

# Untersuchungen zur Wirksamkeit der MKS-Impfstoffe in der Schweiz : I. Schutzversuche und Herdenimmunität

Autor(en): **Müller, H.K. / Villinger, F. / Griot, C.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires**

Band (Jahr): **131 (1989)**

Heft 7

PDF erstellt am: **17.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591961>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT DER MKS-IMPfstOFFE IN DER SCHWEIZ I. SCHUTZVERSUCHE UND HERDENIMMUNITÄT

H. K. MÜLLER, F. VILLINGER, C. GRIOT, M. ACKERMANN, L. BRUCKNER, U. KIHM

## ZUSAMMENFASSUNG

Zum Schutze vor Maul- und Klauenseuche werden in der Schweiz die Rinder alljährlich vakziniert. Am Beispiel des Antigen-Anteils A<sub>5</sub> in den trivalenten MKS-Vakzinen von zwei verschiedenen Herstellern wird die Wirksamkeitsprüfung der in unseren Impfkampagnen eingesetzten Impfstoffe dargestellt. Die Resultate dieser Prüfung zeigten, dass die bei uns verwendeten Impfstoffe den gesetzlichen Anforderungen genügten. Parallel zur Wirksamkeitsprüfung primovakzinierte Mastbullen antworteten innerhalb von 7 bis 14 Tagen p. vacc. mit der Bildung neutralisierender Antikörper gegen alle geprüften Serotypen (O<sub>1</sub> und A<sub>5</sub>). Die antigenetisch gleichwertigen Vakzinen waren in ihrer Immunogenität nicht grundsätzlich verschieden. Unterschiede liessen sich hingegen in der Induktion neutralisierender Antikörper mit beiden Vakzinen gegen die darin enthaltenen verschiedenen antigenen Komponenten feststellen. Eine seroepidemiologische Studie schliesslich, mit etwa 3000 Proben aus den Anwendungsgebieten dieser Impfstoffe, zeigte, dass bei vielen Jungtieren nach ein-, und in etwas geringerem Masse auch noch nach zweimaliger Impfung die neutralisierenden Antikörper innerhalb weniger Monate nach der Impfung wieder verschwanden. Bei den drei- und mehrmals vakzinierten Tieren blieben die Antikörpertiter gegen MKS-Virus dagegen ganzjährlich hoch. Die Annahme, dass durch den regelmässigen Einsatz dieser MKS-Vakzinen beim schweizerischen Rindvieh, mit Ausnahme gewisser Risikogruppen, mit einer guten Herdenimmunität gerechnet werden darf, wurde durch unsere Untersuchungen bestätigt.

**SCHLÜSSELWÖRTER:** Maul- und Klauenseuche – Vakzine – Wirksamkeit – Serologie – Epidemiologie

## VACCINATION AGAINST FOOT- AND MOUTH DISEASE IN SWITZERLAND. I. POTENCY TESTING AND HERD IMMUNITY

Protection of the Swiss national cattle herd against foot-and mouth disease is attempted by annual vaccination with inactivated trivalent (O, A, C) vaccines. With the serotype A<sub>5</sub> as an example, this paper demonstrates the procedure of potency testing. Serological data obtained with two vaccines in primovaccinated feeder bulls showed that neutralizing antibodies developed within 7 to 14 days post vaccination. There was no statistically significant difference in the anti-serotype antibody titers induced by each of the vaccines; differences were seen between anti-O serotype and anti-A serotype antibody titers, regardless of which vaccine was used. Epidemiological analyses with about 3000 cattle demonstrated that single-vaccinated, and to a lesser degree twice-vaccinated, animals often had short lived immunity; that is, the antibody titers wained within a few months. In contrast, the majority of thrice and multiple vaccinated animals maintained relatively high antibody titers throughout the twelve month period of observation.

**KEY WORDS:** foot- and mouth disease – vaccine – potency – efficacy – serology

## EINLEITUNG

Die Maul- und Klauenseuche (MKS), eine der wirtschaftlich bedeutendsten Tierseuchen, ist nach wie vor weltweit verbreitet. Während grosse Teile Südamerikas, Afrikas und Asiens enzootisch verseucht sind, trat in einigen Ländern, meist geographisch begünstigt, die Seuche noch nie, bzw. seit vielen Jahren nicht mehr auf. Zu diesen Gebieten und Ländern zählen u. a. der nordamerikanische Kontinent, Australien, Neuseeland, Japan, Madagaskar und Irland. In den meisten Ländern Europas ist die Seuche getilgt, und es treten nur noch sporadische Ausbrüche auf (FAO, 1988). Die Schweiz wurde letztmals in der Mitte der sechziger Jahre von Seuchenzügen heimgesucht; 1980 wurde in unserem Land der letzte Einzelfall registriert. Die Epizootie, welche unser Nachbarland Italien 1984–1987 heimsuchte, und die vereinzelt Ausbrüche 1988 und 1989 führen allerdings drastisch vor Augen, dass die MKS keine «exotische» Tierseuche ist. Obwohl durch gemeinsame internationale Anstrengungen im Verlaufe der letzten Jahrzehnte grosse Fortschritte in der Bekämpfung der MKS erzielt werden konnten, verursachen regelmässig auftretende Epizootien in vielen Teilen der Welt grosse Verluste in der Nutztierhaltung.

Der Erreger der MKS, das MKS-Virus (MKS<sub>V</sub>), zur Familie *Picornaviridae*, Gattung *Aphthovirus*, gehörend, weist einige Eigenschaften auf, die seine Bekämpfung und Tilgung erschweren. Es besitzt ein breites Wirtsspektrum (alle Wiederkäuerarten und Schweine). Es ist mutationsfreudig, was sich im Auftreten neuer Varianten bzw. Subtypen ausdrückt. So lassen sich sieben antigenetisch verschiedene Serotypen (O, A, C, SAT1, SAT2, SAT3 und ASIA) und über 60 Subtypen unterscheiden. Dank seiner relativ hohen Tenazität in Gewebematerial (Aphthendecken, Organen) kann es monatelang in der Aussenwelt infektiös bleiben; erst Temperaturen über 80 °C, pH-Werte unter 4 oder über 10 vermögen es zu inaktivieren. Aller kleinste Virusmengen genügen, um speziell Rinder zu infizieren, wobei die Übertragung über den Nasen-Rachen-Raum sowohl direkt durch Kontakt mit infizierten Tieren als auch indirekt über die Luft oder das Futter erfolgen kann (für eine Übersicht siehe *Thalmann*, 1988; *Mayr et al.*, 1984).

Je nach Region und Seuchensituation werden bei der Bekämpfung der MKS zwei grundsätzlich verschiedene Strategien verfolgt. Die eine hat rein seuchenpolizeilichen Charakter und verzichtet auf jegliche Impfung. Im Seuchenfalle wird die sofortige und radikale Tilgung der Seuchenherde und Elimination aller betroffenen Tiere (stam-

ping out) angeordnet. Dieser Weg wird vor allem von den zurzeit als anerkannt MKS-freien Ländern beschritten.

Die andere Strategie, die zurzeit für unser Land Gültigkeit hat, strebt den Schutz der nationalen Nutztierpopulation durch den Aufbau und die Erhaltung einer Herdenimmunität über regelmässige Impfungen an. Aus wirtschaftlichen und epidemiologischen Überlegungen wird in der Schweiz gegen die in Europa am wahrscheinlichsten auftretenden Serotypen O, A und C, nicht aber gegen die exotischen Serotypen, geimpft. Eine Herde gilt als vor MKS geschützt, wenn 70% der Tiere immun sind. Um den erstrebten Grad der Herdenimmunität durch Vakzination zu erreichen, sind mindestens folgende Regeln zu beachten:

1. Damit möglichst alle Rinder, insbesondere die Jungtiere, regelmässig erfasst werden, muss die Impfkampagne national koordiniert und kontrolliert werden.
2. Der Einsatz von wirksamen MKS-Vakzinen muss garantiert sein. Deshalb müssen die Impfstoffe auf Wirksamkeit geprüft werden.
3. Kolostrale Antikörper können mit der Immunitätsbildung interferieren. Deshalb sollen die Jungtiere erst geimpft werden, wenn die maternalen Antikörper verschwunden sind.

Unter den vielen Faktoren, die den Erfolg einer Impfkampagne beeinflussen, kommt der Wirksamkeit der Vakzinen, das heisst ihrem Antigengehalt, eine entscheidende Bedeutung zu. Die Wirksamkeit (Potency) kann aussagekräftig in einem unter kontrollierten Bedingungen durchgeführten Schutzversuch auf der Zielspezies (i. d. R. Rinder) überprüft werden. Dieser erlaubt Aussagen über den wirksamen Antigengehalt pro Impfdosis (PD<sub>50</sub>) und damit über den zu erwartenden Anteil initial geschützter Tiere. Parallel dazu geführte Blutuntersuchungen geben Auskunft über die Immunogenität, das heisst über die Qualität und Quantität der zu erwartenden serologischen Reaktionen der Impflinge. Sie ermöglichen damit eine Schätzung des unter optimalen Bedingungen zu erwartenden Anteils geschützter Tiere in der nationalen Herde. Neben diesen experimentellen Befunden liefern seroepidemiologische Untersuchungen über die Prävalenz von Rindern mit MKS-Antikörpern wertvolle Informationen zur Wirkung der Impfung im Felde (Efficacy). Ausserdem geben diese Resultate Auskunft über den korrekten und regelmässigen Einsatz der Impfstoffe.

Die vorliegende Arbeit zeigt am Beispiel eines jährlich durchgeführten Schutzversuches, dass die geprüften Vakzinen bezüglich dem MKSV-Serotyp A<sub>3</sub> den Anforderungen der Pharmacopoea Helvetica entsprechen.

Serologische Untersuchungen an primovakzinierten Tieren liessen erkennen, dass sich einerseits antigenetisch gleichwertige Impfstoffe in ihrer Immunogenität nicht grundsätzlich unterscheiden, dass aber andererseits die Antikörperbildung gegen die verschiedenen Serotypen mit beiden Vakzinen unterschiedlich ausfiel.

Mittels einer seroepidemiologischen Studie wurde schliesslich versucht, etwas über den Immunstatus der nationalen Herde zu erfahren. Es zeigte sich, dass bei vielen Jungtieren nach ein- oder zweimaliger Impfung die neutralisierenden Antikörper innerhalb von 6 Monaten wieder verschwanden. Ein grosser Anteil mehrfach geimpfter Tiere hingegen verfügte ganzjährig über hohe Antikörpertiter gegen MKSV.

### TIERE, MATERIAL UND METHODEN

#### Schutzversuch

Es wurden zwei MKS-Impfstoffe von verschiedenen Herstellern überprüft. Beide Impfstoffe (V1A bzw. V2A) enthielten Antigene gegen die MKSV-Serotypen O<sub>1</sub>, A<sub>5</sub> und C<sub>1</sub>. Die Vakzine V1A enthielt zusätzlich Tollwutantigen. Der Test wurde nach den Vorschriften der *Pharmacopoea Helvetica Ed. VII* (1987; PH) an 23 ungeimpften, MKS-seronegativen dänischen Fleckvieh-Färsen durchgeführt. Die 23 Tiere wurden in fünf Gruppen (A bis E) aufgeteilt (Tab. 1). Die Gruppen A und C erhielten eine ganze Dosis (5 ml) der Impfstoffe V1A bzw. V2A, während die Gruppen B und D jeweils mit einer Vierteldosis, der in einer neutralen Pufferlösung ohne Adjuvantien verdünnten Vakzine, geimpft wurden. Für jedes Tier wurde eine sterile Kanüle verwendet und darauf geachtet, dass die Applikation am Hals streng subkutan erfolgte. Drei Tiere (Gruppe E) dienten als Kontrolle und wurden nicht geimpft.

Die Infektion erfolgte durch intradermolinguale (i. dl.) Injektion (2 × 0,1 ml) von ca. 10 000 infektiösen Einheiten (ID<sub>50</sub>) des MKSV-Stammes «A<sub>5</sub> Eystrup 51».

Vor der Vakzination und vor der Infektion (21 d. p. vacc.) wurden allen Tieren Blutproben zur Antikörperbestimmung genommen.

– *Beurteilung des Impfschutzes*: Acht Tage nach der Infektion wurden alle Tiere geschlachtet und seziiert. Die Bildung von Aphten an den Klauen wurde als Zeichen generalisierter MKS gewertet. Die Virustypisierung im Aphtenmaterial erfolgte mittels Komplementbindungsreaktion (Mayr et al., 1977).

– *Auswertung des Schutzversuches*: Die Wirksamkeit der Vakzinen (PD<sub>50</sub>/Ds) wurde durch Probitanalyse aus dem Verhältnis der geschützten zu den geimpften Tieren

mit Hilfe tabellierter Werte ermittelt. (Stellmann et al., 1977).

#### Serologische Untersuchungen an primovakzinierten Mastbullen

– *Versuchstiere und experimentelle Vakzination*: Je 40 seronegative, in Freilaufboxen gehaltene Mastbullen im Alter von 6–12 Monaten aus einer Herde wurden mit den trivalenten MKS-Vakzinen V1B bzw. V2A am Hals bzw. hinter der Schulter (je 40 Tiere) streng subkutan primovakziniert. Für jedes Tier wurde eine sterile Wegwerfkanüle verwendet.

– *Serumproben*: Von jedem Tier wurden am Tag der Vakzination (0), sowie 7 und 14 Tage danach eine Blutprobe genommen.

#### Seroepidemiologische Untersuchungen zur Herdenimmunität

– *Serumproben*: Es wurden 2975 Serumproben untersucht, welche zwischen Februar 1984 und Januar 1985 entnommen worden waren. Etwa  $\frac{3}{4}$  dieser Proben stammten von Tieren aus den Kantonen NE (1055) und SG (1420). Von diesen Tieren waren Alter bzw. Anzahl Impfungen, Entnahmedatum sowie die verwendeten Vakzinen bekannt. Die beiden Kantone verwendeten voneinander verschiedene Vakzinen von zwei Herstellern. Von rund 500 Tieren fehlten Angaben über den Impfstoff.

– *Vakzinen und Vakzination*: Die jährliche Impfung der Rinderpopulation erfolgte jeweils zwischen dem 15. Februar und dem 15. Mai (*Bundesamt für Veterinärwesen*, 1987). Es kamen Impfstoffe von zwei Herstellern zum Einsatz. Bei den Vakzinen handelte es sich um inaktivierte trivalente (O<sub>1</sub>, A<sub>5</sub>, C<sub>1</sub>) MKS-Impfstoffe.

Weil die Impftermine für die einzelnen Tiere nicht bekannt waren, konnten keine genauen Angaben über den zeitlichen Abstand zwischen Impfung und Probenentnahme gemacht werden.

#### Laboruntersuchungen

– *Viren und Zellen*: Im Neutralisationstest wurden die MKSV-Stämme «O<sub>1</sub> Lausanne 1965», «A<sub>5</sub> Allier 1960» und «C<sub>1</sub> Noville 1965» eingesetzt.

Diese zellkulturadaptierten Stämme wurden auf der Zelllinie BHK-21/C13 in Bikarbonat-gepuffertem Eagle's Minimum Essential Medium (GIBCO, USA) unter Zusatz von 5% fötalem Kälberserum propagiert.

– *Serumneutralisationstest (SNT; Mayr et al., 1974)*: Die Seren wurden vor Gebrauch während 30' bei 56 °C dekom-

plementiert und direkt in Mikrotiterplatten (NUNCLON, DK) in 3er Schritten verdünnt. Pro Verdünnungsstufe wurden vier Dellen angesetzt.

Zu 50 µl Serumverdünnung wurden jeweils 50 µl Virussuspension (100 TCID<sub>50</sub>/50 µl) zugegeben. Anschliessend wurden die Platten 1 h bei 37 °C unter 5% CO<sub>2</sub> inkubiert und danach in jede Delle 50 µl Zellsuspension (12 500 Zellen) zugegeben. Die Zellkulturen wurden täglich auf einen cytopathischen Effekt untersucht und nach drei Tagen endgültig beurteilt.

Die Berechnung der Serumneutralisationstiter erfolgte nach Spearman-Kärber (Mayr et al., 1974). Der SNT-Titer wurde als reziproker Wert der Serumverdünnung vor Zu-

gabe der Virussuspension ausgedrückt. Bei Tiergruppen wurde der Medianwert der SNT-Titer angegeben. Serumtiter > 5 wurden als spezifisch positiv beurteilt.

**RESULTATE UND DISKUSSION**

**I. Schutzversuch**

Um den Serotyp A<sub>5</sub> Antigengehalt in den Vakzinen V1A und V2A zu prüfen, wurde ein Schutzversuch durchgeführt. Gleichzeitig ergaben sich aufgrund serologischer Untersuchungen bezüglich der Serotypen A<sub>5</sub>, O<sub>1</sub> und C<sub>1</sub> erste Ergebnisse für die Immunogenität der Vakzinen. In Tab. 1 sind die Resultate dargestellt.

Tab. 1: Wirksamkeitsprüfung von zwei trivalenten MKS-Impfstoffen:

a) Schutzversuch gegen Infektion mit MKSV-Typ A<sub>5</sub>

b) Induzierte neutralisierende Antikörper 21 Tage p. vacc.

Tiergruppe	Vakzine	Dosis	SNT-Titer 21 Tage nach Impfung			Schutz vor Infektion mit A <sub>5</sub>	Potency* PD <sub>50</sub> /Ds
			O <sub>1</sub>	A <sub>5</sub>	C <sub>1</sub>		
A	V1A	1/1	107	15	7	ja	1,9< 4,3 <6,5
	V1A	1/1	27	15	5	ja	
	V1A	1/1	81	7	9	ja	
	V1A	1/1	20	5	7	ja	
	V1A	1/1	141	5	20	nein	
B	V1A	1/4	35	15	5	ja	2,1< 3,6 <5,9
	V1A	1/4	35	15	5	ja	
	V1A	1/4	20	5	12	ja	
	V1A	1/4	15	5	5	ja	
	V1A	1/4	81	5	12	nein	
C	V2A	1/1	27	27	5	ja	2,1< 3,6 <5,9
	V2A	1/1	27	27	15	ja	
	V2A	1/1	81	9	9	ja	
	V2A	1/1	81	7	9	ja	
	V2A	1/1	20	5	7	ja	
D	V2A	1/4	62	15	5	ja	2,1< 3,6 <5,9
	V2A	1/4	15	9	neg	ja	
	V2A	1/4	12	5	33	nein	
	V2A	1/4	20	neg	neg	nein	
	V2A	1/4	9	neg	neg	nein	
E	Kontr.		alle negativ			nein	

\* = 1 ganze Dosis enthält 4,3 (V1A) bzw. 3,6 (V2A)PD<sub>50</sub>/Dosis.

Alle Tiere, welche mit einer ganzen Dosis geimpft worden waren, wiesen 3 Wochen p. vacc. neutralisierende Antikörper gegen alle drei Serotypen auf. Die Titer der Tiere aus den Gruppen B und D lagen im Mittel etwas tiefer, während die ungeimpften Kontrolltiere seronegativ blieben. Während die Kontrolltiere innerhalb von acht Tagen nach i. dl. Infektion an generalisierter MKS erkrankten, war die Mehrheit der geimpften Tiere geschützt.

Schutz wird in diesem Zusammenhang definiert als «Verhinderung der Generalisation». Da aber auch bei vollständig geschützten Tieren die Bildung von Primäraphten auf der Zunge nach i. dl. Infektion nicht zu verhindern ist, schreibt die PH vor, dass Aphtenbildung an den Klauen als Zeichen der Generalisation gewertet werden muss. Überdies muss aus den Aphten mittels KBR das Infektionsvirus identifiziert werden.

Die Beziehung zwischen Impfstoffdosis und Schutzwirkung für MKS-Impfstoffe wurde von *Stellmann* et al. (1976) und *Terré* et al. (1972) berechnet und für bestimmte Versuchsanordnungen tabelliert. Mit Hilfe dieser Tabellen konnte für den vorliegenden Fall aus der Beziehung zwischen Vakzineverdünnung und dem Anteil geschützter Tiere in einer geimpften Versuchsgruppe die sog. «puissance bovine» (Pb), welche nichts anderem als einem  $PD_{50}$ -Wert (protective dose 50) entspricht, für die beiden Impfstoffe ermittelt werden. Da im Experiment keine der geimpften Gruppen vollständig ungeschützt war, traf man für diese Berechnung die Annahme, dass in einer zusätzlichen (hypothetischen) Versuchsgruppe mit einer  $\frac{1}{16}$  Impfdosis kein Tier hätte geschützt werden können. Die unter dieser Annahme errechneten Werte für die Vakzinen V1A und V2A ergaben 4,3 bzw. 3,6  $PD_{50}$  pro Dosis. Die untere Vertrauensgrenze (95%) betrug dabei 1,9 bzw. 2,1  $PD_{50}/Ds$ . Nach *Pay* (1984) müssen 70% einer (nationalen) Rinderpopulation geschützt sein, damit eine MKS-Epizootie grösseren Ausmasses verhindert werden kann. Das *Office International des Epizooties* (1972, 1975) empfiehlt deshalb, dass eine Vakzine nach einmaliger Applikation einer ganzen Dosis ( $p < 0,05$ ) diesen Grad von Herdenimmunität erzielt. Diese Forderung ist dann erfüllt (vgl. *Terré* et al., 1976), wenn in der beschriebenen Art des Schutzversuches mittels Probitanalyse ein Wert von mindestens 3,6 Pb beobachtet wird; die untere Vertrauensgrenze liegt dann bei 1,6 Pb. Die PH verlangt, dass die MKS-Impfstoffe 3  $PD_{50}/Dosis$  enthalten. Die vorliegenden Resultate zeigen, dass beide geprüften Impfstoffe diesen Vorschriften entsprachen.

Abgerundet wird die Wirksamkeitsprüfung der MKS-Vakzine durch den Vergleich der eigenen Resultate mit denje-

nigen der Hersteller, die jeweils vollständige Schutzversuche mit allen drei Serotypen vor der Abgabe der Impfstoffe durchführen müssen (Resultate nicht gezeigt). Die staatliche Kontrolle in unserem Land erfolgt jeweils nach Abschluss der Impfkampagne. Dadurch wird zusätzlich eine Aussage über die Stabilität (vgl. *Ackermann* et al., 1989) der Vakzine bis zum Ende der Anwendungsperiode gewonnen. Die gegenseitige Überprüfung der Ergebnisse erlaubt die Durchführung aussagekräftiger Experimente mit relativ kleinen Versuchstiergruppen.

Andere staatliche Prüfstellen bevorzugen für die Wirksamkeitsprüfung von MKS-Vakzine die sog. «Direkte qualitative Methode», durch Impfung mit einer einzigen ganzen Dosis (*Terré* et al., 1972). Aus tierschützerischen und finanziellen Erwägungen gibt man bei uns einem Verfahren mit Vakzineverdünnung (*Terré* et al., 1972) den Vorzug, denn immerhin ist zu bedenken, dass den unbestrittenen Vorteilen der direkten qualitativen Methode, eben der direkten Aussage, der Nachteil des grossen Bedarfs an Versuchstieren anhaftet. Um die gleiche statistische Sicherheit wie bei der Verdünnungsmethode zu erreichen, sind mindestens 10 Tiere pro Impfstoff einzusetzen, wobei in dieser Gruppe kein einziger Impfversager auftreten darf. Bei 30 Tieren pro Gruppe sind erst 4 Versager erlaubt.

Die Korrelation der Titerhöhe neutralisierender Antikörper mit der Schutzinduktion ist für primovakzinierter Tiere bis zu einem gewissen Grad möglich (*Ahl* et al., 1983; *Amadori* et al., 1983, 1985; *Chappuis* und *Moreau*, 1972). Im vorliegenden Experiment zeigte sich, dass Rinder mit einem Titer von mehr als 1:5 vor der Testinfektion geschützt waren. Diese Aussage hat aber nur unter den gewählten Laborbedingungen Gültigkeit. Ob ein solches Tier auch nach einem längeren Intervall zwischen Impfung und Infektion geschützt wäre, kann nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden, u. a. weil die Antikörpertiter mit der Zeit sinken.

## II. Serologische Untersuchungen an primovakzinieren Mastbullen

Um die Immunogenität der Vakzinen anhand des zeitlichen Verlaufes der Antikörperinduktion nach Primovakzination zu untersuchen, wurden seronegative Mastbullen subkutan am Hals bzw. hinter der Schulter geimpft. Der Titerverlauf neutralisierender Antikörper gegen die Serotypen  $O_1$  und  $A_3$  wurde anschliessend während zwei Wochen verfolgt. Es zeigte sich, dass sich die beiden Vakzinen bezüglich Immunogenität nur unwesentlich unterschieden. Neutralisierende Antikörper gegen beide Serotypen

traten bereits nach 7 Tagen auf und stiegen bis 14 Tage nach der Impfung weiter an. Während die Antikörpertiter gegen Serotyp A<sub>5</sub> nach 7 Tagen Medianwerte von 1:12 (V1B) bzw. 1:15 (V2A) erreichten, stiegen die Mediantiter gegen Serotyp O<sub>1</sub> in der gleichen Zeitspanne auf 1:22 (V1B) bzw. 1:27 (V2A). 14 Tage nach der Vakzination wurden gegen Serotyp A<sub>5</sub> Mediantiter von 1:15 (V1B) bzw. 1:25 (V2A), gegen Serotyp O<sub>1</sub> hingegen 1:47 (V1B) bzw. 1:65 (V2A) festgestellt. Aus diesen Beobachtungen kann gefolgert werden, dass sich antigenetisch gleichwertige Vakzinen auch immunogenetisch ähnlich verhalten.

Charakteristisch ist hingegen die unterschiedliche Reaktion gegen die verschiedenen Serotypen. Erwartungsgemäss stellte sich kein signifikanter Unterschied in der Antikörperbildung nach Impfung am Hals bzw. hinter der Schulter heraus (Resultate nicht gezeigt).

### III. Seroepidemiologische Untersuchungen zur Herdenimmunität

Wie erwähnt, gilt eine nationale Herde als vor einem grösseren Seuchenzug geschützt, wenn 70% der Einzeltiere geschützt sind. Um einen Gradmesser für den Schutz unserer nationalen Herde zu erhalten, wurde im Verlaufe eines Jahres eine grössere Stichprobe von Rinderseren von Tieren aller Alterskategorien aus den Anwendungsgebieten verschiedener Vakzinen gesammelt und auf die Prävalenz neutralisierender Antikörper gegen die MKSV-Serotypen O<sub>1</sub>, A<sub>5</sub> und C<sub>1</sub> geprüft. In der Abbildung 1 wurde der prozentuale Anteil jener Tiere in der Stichprobe aufgetragen, der zum jeweiligen Zeitpunkt der Blutentnahme einen Neutralisationstiter über 1:5 gegen Serotyp A<sub>5</sub> aufwies, in der Annahme, dass diese Tiere (vgl. Schutzversuch) gegen A<sub>5</sub> geschützt wären. Der Anteil voraussichtlich geschützter Tiere ist während und kurz nach der Impfperiode am höchsten und nimmt im Jahresverlauf generell ab. Besonders ausgeprägt ist diese Abnahme in der Gruppe der primovakzinierten Tiere zu beobachten. Mit der Anzahl Revakzinationen steigen die durchschnittlichen Antikörpertiter bei den Einzeltieren, und sie bleiben auch über das ganze Jahr erhöht und damit auch der Anteil der voraussichtlich geschützten Tiere.

Epidemiologisch besonders zu beachten sind im Zusammenhang mit dem Immunstatus der nationalen Herde die neugeborenen, ungeimpften Tiere im Alter von einer Woche bis zu einem Jahr. Andere Untersuchungen haben gezeigt (Villinger, 1986; Gaschutz et al., 1986), dass etwa drei Viertel dieser Tiere keine nachweisbaren Antikörper gegen MKS besaßen, obwohl theoretisch alle maternale MKS-

Antikörper aufgenommen hatten. Diese Gruppe bildet in einem Seuchenfall ein grosses Potential an empfänglichen Tieren, zusammen mit denjenigen, bei denen, wie Abbildung 1 zeigt, die MKS-Antikörper innerhalb weniger Monate wieder unter den Schwellenwert absinken, das heisst in erster Linie den primovakzinierten Tieren. Gerade bei hohem Infektionsdruck durch grosse ungeimpfte Mastherden, hohe Bestandesdichte in gewissen Gegenden, sowie in der Nachbarschaft ungeimpfter Schweineherden, ist bei diesen Tieren das Infektionsrisiko erhöht. Der Verlauf der MKS in Italien zeigte (Mowat, 1986), dass die nicht vakzinierten oder nur sehr niedrige Antikörpertiter aufweisenden Tiere in hohem Masse für die Erhaltung der Seuche verantwortlich waren. Die Schweizerische Rinderpopulation umfasst etwa 1,9 Millionen Tiere, darunter 315 000 Kälber unter einem Jahr und 358 000 ungeimpfte Masttiere (Bundesamt für Statistik, 1986). Das ergibt eine Gruppe von rund 670 000 (35%) Tieren mit erhöhtem Risiko.

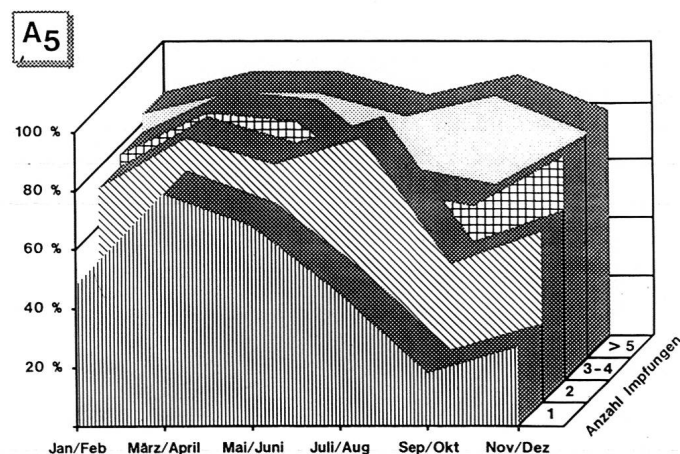


Abb. 1: Anteil der voraussichtlich gegen A<sub>5</sub> geschützten Rinder (SN-Titer über 1:5) in einer Stichprobe von 2975 Tieren, in bezug auf den Zeitpunkt der Probenentnahme und die Anzahl Vakzinationen (Impfperiode: 15. Februar bis 15. Mai).

Zieht man allerdings in Betracht, dass ein Teil dieser Gruppe im Seuchenfall durch Revakzination relativ schnell in eine bessere Immunitätslage geführt werden könnte, so darf unserem Rindviehbestand eine gute Herdenimmunität bezüglich MKS attestiert werden.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Prüfung am Ende der Impfkampagne zeigte, dass die bei uns verwendeten Vakzinen den Anforderungen der

Pharmacopoea Helvetica Ed. VII (3 PD<sub>50</sub>/Dosis) entsprechen und gegen eine experimentelle MKS-Virus-Infektion, z. B. mit Serotyp A<sub>5</sub>, wie er 1984–1987 in Italien aktuell war, zu schützen vermochten.

Die serologische Untersuchung einer primovakzinierten Gruppe von Mastrindern zeigte, dass bei vorschriftsgemässer Anwendung diese Vakzinen bereits nach 7 Tagen neutralisierende Antikörper induzierten und dass sich antigenetisch gleichwertige Vakzinen auch immunogenetisch ähnlich verhielten. Die Titer der induzierten Antikörper fielen gegen verschiedene Serotypen unterschiedlich aus.

Die Annahme, dass durch den regelmässigen Einsatz dieser Vakzinen beim schweizerischen Rindvieh, mit Ausnahme gewisser Risikogruppen (Jungtiere), mit einer guten Herdenimmunität gerechnet werden darf, konnte durch eine seroepidemiologische Untersuchung bestätigt werden.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- Ackermann, M., Müller H. K., Bruckner L., Kihm U.* (1989): Untersuchungen zur Wirksamkeit der MKS-Impfstoffe in der Schweiz: II. Stabilitätsprobleme. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 131, 389–395. — *Amadori M., Barei S., Bugnetti M., Panina G. F.* (1983): Correlation between antibody level and response to challenge in FMD vaccinated cattle. Preliminary results for «O» Type. Report of the Session of the European Commission for the Control of FMD (Lelystadt) 52–55. — *Amadori M., Barei S., Bugnetti M., Panina G. F.* (1985): Correlation between antibody level and response to challenge in FMD vaccinated cattle. Results for «A» and «C» types. Report of the Session of the European Commission for the Control of FMD (Rio de Janeiro, Brazil) 32–39. — *Ahl R., Lorenz R. J., Wittmann G.* (1983): A trial to estimate the potency of FMD vaccines by means of serum antibody assays with sera from groups of vaccinated cattle. Report of the Session of the European Commission for the Control of FMD (Lelystadt) 56–58. — Bundesamt für Statistik (1986): Statistik Aktuell, Eidgenössische Viehzählung 1986, 22. April. — Bundesamt für Veterinärwesen (1987): Weisungen über die Durchführung der allgemeinen Schutzimpfung gegen die Maul- und Klauenseuche vom 6. Februar 1987. — *Chappuis G., Moreau Y.* (1972): Anticorps et immunité antiaphteuse chez les bovins. *Bull. Off. int. Epiz.* (1972) 5–6, 965–983. — FAO Animal Production and Health Serie (1988), No. 27, Animal Health Yearbook 1987. — *Gaschutz S., Hess G., Wittmann G.* (1986): Neutralizing antibody response in cattle of different ages with respect to the number of FMD vaccinations. Report of the Session of the European Commission for the Control of FMD (Madrid) 9–11. — *Mayr A., Bachmann P. A., Bibrack B., Wittmann G.* (1974): Virologische Arbeitsmethoden, Band I, 39ff. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. — *Mayr A., Bachmann P. A., Bibrack B., Wittmann G.* (1977): Virologische Arbeitsmethoden, Band II, 425ff. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. — *Mayr A., Bachmann, P. A., Bibrack B., Wittmann G.* (1977): Virologische Arbeitsmethoden, Band II, 458ff. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart. — *Mayr A., Eissner G., Mayr-Bibrack B.* (1984): Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin, 357–455. Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg. — *Mowat G. N.* (1986): Epidemiology of Foot- and Mouth disease in Europe. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 5, 271–277. — Office International des Epizooties (1972): Recommendations, Bulletin O. I. E. 77, p. 1374. — Office International des Epizooties (1975): Recommendations de la XIV<sup>ème</sup> conférence de la commission permanente de la fièvre aphteuse, mars 1975. — *Pay T. W. F.* (1984): Factors influencing the performance of FMD vaccines under field conditions, In «Applied Virology», pp. 73–86, Ed. Academic Press, New York und London. — Pharmacopoea Helvetica editio septima (1987): Vaccinum aphtarum epizooticarum inactivatum pro ruminatibus. — *Stellmann C., Terré J., Favre H., Brun A., Fontaine J.* (1977): Comparison of Foot- and Mouth Disease Vaccine Potency Testing on Cattle in Terms of the Nature of the Diluent. *Archives of Virology* 54, 61–74. — *Stellmann C., Terré J., Favre H., Brun A., Fontaine J.* (1976): Contrôle d'Activité du Vaccin Antiaphteux sur Bovins. I. Etude statistique et comparaison des lois dose-effet en fonction de la nature du diluant ou du volume injecté. Rapport au Groupe d'experts No. 15 V de la Commission Européenne de la Pharmacopée, Réunion 16–17 mars 1976, Paris. — *Terré J., Stellmann C., Brun A., Favre H., Fontaine J.* (1976): Contrôle d'Activité du Vaccin Antiaphteux sur Bovins. II. Propositions de méthodes à virus constant. Rapport au Groupe d'experts No. 15 V de la Commission Européenne de la Pharmacopée, Réunion 16–17 mars 1976, Paris. — *Terré J., Chappuis G., Perrenot F., Favre H., Fontaine J.* (1972): Le contrôle d'activité sur bovins du vaccin antiaphteux: Propositions pour des normes minimales. *Bull. Off. int. Epiz.* 77 (7–8), 1149–1174. — *Thalmann G.* (1988): Maul- und Klauenseuche, in: «Angewandte Epizootologie und Tierseuchenbekämpfung», 28–37, Thomas Blaha (ed.), VEB Gustav Fischer Verlag, Jena. — *Villinger F.* (1986): Serologische Untersuchungen zur Maul- und Klauenseuche: Nachweis von Antikörpern gegen biotechnologisch hergestelltes «Virus Infection Associated» (VIA) Antigen mittels ELISA und Nachweis



neutralisierender Antikörper in der jährlich geimpften Schweizerischen Rinderpopulation. Vet. med. Dissertation, Zürich, 1986.

**Contrôle d'efficacité des vaccins anti-aphtheux utilisés en Suisse: I. Protection et immunité d'un troupeau**

Pour la protection du cheptel bovin suisse contre la Fièvre Aphteuse (FA), les animaux sont vaccinés annuellement avec deux vaccins trivalents (O, A, C). Le contrôle d'efficacité ici décrit a été effectué à l'exemple du sérotype A. Les résultats ont démontrés que les vaccins utilisés pour cette campagne répondaient aux normes exigées par la Pharmacopée. Les résultats sérologiques obtenus chez les taureaux à l'engraissement ont démontrés le développement d'anticorps neutralisant (O, A<sub>2</sub>) du 7<sup>ème</sup> au 14<sup>ème</sup> jour p. v. Les antigènes contenus dans les vaccins et la réponse immunitaire ainsi provoquée étaient semblables pour les deux vaccins. Seule une différence de l'induction des anticorps neutralisant vis-à-vis des différents sérotypes a été constatée. Une étude séroépidémiologique a été effectuée sur le terrain d'application de ces vaccins. Environ 3000 sérums ont ainsi été analysés. Chez la plupart des jeunes bovins, les anticorps neutralisant disparaissaient en peu de temps. Cette disparition des anticorps est moindre après une deuxième injection. Chez les animaux vaccinés 3 fois ou plus, les titres d'anticorps anti-FA restent élevés tout au long de l'année. En conclusion, la vaccination régulière annuelle est à même de protéger le cheptel contre la FA.

**Vaccinazione contro l'afta contagiosa in Svizzera. I. Protezione e immunizzazione di una popolazione**

La protezione della popolazione svizzera di bovini contro l'afta contagiosa viene raggiunta tramite la vaccinazione annuale con i vaccini trivalenti (O, A, C) inattivati. Il con-

trollo dell'efficacità qui descritto venne effettuato sul sierotipo A. I risultati dimostrarono come i vaccini utilizzati corrispondessero alle esigenze descritte dalla farmacopea. Le analisi sierologiche ottenute con i tori d'ingrasso dimostrarono la formazione di anticorpi neutralizzanti (O<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>) al 7-imo, rispettivamente 14-esimo giorno dopo la vaccinazione. Antigeni contenuti nel vaccino e risposta immune risultarono essere paragonabili per entrambi i vaccini. Unicamente l'induzione di anticorpi neutralizzanti si differenziò a dipendenza del vaccino impiegato. Un'analisi sieroepidemiologica fu effettuata su 3000 capi di bovini. Gran parte di questi sieri risultarono perdere gli anticorpi neutralizzanti entro breve tempo. Questa perdita di attività risultò essere minore dopo una seconda vaccinazione. Presso animali vaccinati 3 o più volte, la quantità di anticorpi contro l'afta contagiosa rimase invece elevata durante l'arco intero dei 12 mesi.

**VERDANKUNGEN**

Wir möchten an dieser Stelle ganz herzlich den Herren Kantonstierärzten der Kantone GR, NE, SG und TG, den Schlachthofdirektionen von Neuchâtel und La Chaux-de-Fonds, sowie der Veterinaria AG für die Beschaffung und Überlassung der Feldseren danken. Unser Dank geht auch an Herrn Schär, Schweizersholz, in dessen Bestand die Untersuchungen an den Mastbullen durchgeführt werden durften, sowie an die Firmen Coopers (Burgwedel, BRD) und Rhône-Mérieux (Lyon, F), für ihre finanzielle Unterstützung im Rahmen dieser Untersuchungen.

Adresse: Dr. H. K. Müller  
Eidg. Vakzine-Institut  
Postfach  
4025 Basel

Manuskripteingang: 2. Mai 1989