszak

Jelmagyarázat

* [n] a hivatkozás sorszámát az irodalomjegyzékben.

** (n) állatlétszám az adott csoportban. Ahol nem szerepel, ott a hivatkozásban nincs pontosan megadva

^a a vizsgálat nem a (vakcina)készítményre vonatkozott. Az csak a PRRSV-2-fertőzés átvitelének eszközeként szolgált.

^b MDA+ maternális ellenanyagokkal rendelkező

^c humán id. tű nélküli eszközök, állatgyógyászatban nem használatosak

^d az állatok egészségügyi státusza nincs közölve, de a kísérlet jellege miatt nyilvánvalóan PCV2- és M.hyo-mentes

1.A TÁBLÁZAT: Sno és mtsai [55] közleményében tárgyalt kísérletek

Hivatkozás	Betegség / Kórokozó	Vakcina	ID eszköz	Kísérlet típus	Állat kategória, létszám	Csoportok / beavatkozások
Sno és mtsai [55]	PCV2	Porcilis® PCV ID	IDAL®	állatházi, ártalmatlansági	3 hetes SPF malac, 30 állat	(i) id. vakcinázott (20) (ii) id. placebo kontroll (10)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, ártalmatlanság	3 hetes malac, 264 állat, 3 telepen	(i) PCV id. vakcinázott (90) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (87) (iii) vakcinázatlan kontroll (87)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	állatházi, ráfertőzés, immunválasz (4 kísérlet)	3 hetes SPF malac, 225 állat	(i) PCV id. vakcinázott (95) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (75) (iii) vakcinázatlan kontroll (55)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, hatékonyság, elhullások kivédése	3 hetes malac, PCV2 és M.hyo fertőzött telep, 1810 állat	(i) PCV id. vakcinázott (606) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (602) (iii) vakcinázatlan kontroll (602)
Sno és mtsai [55]	PCV2, M. hyo egyszerre beadva	Porcilis® PCV ID Porcilis® M Hyo ID ONCE	IDAL®	telepi, hatékonyság, PCV, M.hyo megbetegedés elleni védelem, testtömeggyarapodás	3 hetes malac, PCV2 és M.hyo fertőzött telep, 1216 állat	(i) PCV id. vakcinázott (280) (ii) PCV+M.hyo id. vakcinázott (281) (iii) M.hyo id. vakcinázott (326) (iv) vakcinázatlan kontroll (329)

AZ ID. TŰ NÉLKÜLI VAKCINÁZÁS JELLEMZŐI, ELŐNYEI

Kisebb vakcinaadag

FERRARI és mtsai 60 napos sertéseket vakcináztak kétszer, 4 hetes időközzel Aujeszky-betegség ellen im. és id. alkalmazott vakcinákkal. Az im. vakcina dózisa 2 ml, az id. beadott oltóanyag mennyisége 0,2 ml volt (IDAL készülékkel). Az első vakcinázást követő 0., 2., 4., 5., 6. és 7. héten vett vérmintákban a következő paraméterek vizsgálatára került sor: Aujeszky-vírus specifikus neutralizáló ellenanyag, interferon gammát (IFN- γ) szekretáló sejtek, lymphocyta-alakok és IFN- γ -génexpresszió. A kísérlet végén az összes mért paramétert figyelembe véve kijelenthető, hogy a 0,2 ml dóziszú id. és a 2 ml dóziszú im. beadott vakcinával hasonlóan erős humorális és celluláris immunválasz váltható ki [34].

Az id. vakcinázás során általában az im. adag tizede szükséges

FREY és mtsai kísérletük során klasszikus sertéspestis (KSP) laboratóriumi, kísérleti markervakcinát (E^{ms} -gén mentes, de E2-génnel rendelkező variáns) alkalmaztak oralis (po.) és id. beadással sertéseken. A kísérletben oralis applikációnál 10 ml, az id. applikációnál 0,5 ml vakcina alkalmazására került sor, 5 egyenlő adagra (0,1 ml) elosztva a nyak 5 különböző részén. A beadásra használt készülékről nincs említés a közleményben. A vakcinázást követően 23 nappal az állatokat ráfertőzték KSP-vel. Naponta vizsgálták a klinikai tünetek előfordulását, ill. mérték a sertések testhőmérsékletét. Továbbá vér-, és nyálminták vételére került sor a vakcinázást követő 0., 9., 14. és 21. napon, majd a ráfertőzést követően naponta 10 napig. A ráfertőzést követően az id. vakcinázott állatok tünetek nélkül vészelték át a betegséget, legfeljebb 1°C testhőmérséklet emelkedés mellett. Ezzel szemben az oralisan vakcinázott állatok közül csupán egy vészelté át a betegséget. Az igen korlátozott védettség magyarázata, hogy egyfelől oralis (vagy oronasalis) vakcinázás esetén az E^{ms} proteinnek kulcsszerepe lehet az immunválasz indukálásában és az E^{ms} -t kódoló gén hiányzott a markervakcinából, másfelől po. vakcinázás során csak a vakcina adag töredéke juthatott el antigénprezentáló célsejtekhez, míg id. oltáskor a teljes adag a bőrbe kerül. A po. csoport többi egyede és a kontrollcsoport minden egyede leölésre került a súlyos tünetek miatt (42°C-ig terjedő láz és egyéb tünetek). Az id. állatokat leszámítva a ráfertőzést követően az összes állat vérből ki lehetett mutatni a KSP vírusát. Ezzel szemben anti-E2 ellenanyagot valamint IFN- γ -szekretáló sejteket csak az id. vakcinázott állatokból lehetett kimutatni, valamint esetükben enyhébb és sokkal rövidebb leukopenia volt megfigyelhető, mint a po. vakcinázott és kontroll csoport egyedeiben [35].

Állatjólét

Az id. tű nélküli technika alkalmazásával csökkenthető a fájdalomérzet, és az állatokat érő stressz mértéke is. Ez megnyilvánul az állatok viselkedésében, valamint (elsősorban vérből és nyálból) mérhető stresszparaméterek értékeiben is.

Az id. tű nélküli technika alkalmazásával csökkenthető a fájdalomérzet, és az állatokat érő stressz mértéke is

Egy tanulmány kimutatta, hogy az id. vakcinázott malacoknak nagyobb volt a szopási és mozgási aktivitásuk oltás után, mint im. oltott társaiknak [27]. TEMPLE és mtsai kutatásuk során megállapították, hogy a hátrálási próbálkozások aránya jelentősen nagyobb volt az im. vakcinázott malacoknál (39%) mint az id. (7%) vagy kontroll (3%) csoportoknál. Ugyanez volt megállapítható a fájdalom hanggal történő jelzésének (vokalizáció) megfigyelésekor: im. (32%) míg id. és kontroll (7%). A szociális viselkedés és aktivitás jelentősen csökkent az im. csoportban a kontroll és id. csoportokhoz képest, azonban a pihenő testhelyzet felvételét nem befolyásolta a vakcina applikálás módja [36]. DALMAU és mtsai kísérletük során az id. tű nélküli, valamint im. tűs vakcinázási módszereket hasonlították össze 28 napos malacok esetében a malacok viselkedése alapján. Ennek részét képezte egy averziós teszt, amelynek során a malacok egy 4 m hosszú és 20 cm széles pályán kellett áthaladniuk, valamint vizsgálták az állatok vokalizációját, mint a fájdalom egyik potenciális jelét. A kísérlet során azt tapasztalták, hogy 10 perccel az oltás után az im. vakcinázott malacok csoportja szignifikánsan lassabban haladt át a pályán, mint a kontroll és az id. vakcinázott malacok. Emellett az oltás közben a kontrollcsoport

12%-a, az id. 52%-a, az im. csoport 88%-a adott ki hangot. Ennek mérése során a visítás (decibelben mérve) az im. csoportban volt a leghangosabb [37]. Kocák különböző módszerekkel végzett vakcinázásakor tett megfigyelések során szignifikánsan kevesebb akut félelem- vagy fájdalomreakciót észleltek (visítás) az id. tű nélküli módszerrel oltott állatoknál, mint a klasszikus tűs beadási mód alkalmazásakor. Emellett a tűvel vakcinázott kocáknál csökkent aktivitást tapasztaltak, ill. a másnapi látogatáskor a tűvel oltott kocáknál jelentősen megnőtt a hátrálás gondozőik elől, még azon kocák 33%-ában is, amelyek az oltáskor fájdalmat vagy félelmet nem jeleztek. Ezzel szemben, a pihenési és szociális viselkedésben nem volt különbség a csoportok között [38].

Az akutfázis-fehérvérjék a plazmafehérvérjék egy olyan csoportja, amelyek koncentrációja megváltozik a szervezetet ért káros hatásokra (pl. gyulladás, sérülés, fertőzés). Sertésekben a legfőbb akutfázis-fehérvérjék a C-reaktív protein és a haptoglobin, amelyek szintje emelkedik a szervezetet érő akutfázis-reakció során (pozitív akutfázis-fehérvérje) [39]. Több kutatás is arról számolt be, hogy a vérből mérhető gyulladásos paraméterek közül C-reaktív protein, valamint a haptoglobin szintje az im. vakcinázott sertések esetében magasabb volt, mint az id. vakcinázott társaiké, ami intenzívebb gyulladást, és kifejezettebb stressz állapotot jelez [36]. Sertések esetében a stressz szintjének értékelésére nyálból mérhető biomarkerek is jól használhatók (chromogranin-A, alfa-amiláz, kortizol). TEMPLE és mtsai kutatásuk során azt tapasztalták, hogy id. tű nélküli vakcinázás során a nyálban mért chromogranin-A szintje kisebb mértékben növekedett mint a klasszikus im. applikálás során, azonban a nyál alfa-amiláz- és kortizolszintje nem mutatott különbséget a két applikálási mód között [38].

Kórokozók átvitelének csökkentése

A kórokozók iatrogén módon, elsősorban véres beavatkozások (pl. kontaminált sebészeti eszközök, többször használt tűk, vértranszfúzió) során történő átvitele a humán- és állatorvoslás területén egyaránt jól ismert és széles körben publikált jelenség. Számos, állatorvosi szempontból fontos vírus iatrogén átvitele leírásra került, mint pl. a szarvasmarha leukaemiavírusa, a szarvasmarha vírusos hasmenésnek vírusa (BVDV), a lovak fertőző kevésvérűségének vírusa, vagy éppen a sertések reprodukciós zavarokkal és légzőszervi tünetekkel járó szindrómájának vírusa (PRRSV). A iatrogén transzport szempontjából fontos beavatkozások ezen publikációkban a szarvtalanítás, tetoválás, kisebb műtétek, valamint tűk többszöri használata volt [40]. BAKER és mtsainak megfigyelése szerint PRRSV-2-ráfertőzés után 5–7 nappal végzett id., ill. im. vakcinázással (a *M. hyopneumoniae* elleni vakcina ugyanazzal a készülékkel, vagy tűvel beadva a ráfertőzötteket követően a sentinel állatoknak) az összes im. oltott állat (12-ből 12) megfertőződött PRRS-sel, míg az id. oltást követően 12-ből csak egy (8%) [41]. MADAPONG és mtsai állatházi kísérlet körülményei között úgy találták, hogy id. tű nélküli készülékkel a virulens PRRSV nem vihető át érzékeny állatokra, míg im. oltással igen [48]. Fontos megemlíteni, hogy a tű nélküli injekciós módszer alkalmazásával sem lehet teljes mértékben megakadályozni a kórokozók átvitelét, de mindenképpen csökkenthető annak kockázata [40–43].

Gyorsaság

IMEAH és mtsai kutatásuk során azt állapították meg, hogy a tű nélküli vakcinázás gazdasági előnyei elsősorban a munkaerőköltség csökkentéséből adódnak. Kutatásuk során mérték a vakcinázás idejét tű nélküli és tűs módszer esetében egyaránt. Azt tapasztalták, hogy választott malacok esetében a tű nélküli módszer alkalmazása átlagosan 2,3-szor gyorsabb volt, mint a tűvel oltás (tűvel: átlag 9,58 s; tű nélkül: átlag 4,21 s). Ezt azzal magyarázták, hogy több időt vesz igénybe a tű pozicionálása, valamint a tű eltörésének, és az öninjekciózásnak az elkerülése

A tű nélküli vakcinázás jelentősen lecsökkenti a iatrogén kórokozó-átvitel kockázatát

**Jelentős munkaidő-
megtakarítás érhető el
az id. vakcinázással**

nagyobb elővigyázatosságot igényel [44]. GÖLLER és mtsai összehasonlították egyebek mellett az im. és id. vakcinázás időigényét szopós malacok esetében. Eredményeik szerint egy malac id. oltása 11, míg im. oltása 17 másodpercig tartott átlagosan [45]. Az MSD tájékoztatója szerint egy oltófejes id. készülék használata 35%-al csökkenti a vakcinázással töltött időt, két oltófej, így két vakcina egyidejű használata esetén a megtakarított idő akár 50% is lehet. Előnye továbbá, hogy az id. vakcinázás során a beadás helye rugalmasan megválasztható (nyak két oldala, gerincvonal, hátsó láb), míg im. applikációnál a nyak két oldalára kell szorítkoznunk [29].

Helyi reakciók

TEMPLE és mtsai malacokon végzett vizsgálatban a PCV2-vakcinázást követő napon az id. oltott (IDAL) állatok 18%-ában figyeltek meg helyi reakciót (kb. 0,5 cm-es tömött duzzanat) amely az állatok 7%-ában maradt tapintható a 21. napon. Im. vakcinázott malacok esetében a helyi reakciók gyakorisága 1% volt [36]. Egy másik felmérésük során kocák viselkedését, fiziológiai paramétereit (lásd állatjóléti rész) és egyebek között a helyi reakciók gyakoriságát vizsgálták PRRS-vakcina IDAL készülékkel, ill. im. beadását követően. Az id. oltott kocák 50%-a mutatott bőrreakciót 28 és 52 órával a vakcinázás után (0,5 mm átmérőjű gyulladt terület), azonban 28 nappal a vakcinázást követően már nem volt tapasztalható semmilyen elváltozás. Ezzel szemben az im. túvel oltott kocák 9%-a mutatott bőrreakciót 28 órával a vakcinázást követően, ami a 3. napra 22%-ra emelkedett és ezen a szinten maradt a 28. napig. Az elváltozások között akár 3 cm átmérőjű tályogok is előfordultak, amelyek esetenként kifakadtak [38]. Több más közlés egybecsengő megfigyelése alapján elmondható, hogy tű nélküli id. vakcinázás során közvetlen a vakcina beadása után és azt követően 1–2 napig helyi reakció megfigyelhető az oltott állatok döntő többségénél, amely kb. 0,5–1 cm átmérőjű tömött, nem fájdalmas duzzanatban nyilvánul meg és nagyjából a helyes vakcinabeadási technika következménye. Ezek az apró duzzanatok 21–28 nappal az oltás után nyomtalanul eltűnnek. Az id. beadás után a bőrfelületen megjelenő vakcinafolt, amely egyébként a beadott vakcina mennyiségének kb. 10%-a szintén a technika természetes velejárója és nem befolyásolja a hatékonyságot.

**Az id. vakcinázás
során nagyobb
arányban figyelhetők
meg helyi reakciók**

Élelmiszer-biztonság

Tű használata során fennáll a veszélye annak, hogy a tű az állat testébe beletörik, esetleg a tűből apró darabok maradnak a testben, ami megjelenhet a sertéshúsban, így veszélyt jelenthet a fogyasztóra is, továbbá ronthatja a hasított félsertés minőségét ezáltal értékét is. Az oltás helyén kialakuló tályogok előfordulási esélye minimálisra csökkenthető. A vakcinázásra visszavezethető vágóhídi kobzások előfordulása gyakorlatilag nullára csökken [27, 44, 46]. Emellett az istállóban a földre ejtett tűk is sérüléseket okozhatnak (akár le is nyelheti az állat).

Dolgozói biztonság és hibamegelőzés

**A tű nélküli technika
alkalmazása a
kezeléseket végző
személyzet biztonságát
is fokozza**

A tű nélküli technika alkalmazása a kezeléseket végző személyzet biztonságát is fokozza, ugyanis kiküszöbölhetővé válnak a tű által okozott sérülések, véletlen önvakcinázások [44, 46]. HAFER és mtsai a sertéses állatorvosokat érő leggyakoribb veszélyforrásokat mérték fel az USA-ban. Ennek során a megkérdezett állatorvosok 73%-át érte tű által okozott sérülés munkája során [46]. Bár megjegyzendő, hogy a tű nélküli módszer sem 100%-ban biztonságos, használatához képzett személyzetre van szükség [47]. A Hipradermic és IDAL készülékeken a vakcinaadag mennyisége fix és gyárilag beállított, nem módosítható. Mindezek hatására a helytelen mennyiségű vakcina beadása, az eszköz „véletlen elállítódása” miatt is kizárt [29, 30].

Veszélyes hulladék mennyiségének csökkenése

A tű nélküli készülékek használatakor nem kell számolnunk több száz-, esetenként több ezer egyszer használatos tű alkalmazásával, hulladékká válásával. Az id. applikátorok által befecskendezett kisebb (legtöbbször az im. adagok 1/10-e) vakcinaadagnak köszönhetően az üres gyógyszeres göngyöleg mennyisége is jelentősen csökken. Fentiekből következik, hogy kisebb lesz a környezeti terhelés, csökkennek a veszélyes hulladékok ártalmatlanítási költségei [29].

EGYES KÓROKOZÓK ELLENI ID. VAKCINÁZÁSSAL SZERZETT TAPASZTALATOK PRRS

MADAPONG és mtsai vizsgálták a PRRSV-2 (korábban: amerikai) elleni vakcinák (Ingelvac PRRS MLV Boehringer Ingelheim, ill. Prime PAC PRRS MLV Merck Animal Health) vakcinavírus ürítését és immunogenitását (ellenanyag, ill. IFN- γ -szekretáló sejtválasz) („A” kísérlet), valamint a virulens PRRSV-vel történt ráfertőzés után végzett vakcinázással a PRRSV átvitelét sentinel állatokra im., ill. id. – hatóanyagot nem tartalmazó adjuvánssal történő – oltás során („B” kísérlet). A vakcinákat a gyártók ajánlásai szerint alkalmazták, az id. vakcinázás IDAL 3G készülékkel történt.

Az „A” kísérlet során az ELISA-teszttel mérhető (tehát döntően IgG) ellenanyagválasz valamivel később (vakcinázás után 28. napra) alakult ki az id. csoportban, mint a két im. csoportban (7–14. napra), de ezt követően egyformán magas szinten maradt. Az IFN- γ -szekretáló sejtek mennyisége ellenben az id. csoportban volt a legnagyobb. A szérumban legkisebb vakcinavírústiteret az id. csoportban mérték, a váladékokban egyik csoportban sem mutattak ki vakcinavírúst. Egyetlen sentinel állat sem hangolódott át.

A „B” kísérletben két csoport nagy, míg másik kettő kisdózisú virulens PRRSV-2-ráfertőzést kapott. Ezt követően az adjuvánssal (Diluvac Forte) végzett im., ill. id. oltás során az id. készülékkel egyetlen sentinel állatra sem sikerült átvinni a PRRSV-t, míg az im. csoportokban minden sentinel állat megfertőződött, függetlenül attól, hogy nagy vagy kis PRRSV-dózist kapott állatokkal oltották együtt [48].

AGUIRRE és mtsainak 2022-ben megjelent cikkében PRRSV-szeronegatív és szeropozitív malacokon vizsgálta a Hipra Unistrain PRRS vakcina immunológiai hatásait, választási korban történő id. és im. vakcinázást követően. A beadást követő 6 héten át hetente vizsgálták a PRRSV-ellenanyag szinteket vírusneutralizációs teszttel. Vizsgálták továbbá az IFN- γ -szintet, lymphocytá-proliferációt és a szérum IL-12-szintjeit is. Az id. oltást immunológiai szempontból az im. beadással egyenértékűnek találták, még a maternális immunitás jelenléte esetén is. A megnézett paraméterek egyikében sem volt a két csoport között szignifikáns eltérés [49].

MARTELLI és társai vizsgálták a Porcilis PRRS (MSD) vakcina id. vagy im. applikálása után kialakuló vakcinavírus- és ellenanyagszinteket, nem vakcinázott kontrollcsoporttal szemben. Minden vakcinázott malacban termelődött PRRSV elleni ellenanyag, néhányban vakcinavírus okozta viraemiát figyeltek meg. A kísérletben részt vevő állatok mindvégig tünetmentesek maradtak. A vakcinázást követő 35. napon intranasalisán vadvírussal fertőzték az állatokat. A ráfertőzést követő vérvizsgálatok kimutatták, hogy a vakcinázott csoportokban vadvírus okozta viraemia kialakulása szignifikánsan kevesebb volt nem vakcinázott társaikhoz képest. A vakcina beadásának módjában a vizsgálatok nem mutattak ki különbséget [50].

Mycoplasma hyopneumoniae

JONES és mtsai három különböző kísérletben tanulmányozták a *Mycoplasma hyopneumoniae* (*M. hyo*) vakcina id. applikálást követő hatásait mentes állatokon. Vizsgálataikban részint humán id. oltókészülékeket (Derma-Jet, ill. VacciJet), részint kicsi (26G) tűvel történő id. vakcinázást alkalmaztak és ezeket im. vakcinázással

Számos kísérletben bizonyították PRRS elleni id. vakcinák hatékonyságát

hasonlították össze. Megállapították, hogy az id. vakcinázás után nagyobb ellenanyag-titer mérhető, mint im. vakcinázás után. Az ellenanyagválasz id. vakcinázás után a 21. napra alakult ki. Ráfertőzés után a bronchusváladékban magasabb IgG- és IgA-szinteket mértek az id. oltott állatokban a placebo kontrollhoz képest és a tüdőelváltozások pontszáma szignifikánsan kisebb volt [51].

GÖLLER és mtsai kutatásukban a 627 malac *M. hyo* elleni id. (338 db) és im. (334 db) vakcinázásnak a napi testtömeg-gyarapodást befolyásoló hatását és helyi reakciókat hasonlították össze. A kísérlet során végzett mérések azt mutatták, hogy az id. oltásnak nem volt negatív hatása a teljesítményre, a megjelenő bőrtünetek csupán a kívánt helyi immunreakció okán keletkeztek és 7 napnál tovább nem mutatkoztak. Emellett az id. vakcinázással időt lehetett megtakarítani az im. oltáshoz képest [45].

TASSIS és mtsai 1051 db, 28 ± 3 napos szopós malacot három vizsgálati csoportba osztottak: *M. hyo* ellen id. és im. vakcinázott, valamint kontroll. Az eredmények alapján a napi testtömeg-gyarapodásban nem volt különbség a két vakcinázott csoport között, azonban ezek jelentősen jobb eredményt hoztak a kontrollhoz képest: $+23$ g/nap, ill. átlagosan $+3,7$ kg a vágási testtömegben. A hízókori légzőszervi betegség klinikai tüneteinek gyakorisága az id. csoport egyedei közt (5,1%) szignifikánsan kisebb volt az im. vakcinázott (9,2%) és a kontroll csoporthoz (15,5%) képest és ehhez hasonló képet mutattak a vágóhídi tüdőelváltozások is [52].

***Mycoplasma hyopneumoniae* ellen is hatékonynak bizonyultak az id. alkalmazott vakcinák**

MARTELLI és mtsai *M. hyo* id. és két másik vakcina im. alkalmazása, valamint kontrollcsoport (csak adjuváns) eredményeit hasonlították össze. A BAL- (bronchoalveolar lavage) minták vizsgálatok az összes csoport PCR-negatív volt *M. hyopneumoniae*. A BAL-mintákból kimutatható IgG és IgM ellenanyagok esetében a 4. és 8. héten nem volt különbség a csoportok között, azonban IgA tekintetében az id. és az egyik im. csoport jelentősen nagyobb értékeket mutatott. A BAL-citokinek közül csak az IL-10 mutatott érdemi különbséget, amely a 8. hétre az id. csoportnál szignifikánsan nagyobb értéket ért el, mint az összes többi csoport. Az IFN- γ -szekretáló sejtek vizsgálatok az id. és az első im. csoportban a 4. és 8. héten is jelentősen nagyobb értéket mértek a kontroll és másik im. csoporthoz képest. A vakcinázás utáni 4. és 8. héten az id. és az egyik im. csoport malacai szeropozitívak voltak, míg a másik im. és kontrollcsoport negatívak. Összességében elmondható, hogy az id. vakcinázás stimulálja a szisztémás humoralis és celluláris immunválaszt, valamint lokális nyálkahártya-immunválaszt is indukál [53].

BEFFORT és mtsai vizsgálatának célja a Porcilis® M Hyo id. ONCE és az egyszer im. beadott M+Pac® vakcinák összehasonlítása ártalmatlanság és hatékonyság szempontjából, telepi körülmények között. A 3 hetes malacokból kialakított két vakcinázott (im., ill. id.) csoport mellett placebo kontroll (Diluvac Forte adjuváns im. ill. id.) is szerepelt. Az id. vakcinát kapott csoport szignifikánsan nagyobb helyi reakciót mutatott (1,5 cm), mint az id. kontroll csoport (0,5 cm), mindkét esetben a 7. napra megszűntek a duzzanatok. Az im. csoportokban nem volt jelentős helyi reakció. A tüdőmintákban PCR-pozitív állatok aránya: 19,2% az id., 25,9% az im. és 40,9% a kontrollcsoportban. A napi testtömeg-gyarapodásban nem volt különbség az id. és im. vakcinázott csoport között, de mindkettő jelentősen jobb volt a kontrollénál (id.: 913,4 g; im.: 924,5 g; placebo: 875,6 g).

Vágóhídi tüdőelváltozásokat tekintve az 5%-nál nagyobb gyulladáisos tüdőterülettel rendelkező egyedek aránya az id. csoportban 7,8%, az im. csoportban 8,8% a kontrollcsoportban 19,2% volt, azaz mind a két vakcinázott csoportban szignifikánsan kisebbnek bizonyult a tüdőelváltozások aránya a kontrollhoz képest [54].

2-es típusú sertéscircovírus – PCV2

Sno és mtsai PCV2 elleni id. vakcina, valamint ezzel egyszerre (a nyak ellentétes oldalába) beadott *M. hyo* elleni id. vakcina ártalmatlanságát és hatékonyságát elemzik, öt állatházi és három telepi vizsgálat során. Az állatházi vizsgálatok során vakcinázott állatok 95%-ában figyeltek meg az id. oltásra általában jellemző apró helyi reakciót (0,5–1 cm tömör duzzanat), míg a telepi vizsgálatokban elvértve tapasztaltak helyi reakciót (legfeljebb 3 cm átmérőjű duzzanat). Ennek oka nyilvánvalóan az állatházi, ill. telepi vizsgálatok körülményeiből adódóan az eltérő megfigyelési pontosság. Összességében ártalmatlansági aggály sem a PCV2 elleni vakcina, sem a két vakcina együttes adása során nem merült fel. Ráfertőzési kísérletekben sem jelentett hátrányt az egyszerre beadás. A telepi vizsgálatok során az elhullási arányban statisztikailag szignifikáns, 5 százalékpontos csökkenést („A” kísérlet), a napi átlagos testtömeg-gyarapodásban mindkét kísérletben szignifikáns növekedést figyeltek meg elsősorban a hizlalási időszakban. A „B” kísérletben vizsgált *M. hyo*-ra jellemző tüdőelváltozások pontszáma szignifikánsan kisebb volt az *M. hyo* és PCV2+*M. hyo* vakcinázott csoportokban a csak PCV2-vel oltott, ill. vakcinázatlan csoportokhoz képest. A PCV2-viraemia mértéke mindkét vizsgálatban szignifikánsan kisebb volt a PCV2, ill. PCV2 + *M. hyo* vakcinázott csoportokban a kontrollhoz képest [55].

Suh és mtsai PCV-2 és *Mycoplasma hyopneumoniae* elleni intradermalis kombinált készítményt (MHYOSPHERE® PCV ID Hipra) alkalmaztak 0,2 ml-es adagban 21 életnapos sertéseken, amelyeket 49 életnaposan *M. hyo*-val (intratrachealis) és/vagy PCV2-vel (intranasalis) fertőztek. A két kórokozóval egyszerre történő ráfertőzéses kísérlet során a vakcinázott állatok növekedési erélye javult a kontrollcsoporthoz képest (ráfertőzés, és ráfertőzést követő 21 nap közötti időszakban mérhető, vakcinázott: $662,86 \pm 68,46$; nem vakcinázott: $479,05 \pm 51,87$). Az oltás megnövelte a PCV2 elleni neutralizáló ellenanyagok, valamint specifikus IFN- γ -szekretáló sejtek mennyiségét a ráfertőzést követően. Ezzel szemben szignifikánsan csökkent a PCV2-viraemia mértéke, a *M. hyo* mennyisége a légcsőben, valamint a tüdő (mycoplasma-szerű elváltozások 0–6 skálán, vakcinázott: $1,92 \pm 0,67$; nem vakcinázott: $4,12 \pm 0,46$) és nyirokszövetek (0–5 skálán– vakcinázott: $1,4 \pm 0,37$; nem vakcinázott: $3,4 \pm 0,81$) elváltozásainak mértéke. Elmondható, hogy a kombinált vakcina hatékony védelmet nyújtott a *M. hyo*-val és PCV2-vel szemben egyaránt [56].

Lawsonia intracellularis

A *L. intracellularis* elleni inaktivált id. vakcinát mind ráfertőzés esetén, mind nagyüzemi körülmények között 2020-ban Jacobs és mtsai vizsgálták. A 3 hetesen id. oltott állatok szignifikánsabban jobb testtömeg-gyarapodást, kisebb mértékű kórokozóürítést (bélvár-PCR), baktériumkolonizációt (ileum mucosa PCR), valamint makroszkópikus és mikroszkópikus ileumelváltozásokat mutattak. A nagyüzemi kísérlet során a *L. intracellularis*hoz köthető elhullás és az összes elhullás 1,2% ponttal esett vissza. A napi testtömeg-gyarapodás 16 g-mal nőtt, a takarmányértékesítés 0,1 kg/kg-mal javult [57].

WERTENBROEK és mtsai egy 2022-es kísérletben vizsgálták az elölt vakcinát im. és id. applikáció során. A kísérlet adatait két különböző év azonos időszakában jegyezték le. Az im. applikációval a napi testtömeg-gyarapodás +55 g/nap, a fajlagos takarmányértékesülés –0,07 kg/kg, a mortalitás –0,4%-kal változott, míg id. applikáció esetén a napi testtömeg-gyarapodás +48 g/nap, a fajlagos takarmányértékesülés –0,09 kg/kg, a mortalitás –0,4% értékeket mutatott. A *L. intracellularis* elleni im. vagy id. állományvakcinázás bevezetése után a felhasznált tylosin mennyiségét 90%-kal sikerült visszaszorítani [58].

PCV2-ellen önmagában és kombinációban alkalmazva is hatékonyak az id. applikált vakcinák

A *L. intracellularis* elleni inaktivált id. vakcina ráfertőzéses és telepi körülmények között is hatékony volt

MEGVITATÁS

Az id. tű nélküli vakcinázásnak számos előnye van az általánosan elterjedt im. (vagy sc.) vakcinabeadási móddal szemben. Ezek együttesen származnak az id. beadásból és a tű nélküli technika alkalmazásából. Csökkenthető a fertőző betegségek állományon belüli terjedése, kiküszöbölhető a beletört tűk kockázata, a vakcinázás helyén tályogok kialakulása. Az állatok fájdalomérzete kisebb. Biztonságosabb a dolgozók számára: csökken az öninjekciózás lehetősége, valamint szükségtelenné válik a használt tűk cseréje és ártalmatlanítása. Csökken a felhasznált oltóanyag mennyisége, az elektronikus szabályozás biztosítja az oltóanyag pontos adagolását és megbízhatóan a bőr megfelelő rétegébe jutását [27, 59]. További előnye, hogy míg az im. beadással egy vakcinabolust juttatunk mélyen az izomszövetbe, a tű nélküli id. technikával szélesebb területen oszlik el a vakcina a bőrben.

A tű nélküli id. technika hátrányaként elsősorban a hazánkban forgalmazott készülékek korlátozott hozzáférhetősége említhető. Az árak igen jelentős, ami viszonylagos, mert szabad kereskedelmi forgalomban nem vásárolhatóak, beszerzésük vakcinatermékekhez kötött. A készülékek tömege sem elhanyagolható, bár az ergonomikusan kialakított (kiegyensúlyozott tömegeloszlású) újabb generációs készülékek használata jóval kevésbé fárasztó, mint a régebbieké.

A növekvő számú tudományos közlések tanúsága szerint a tű nélküli id. vakcinázás sertésben hatékonyság tekintetében legalább egyenértékű, ártalmatlansági, állatjóléti és dolgozói, vakcinabeadási szempontból pedig határozottan előnyösebb az általánosan elterjedt izomba oltással összehasonlítva.

A tű nélküli id. technika hátránya elsősorban a hazánkban forgalmazott készülékek korlátozott hozzáférhetősége

IRODALOM

- Liang F, Loré K (2016) Local innate immune responses in the vaccine adjuvant-injected muscle. *Clin Trans Immunol* 5:e74 <https://doi.org/10.1038/cti.2016.19>
- Combadiere B, Liard C (2011) Transcutaneous and intradermal vaccination. *Human Vaccines* 7:811–827 <https://doi.org/10.4161/hv.7.8.16274>
- Summerfield PA (2018) The dermis as a prime site of delivery. *International Pig Topics* 33:1
- Migliore A, Gigliucci G, Di Marzo R, Russo D, Mammucari M (2021) Intradermal Vaccination: A Potential Tool in the Battle Against the COVID-19 Pandemic? *Risk Manag Healthc Policy* 14:2079–2087 <https://doi.org/10.2147/RMHP.S309707>
- Marquet F, Bonneau M, Pascale F, Urien C, Kang C, Bertho N (2011) Characterization of Dendritic Cells Subpopulations in Skin and Afferent Lymph in the Swine Model. *PLoS ONE* 6:8
- Summerfield A, Meurens F, Ricklin ME (2015) The immunology of the porcine skin and its value as a model for human skin. *Molecular Immunology* 66:14–21 <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.10.023>
- Nestle FO, Di Meglio P, Qin J-Z, Nickoloff BJ (2009) Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 9:679–691 <https://doi.org/10.1038/nri2622>
- Fan L, Busser BW, Lifsted TQ, Lo D, Laufer TM (2003) Antigen presentation by keratinocytes directs autoimmune skin disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:3386–3391 <https://doi.org/10.1073/pnas.0437899100>
- Hancock DG, Guy TV, Shklovskaya E, Fazekas de St Groth B (2013) Experimental models to investigate the function of dendritic cell subsets: challenges and implications. *Clinical and Experimental Immunology* 171:147–154 <https://doi.org/10.1111/cei.12027>
- Erdei A, Sármay G, Prechl J (2012) *Immunológia. Medicina Könyvkiadó, Budapest pp 78–79; 130–149*
- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (2015) *Cellular and molecular immunology 8th edition, Elsevier Saunders Philadelphia*
- Soós T, Tuboly S (2009) *Vakcinológia: a fertőző állatbetegségek immunoprofylaxisa: fakultációs tananyag. A/3 Nyomdaipari és Kiadói Kft., Budapest*
- Reichman LB, Hershfield ES (2000) *TUBERCULOSIS A Comprehensive International Approach Second Edition, Revised and Expanded*
- Lambert PH, Laurent PE (2008) Intradermal vaccine delivery: Will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine* 26:3197–3208 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.095>

15. Henderson DA (2011) The eradication of smallpox – An overview of the past, present, and future. *Vaccine* 29:D7–D9 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.06.080>
16. Whelan AO, Clifford D, Upadhyay B, Breadon EL, McNair J, Hewinson GR, Vordermeier MH (2010) Development of a Skin Test for Bovine Tuberculosis for Differentiating Infected from Vaccinated Animals. *J Clin Microbiol* 48:3176–3181 <https://doi.org/10.1128/JCM.00420-10>
17. Mitragotri S (2005) Immunization without needles. *Nat Rev Immunol* 5:905–916 <https://doi.org/10.1038/nri1728>
18. Kale TR, Momin M (2014) Needle free injection technology – An overview. *Innov Pharm* 5. <https://doi.org/10.24926/iip.v5i1.330>
19. Song JY, Cheong HJ, Noh JY, Yang TU, Seo YB, Hong K-W, Kim IS, Choi WS, Kim WJ (2013) Long-term immunogenicity of the influenza vaccine at reduced intradermal and full intramuscular doses among healthy young adults. *Clin Exp Vaccine Res* 2:115 <https://doi.org/10.7774/cevr.2013.2.2.115>
20. Hung IFN, Yuen K-Y (2018) Immunogenicity, safety and tolerability of intradermal influenza vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 14:565–570 <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1328332>
21. Resik S, Tejada A, Lago PM, Diaz M, Carmenates A, Sarmiento L, Alemañi N, Galindo B, Burton A, Friede M, Landaverde M, Sutter RW (2010) Randomized Controlled Clinical Trial of Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine Administered Intradermally by Needle-Free Device in Cuba. *J INFECT DIS* 201:1344–1352 <https://doi.org/10.1086/651611>
22. Anand A, Zaman K, Estívariz CF, Yunus M, Gary HE, Weldon WC, Bari TI, Steven Oberste M, Wassilak SG, Luby SP, Heffelfinger JD, Pallansch MA (2015) Early priming with inactivated poliovirus vaccine (IPV) and intradermal fractional dose IPV administered by a microneedle device: A randomized controlled trial. *Vaccine* 33:6816–6822 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.039>
23. Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, Kurup PJ, Elamir E, Shaban MMA, Sharif SM, van der Avoort HGAM, Pallansch MA, Malankar P, Burton A, Sreevatsava M, Sutter RW (2010) Fractional Doses of Inactivated Poliovirus Vaccine in Oman. *New England Journal of Medicine* 362:2351–2359 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909383>
24. Resik S, Tejada A, Sutter RW, Diaz M, Sarmiento L, Alemañi N, Garcia G, Fonseca M, Hung LH, Kahn A-L, Burton A, Landaverde JM, Aylward RB (2013) Priming after a Fractional Dose of Inactivated Poliovirus Vaccine. *New England Journal of Medicine* 368:416–424 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202541>
25. Schnyder JL, De Pijper CA, Garcia Garrido HM, Daams JG, Goorhuis A, Stijnis C, Schaumburg F, Grobusch MP (2020) Fractional dose of intradermal compared to intramuscular and subcutaneous vaccination – A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 37:101868 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101868>
26. Fabrizi F, Dixit V, Magnini M, Elli A, Martin P (2006) Meta-analysis: intradermal vs. intramuscular vaccination against hepatitis B virus in patients with chronic kidney disease. *Aliment Pharmacol Ther* 24:497–506 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.03002.x>
27. Jolie R (2018) Towards a new standard in pig vaccination. *International Pig Topics* 33
28. Molina J, Ortiz M (2020) Hipradermic® across the world: users' overview. In: *The Pig Site*. <https://www.thepigsite.com/articles/hipradermic-across-the-world-users-overview-1>
29. IDAL. In: MSD Animal Health Magyarország. <https://www.msd-animal-health.hu/idal/>. Accessed 26 Oct 2022
30. Swine Intradermal (ID) Needle-free Vaccination | Hipradermic. <https://hipradermic.com/>. Accessed 26 Oct 2022
31. Livestock Products – Pulse Needlefree Systems. <https://pulse-nfs.com/livestock-products/>. Accessed 26 Oct 2022
32. Home – AcuShot Needle-Free Livestock Injection Technologies. In: *AcuShot Needle-Free*. <https://www.acushot.ca/>. Accessed 26 Oct 2022
33. Ferrari L, Borghetti P, Gozio S, De Angelis E, Ballotta L, Smeets J, Blanchaert A, Martelli P (2011) Evaluation of the immune response induced by intradermal vaccination by using a needle-less system in comparison with the intramuscular route in conventional pigs. *Res Vet Sci* 90:64–71 <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.04.026>
34. Frey CF, Bauhofer O, Ruggli N, Summerfield A, Hofmann MA, Tratschin J-D (2006) Classical swine fever virus replicon particles lacking the E^{ms} gene: a potential marker vaccine for intradermal application. *Vet Res* 37:655–670 <https://doi.org/10.1051/vetres:2006028>
35. Temple D, Jiménez M, Escribano D, Martín-Valls G, Díaz I, Manteca X (2020) Welfare Benefits of Intradermal Vaccination of Piglets. *Animals* 10:1898 <https://doi.org/10.3390/ani10101898>
36. Dalmau A, Sánchez-Matamoros A, Molina JM, Xercavins A, Varvaró-Porter A, Muñoz I, Moles X, Baulida B, Fàbrega E, Velarde A, Pallisera J, Puigredon A, Contreras-Jodar A (2021) Intramuscular vs. Intradermic Needle-Free Vaccination in Piglets: Relevance for Animal Welfare Based on an Aversion Learning Test and Vocalizations. *Front Vet Sci* 8:715260 <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.715260>
37. Temple D, Escribano D, Jiménez M, Mainau E, Cerón JJ, Manteca X (2017) Effect of the needle-free “intra dermal application of liquids” vaccination on the welfare of pregnant sows. *Porc Health Manag* 3:9 <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0056-3>
38. Jain S, Gautam V, Naseem S (2011) Acute-phase proteins: As diagnostic tool. *J Pharm Bioall Sci* 3:118 <https://doi.org/10.4103/0975-7406.76489>
39. Darpel KE, Barber J, Hope A, Wilson AJ, Gubbins S, Henstock M, Frost L, Batten C, Veronesi E, Moffat K, Carpenter S, Oura C, Mellor PS, Mertens PPC (2016) Using shared needles for subcutaneous inoculation can transmit bluetongue virus mechanically between ruminant hosts. *Sci Rep* 6:20627 <https://doi.org/10.1038/srep20627>
40. Baker S, Mondaca-Fernandez E, Polson D (2008) Evaluation of a needle-free injection system (AcuShot™) for reduction of hematogenous transmission of PRRS virus. 4
41. Reinbold JB, Coetzee JF, Hollis LC, Nickell JS, Riegel CM, Christopher JA, Ganta RR (2010) Comparison of iatrogenic transmission of *Anaplasma marginale* in Holstein steers via needle and needle-free injection techniques. *ajvr* 71:1178–1188 <https://doi.org/10.2460/ajvr.71.10.1178>
42. Sweat JM, Abdy M, Weniger BG, Harrington R, Coyle B, Abuknesha RA, Gibbs EPJ (2006) Safety Testing of Needle Free, Jet Injection Devices to Detect Contamination with Blood and Other Tissue Fluids. *Annals of the New York Academy of Sciences* 916:681–682 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05361.x>
43. Imeah B, Penz E, Rana M, Trask C, For the Needle-less Injector Study Team (2020) Economic analysis of new workplace technology including productivity and injury: The case of needle-less injection in swine. *PLoS ONE* 15:e0233599 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233599>
44. Göller M, Fels M, Gerdtz W-R, Kemper N (2018) Intradermale versus intramuskuläre Impfstoffapplikation bei Saugferkeln: Vergleich hinsichtlich Hautreaktionen, Leistungsparametern und arbeitstechnischer Gesichtspunkte. *Tierarztl Prax Ausg G* 46:317–322 <https://doi.org/10.15653/TPG-180461>
45. Kumar RB (2012) Needle Free Injection Systems. 1:16
46. Hafer AL, Langley RL, Morrow WM, Tulis JJ (1996) Occupational hazards reported by swine veterinarians in the United States. *Swine Health and Production* 4:14

47. Madapong A, Saeng-chuto K, Tantituvanont A, Nilubol D (2021) Safety of PRRSV-2 MLV vaccines administered via the intramuscular or intradermal route and evaluation of PRRSV transmission upon needle-free and needle delivery. *Sci Rep* 11:23107 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02444-3>
48. Aguirre L, Li Y, Baratelli M, Martín-Valls G, Cortey M, Miranda J, Martín M, Mateu E (2022) Intradermal and intramuscular vaccination with a modified live vaccine against porcine reproductive and respiratory syndrome 1 (PRRS1) induce similar levels of neutralising antibodies or interferon-gamma secreting cells in the presence of maternally derived antibodies. In Review
49. Martelli P, Cordioli P, Alborali LG, Gozio S, De Angelis E, Ferrari L, Lombardi G, Borghetti P (2007) Protection and immune response in pigs intradermally vaccinated against porcine reproductive and respiratory syndrome (PRRS) and subsequently exposed to a heterologous European (Italian cluster) field strain. *Vaccine* 25:3400–3408 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.050>
50. Jones GF, Rapp-Gabrielson V, Wilke R, Thacker EL, Acvm D, Thacker J (2005) Intradermal vaccination for *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Journal of Swine Health and Production* 13:9
51. Tassis PD, Papatsiros VG, Nell T, Maes D, Alexopoulos C, Kyriakis SC, Tzika ED (2012) Clinical evaluation of intradermal vaccination against porcine enzootic pneumonia (*Mycoplasma hyopneumoniae*). *Vet Rec* 170:261–261 <https://doi.org/10.1136/vr.100239>
52. Martelli P, Saleri R, Cavalli V, De Angelis E, Ferrari L, Benetti M, Ferrarini G, Merialdi G, Borghetti P (2014) Systemic and local immune response in pigs intradermally and intramuscularly injected with inactivated *Mycoplasma hyopneumoniae* vaccines. *Vet Microbiol* 168:357–364 <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.11.025>
53. Beffort L, Weiß C, Fiebig K, Jolie R, Ritzmann M, Eddicks M (2017) Field study on the safety and efficacy of intradermal versus intramuscular vaccination against *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Vet Rec* 181:348–348 <https://doi.org/10.1136/vr.104466>
54. Sno M, Cox E, Holtslag H, Nell T, Pel S, Segers R, Fachinger V, Witvliet M (2016) Efficacy and safety of a new intradermal PCV2 vaccine in pigs. *Trials in Vaccinology* 5:24–31 <https://doi.org/10.1016/j.trivac.2016.01.002>
55. Suh J, Oh T, Chae C (2022) An evaluation of intradermal all-in-one vaccine based on an inactivated recombinant *Mycoplasma hyopneumoniae* strain expressing porcine circovirus type 2 (PCV2) capsid protein against Korean strains of PCV2d and *M. hyopneumoniae* challenge. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 90–91:101911 <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2022.101911>
56. Jacobs AAC, Harks F, Pauwels R, Cao Q, Holtslag H, Pel S, Segers RPAM (2020) Efficacy of a novel intradermal *Lawsonia intracellularis* vaccine in pigs against experimental infection and under field conditions. *Porc Health Manag* 6:25 <https://doi.org/10.1186/s40813-020-00164-0>
57. Wertenbroek N, Broere J, Smit H (2022) Field data of use of Porcilis *Lawsonia im.* and *id.* vaccination on a Dutch closed sow herd. ESPHM 2022 Budapest
58. Chase CCL, Daniels CS, Garcia R, Milward F, Nation T (2008) Needle-free injection technology in swine: Progress toward vaccine efficacy and pork quality. *Journal of Swine Health and Production* 16:8

Közlésre érk.: 2022. dec. 16.