

Untersuchungen zur Wirksamkeit der MKS-Impfstoffe in der Schweiz : II. Stabilitätsprobleme

Autor(en): **Ackermann, M. / Müller, H.K. / Bruckner, L.**

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: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-591962>

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 II. STABILITÄTSPROBLEME

M. ACKERMANN, H. K. MÜLLER, L. BRUCKNER, U. KIHM

ZUSAMMENFASSUNG

Mittels Schutzversuchen und serologischen Untersuchungen im Felde wurde festgestellt, dass einer der beiden zur MKS-Vakzination der nationalen Rinderherde verwendeten Impfstoffe während der Impfkampagne 1988 den gesetzlichen Anforderungen nicht genügte. Die ungenügende Wirksamkeit war eine Folge von mangelnder Stabilität der Vakzine. Immerhin vermochte dieser Impfstoff in früher grundimmunisierten Tieren noch einen «Booster-Effekt» zu erzeugen. Im Herbst 1988 wurden die Jungtiere mit einer anderen Impfstoffcharge desselben Herstellers revakziniert. Diese Vakzine induzierte bei allen Tieren hohe Titer neutralisierender Antikörper. Die mit instabilem Impfstoff primovakzinierten Tiere hatten offensichtlich ein immunologisches «Priming» erfahren, das aber nur in wenigen Fällen zu Serokonversion geführt hatte und keinen Infektionsschutz bedeutete.

SCHLÜSSELWÖRTER: MKS – Vakzine – Stabilität – Primovakzination – Revakzination

EINLEITUNG

Die in der Schweiz verwendeten Vakzinen zum Schutze der nationalen Rinderherde gegen die Maul- und Klauenseuche (MKS) enthalten neben viralen Proteinen auch Zusatzstoffe wie Adjuvantien (Aluminium-Hydroxyd, Saponin), Konservierungsmittel (z. B. Formaldehyd), sowie Proteine, die aus den Zellkulturen stammen, auf denen das MKS-Virus zur Antigenproduktion vermehrt worden war (Mayr et al., 1984).

Einerseits wurden Probleme mit Allergien im Gefolge der Vakzination mit ungereinigten Impfstoffen beobachtet. Andererseits war bekannt, dass virale Untereinheiten (146-S-Partikel), die das virale Strukturprotein VP 1 in seiner na-

VACCINATION AGAINST FOOT-AND MOUTH DISEASE IN SWITZERLAND: II. PROBLEMS CONCERNING THE STABILITY OF THE VACCINES

One of the vaccines that were used in 1988 to immunize the Swiss national cattle population against foot-and mouth disease (FMD) was apparently not stable. Data, provided by the manufacturer, indicated a high initial antigenic content for serotype O. Protection experiments at the end of the vaccination campaign, however, indicated a substantial loss of serotype O antigen in the vaccine. Serological data, obtained during the campaign indicated that only 12% of the primovaccinated animals and 63% of previously vaccinated animals received an amount of FMD viral antigen sufficient to induce protective immunity. The primovaccinated animals were revaccinated in fall 1988 with a new batch provided by the same manufacturer. The new vaccine induced high titers of neutralizing antibodies in primo- and an anamnestic response in revaccinated cattle.

KEY WORDS: foot-and mouth disease – vaccine – stability – primovaccination – revaccination

türlichen Konformation enthalten, für die Schutzinduktion wichtig sind (Übersichtsarbeiten: Brown, 1985; Acharya et al., 1989). Deshalb begannen die Impfstoffhersteller vor einigen Jahren mit der Produktion von Vakzinen, die vorwiegend aus gereinigten viralen Strukturproteinen bestanden. Nach anfänglichen Schwierigkeiten wurden die Vakzinen so formuliert, dass nur noch geringe Schäden infolge von Unverträglichkeit und Allergie auftraten (jährliche Meldungen der Kantonstierärzte, nicht publiziert). Die Kontrolle dieser Vakzinen in der Schweiz wird jeweils so organisiert, dass der Hersteller seinen Impfstoff vor der Auslieferung gemäss den Anforderungen der Pharmacopoea Helvetica Ed. VII (PH) auf Unschädlichkeit und Wirksamkeit (minimaler Antigengehalt nach PH: 3 PD₅₀

pro Serotyp und Dosis) prüft. Während der Impfkampagne können Doppelproben von Seren primovakzinierter Tiere und Serumproben von früher grundimmunisierten Tieren gesammelt werden. Anhand der Bestimmung des Gehaltes an neutralisierenden Antikörpern gegen die verschiedenen MKS Serotypen (O, A und C) in diesen Seren ist eine Beurteilung der Wirkung des Impfstoffes im Felde (Efficacy) möglich (zitiert in Müller et al., 1989; Amadori et al., 1983). Am Schluss der Kampagne schliesslich werden die Vakzinen jeweils am Eidg. Vakzine-Institut auf Schutzvermögen (Potency) bezüglich eines ausgewählten Serotyps gemäss den Vorschriften der PH geprüft. Dadurch wird die Wirksamkeit und Stabilität der Vakzinen im Verlaufe ihrer Anwendung an der nationalen Herde überprüft. Aufgrund der Schutzversuche kann auch der zum Schutze notwendige Minimaltitel neutralisierender Antikörper gegen MKS geschätzt werden, der für die Beurteilung der Titer in den Feldseren gebraucht wird. Die vorliegende Arbeit zeigt am Beispiel des MKS Serotyps O₁, dass einer der beiden Impfstoffe, die 1988 zur Anwendung kamen, über eine ungenügende Stabilität verfügte. Dies machte die Nachimpfung der damit primovakzinieren Tiere notwendig. Anlässlich dieser Nachimpfung wurde beobachtet, dass die ungenügende Vakzine immerhin in der Lage gewesen war, in den Jungtieren einen «Priming-Effekt» zu hinterlassen. Die instabile Vakzine erzielte ausserdem bei früher grundimmunisierten Tieren einen «Booster-Effekt».

MATERIAL UND METHODEN

Zellen und Viren

Die Propagation von MKS-Viren auf BHK-21/C13 Zellen wurde bereits anderswo beschrieben (Villinger, 1986). MKS O₁ Lausanne wurde 1965 isoliert.

Serumneutralisationstest (SNT)

Der Serumneutralisationstest zum Nachweis von Antikörpern gegen MKS O₁ wurde analog zum SNT mit MKS A₅ (Müller et al., 1989) durchgeführt.

Versuchsplanung

Analog zu den Schutzversuchen gegen MKS A₅ nach den Vorschriften der PH (Müller et al., 1989) wurden Antigengehalt (Potencytest) der 1988 verwendeten MKS-Vakzinen, sowie die minimalen, für Schutz notwendigen Antikörpertiter gegen Serotyp O mittels Schutzversuchen ermittelt. Um die Prüfung an (bezüglich MKS) immunologisch nai-

ven Tieren durchführen zu können, wurden für die Tests 23 dänische Rinder eingesetzt.

Parallel dazu wurden während der Impfkampagne Serumproben von primovakzinieren sowie von bereits früher grundimmunisierten Tieren gesammelt, um die Wirkung (Efficacy) der MKS-Vakzine bezüglich Serotyp O in Feldversuchen zu prüfen. Die erste Probe wurde unmittelbar vor der Impfung, die zweite Probe drei Wochen post vaccinationem erhoben. Um eine anamnestiche Immunantwort («Booster-Effekt») nach erfolgter Sensibilisierung nachzuweisen, wurden bei bereits früher geimpften Tieren die Seren anlässlich der Revakzination, sowie 7 und 14 Tage danach entnommen. Aufgrund des Prozentsatzes von Feldseren, deren Antikörpertiter unter der zum Schutz notwendigen Grenze lag, wurde auf die Wirkung der Vakzinen im Feld geschlossen.

Impfstoffe

Die trivalenten (O, A, C) MKS-Vakzinen zweier verschiedener Hersteller wurden geprüft. Von Hersteller X wurde eine Charge (Vakzine X1) im Frühjahr 1988 verwendet, eine weitere Charge (Vakzine X2) gelangte im Herbst 1988 zum Einsatz. Untersuchungen des Herstellers X im Dezember 1987 ergaben für die Vakzine X1 einen Antigengehalt für Serotyp O von $> 8.0 PD_{50}$ pro Dosis (1 Rinderdosis = 5 ml). Für Vakzine X2 wurde ein Antigengehalt von $4.59 PD_{50}$ (Serotyp O) pro Dosis angegeben. Vakzine Y1 (des Herstellers Y) kam im Frühjahr 1988 in der Schweiz zur Anwendung. Vor der Impfkampagne ermittelte der Hersteller in ihr einen Antigengehalt von $11.8 PD_{50}$ pro Dosis für Serotyp O.

Feldseren

Alle Seren stammten aus den Kantonen Graubünden, Thurgau und St. Gallen. Im März 1988 wurden anlässlich der Primovakzination mit Vakzine X1, sowie 3 Wochen danach, Serumproben von 43 Tieren erhoben. Entsprechende Blutproben wurden von 23 mit Vakzine Y1 geimpften Tieren genommen. Es wurden lediglich Tiere im Alter von über 6 Monaten untersucht, so dass zum Vorneherein dem interferierenden Einfluss maternaler Antikörper bei der Immunisierung ausgewichen werden konnte. Von 39 der mit Vakzine X1 primovakzinieren Tiere wurde im Dezember 1988 vor der Impfung mit Vakzine X2, sowie 7 und 14 Tage danach erneut Blutproben genommen. Zwischen März und Mai 1988 wurden ausserdem Serumproben von 30 vor 1988 grundimmunisierten Tieren verschiedenen Alters gesammelt. Im Dezember 1988 wurden anlässlich der

Impfung mit Vakzine X2, sowie 7 und 14 Tage später Serumproben von 11 früher nie gegen MKS geimpften, ca. 6 Monate alten Tieren genommen. Nach Abschluss der Impfperiode wurde eine mehrmals geimpfte Kuh (5 J.) am Eidg. Vakzine-Institut mit Vakzine X1 geimpft. Blutproben wurden vor der Impfung und danach dreimal in wöchentlichen Abständen erhoben.

RESULTATE

Wirksamkeit der Vakzinen X1 und Y1 und Schätzung des für den Schutz gegen Serotyp O erforderlichen minimalen Titer neutralisierender Antikörper

Um die Wirksamkeit (Potency) der Vakzinen und den minimalen, für den Schutz vor MKS Serotyp O erforderlichen Antikörpertiter zu untersuchen, wurden je 5 Rinder mit einer $\frac{1}{2}$ Dosis, bzw. $\frac{1}{4}$ Dosis Vakzine X1 und je 5 weitere mit einer $\frac{1}{2}$ Dosis, bzw. $\frac{1}{4}$ Dosis Vakzine Y1 immunisiert. Drei Tiere wurden als ungeimpfte Kontrollen eingesetzt. Drei Wochen später wurden alle Versuchstiere mit MKS-Virus (Stamm O₁ Lausanne) infiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Bis zum siebenten Tage nach der experimentellen Infektion wurde bei allen ungeimpften Kontrolltieren, bei allen mit Vakzine X1 geimpften Tieren, sowie bei einem von fünf mit einer vollen Dosis Vakzine Y1 und bei 4 von 5 der mit $\frac{1}{4}$ Dosis Vakzine Y1 geimpften Tieren, eine Generalisation von Maul- und Klauenseuche festgestellt. Die PD₅₀ für Vakzine X1 war somit kleiner als 1. Vakzine Y1 enthielt $0 < 2 < 4$ PD₅₀. Die Untersuchung der Blutproben ergab, dass Tiere mit einem Antikörpertiter von mehr als 1:17 gegen Serotyp O vor einer Generalisation geschützt waren.

Vakzine X1 und Vakzine Y1: Antikörperinduktion nach Primovakzination

Um die Immunogenität der Vakzinen X1 und Y1 während der Impfkampagne im Felde abzuschätzen, wurden Serumdoppelproben, die vor bzw. 3 Wochen nach der MKS-Impfung von Erstimpflingen erhoben worden waren, auf den Antikörpertiter gegen MKS Serotyp O₁ untersucht. Die Resultate sind in Abbildung 1 (Reihen A und B) dargestellt. Während vor der Impfung keine neutralisierenden Antikörper gegen Serotyp O nachgewiesen werden konnten, erreichte der mediane Titer neutralisierender Antikörper nach der Impfung mit Vakzine X1 einen Wert von 1:9 (Reihe B). Einen unter 1:17 liegenden Antikörpertiter wiesen 37 von 43 Tieren (ca. 88%) auf. Im Gefolge von Impfung mit Vakzine Y1 wurde ein medianer Antikörpertiter

von 1:20 (Reihe A) beobachtet. 6 von 27 Tieren (ca. 31%) erreichten den minimalen Titer von 1:17 nicht.

Vakzine X1: Antikörperstatus von revakzinierten Tieren

Um die Wirkung von Vakzine X1 bei bereits grundimmunisierten Tieren abzuschätzen, wurden im Zeitraum von 1 bis 2 Monaten nach der Impfkampagne Seren von älteren Tieren gesammelt und auf Antikörper gegen MKS O₁ untersucht. Es zeigte sich, dass 11 von 30 (37%) untersuchten Tieren einen Antikörpertiter von weniger als 1:17 besaßen. Bei der am Eidg. Vakzine-Institut gehaltenen Kuh wurde beobachtet, dass der Antikörpertiter gegen MKS O₁ eine Woche nach der Impfung mit Vakzine X1 von 1:27 auf 1:243 anstieg und danach allmählich wieder sank. Entsprechende Untersuchungen mit Vakzine Y1 wurden nicht durchgeführt.

Vakzine X2: Antikörperinduktion nach Primovakzination

Um die Immunogenität von Vakzine X2 unter ähnlichen Bedingungen wie Vakzine X1 und Vakzine Y1 im Felde zu prüfen, wurden vor und nach der Impfung im Dezember 1988 wiederum Serumproben von Erstimpflingen erhoben. Es zeigte sich, dass bei allen 11 untersuchten Tieren eine Serokonversion stattfand und die Antikörpertiter gegen Serotyp O weit über 1:17 anstiegen. Während vor der Impfung keine gegen Serotyp O gerichteten neutralisierenden Antikörper nachgewiesen wurden, erreichte der Mediantiter eine Woche danach einen Wert von 1:75 und eine weitere Woche später 1:190 (Abb. 1; Reihe C).

Vakzine X2: Antikörpertiter nach Revakzination

Um festzustellen, ob die im März eingesetzte Vakzine X1 in den primovakzinierten Tieren einen «Priming-Effekt» hinterlassen hatte, wurden 39 der 43 im Frühjahr untersuchten Tiere vor und nach der Impfung mit Vakzine X2 im Herbst 1988 nochmals serologisch untersucht. Es stellte sich heraus, dass die Antikörpertiter gegen Serotyp O in diesen Tieren schneller und höher anstiegen (Abb. 1; Reihe D) als bei den im Herbst Primovakzinierten (Abb. 1; Reihe C). Während vor der Nachimpfung 13 der 39 Tiere einen Titer von mehr als 1:17 besaßen (Mediantiter 1:8), wurden eine Woche nach der Revakzination bei 37 von 39 (94%) der Tiere ein weit über 1:17 liegender Antikörpertiter (Mediantiter 1:436) gemessen. Eine Woche später erreichte der Mediantiter einen Wert von 1:812.

Tab. 1: Wirksamkeitsprüfung von zwei trivalenten MKS-Impfstoffen:
Schutzversuch gegen Infektion mit MKSV-Typ O₁ und induzierte O₁ neutralisierende Antikörper 21 Tage p. vacc.

| Tier-Nr. | Vakzine | Dosis | SNT-Titer | | Schutz vor Infektion mit O ₁ | Potency PD ₅₀ /Ds |
|----------|------------|-------|-----------------|------|---|------------------------------|
| | | | vor Vakzination | nach | | |
| 1 | Vakzine X1 | 1/1 | neg | neg | nein | <1 |
| 2 | | | neg | 4 | nein | |
| 3 | | | neg | 4 | nein | |
| 4 | | | neg | 5 | nein | |
| 5 | | | neg | neg | nein | |
| 6 | Vakzine X1 | 1/4 | neg | neg | nein | <1 |
| 7 | | | neg | neg | nein | |
| 8 | | | neg | 4 | nein | |
| 9 | | | neg | neg | nein | |
| 10 | | | neg | neg | nein | |
| 11 | Vakzine Y1 | 1/1 | neg | 21 | ja | 0.0 < 2.0 < 4.0 |
| 12 | | | neg | 62 | ja | |
| 13 | | | neg | 27 | ja | |
| 14 | | | neg | 36 | ja | |
| 15 | | | neg | 7 | nein | |
| 16 | Vakzine Y1 | 1/4 | neg | 9 | nein | <4.0 |
| 17 | | | neg | 4 | nein | |
| 18 | | | neg | 12 | ja | |
| 19 | | | neg | neg | nein | |
| 20 | | | neg | 16 | nein | |
| 21 | Kontrollen | | | | nein | |
| 22 | | | alle negativ | | nein | |
| 23 | | | | | nein | |

Berechnung der ungenügenden Stabilität von Vakzine X1

Aufgrund der Schutzversuche wurde ein Antikörpertiter von weniger als 1:17 als nicht ausreichend für Schutzinduktion vor MKS Serotyp O₁ betrachtet. Unter Zuhilfenahme aller erhobenen Daten konnte der Zerfall von Vakzine X1 nachgezeichnet werden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 2 zusammengefasst. Wäre die Vakzine zum Zeitpunkt der Prüfung durch den Hersteller (Dezember 1987) zur Anwendung gekommen, so hätte man aufgrund des Antigengehaltes (> 8 PD₅₀ pro Dosis) annehmen können, dass min-

destens 80% der (theoretisch) geimpften Tiere einen Schutz gegen Serotyp O aufgebaut und einen Antikörpertiter von über 1:17 aufgewiesen hätten. Beim tatsächlichen Einsatz im Feld wurde festgestellt, dass lediglich 12% der mit Vakzine X1 Primovakzinierten einen Antikörperspiegel von über 1:17 erreichten und somit zu den voraussichtlich geschützten Tieren gerechnet werden durften. Die Schutzversuche am Eidg. Vakzine-Institut vom Oktober 1988 zeigten, dass die Wirksamkeit von Vakzine X1 unterdessen unter die Nachweisgrenze gesunken war und infolgedessen 0 von 5 Tieren damit geschützt werden konnten.

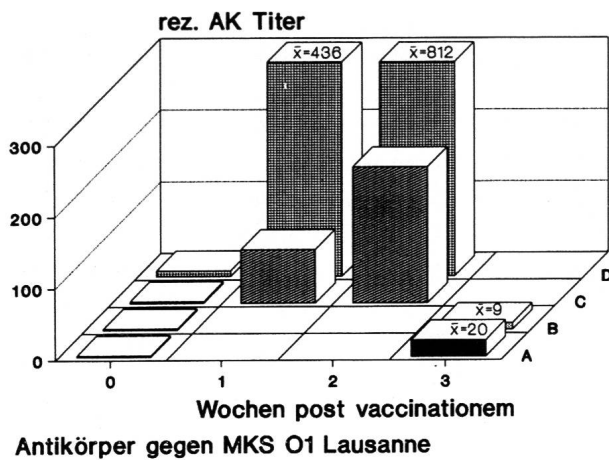


Abb. 1: Verlauf der Antikörpertiter gegen MKS O₁ nach Impfung mit Vakzine Y1, X1 bzw. X2. Auf der X-Achse verlaufen die Wochen nach der Vakzination. Auf der Y-Achse sind die reziproken Titer der neutralisierenden Antikörper gegen Serotyp O₁ aufgetragen. Die Reihen für die einzelnen Tiergruppen sind in die Tiefe gestaffelt dargestellt. Reihe A: Mediantiter der mit Vakzine Y1 primovakzinieren Tiere während der Impfkampagne im März 1988. Reihe B: Mediantiter der mit Vakzine X1 primovakzinieren Tiere (März 1988). Reihe C: Mediantiter der anlässlich der Revakzination mit Vakzine X2 primovakzinieren Tiere (Oktober 1988). Reihe D: mit Vakzine X2 revakzinieren Tiere (Oktober 1988). Die Säulen 1D und 2D sind reduziert. Die tatsächlichen Medianwerte (\bar{x}) sind deshalb auf diesen Säulen angegeben.

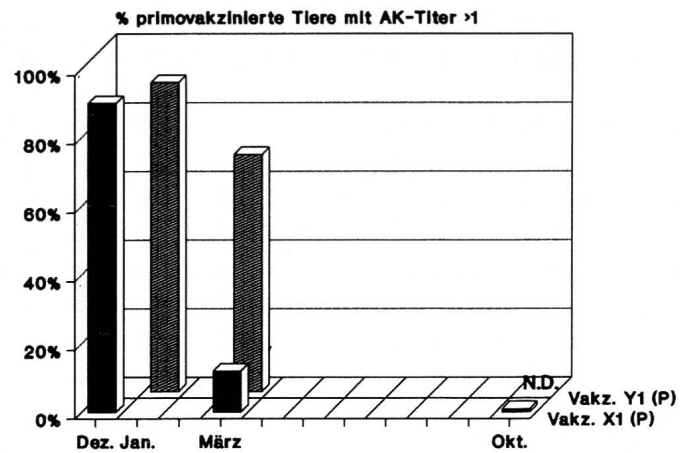


Abb. 2: Ungenügende Stabilität von Vakzine X1, berechnet anhand der Immunogenität in primovakzinieren (P) Tieren. Als Vergleich sind entsprechende Berechnungen für Vakzine Y1 in der zweiten Reihe aufgeführt. Auf der X-Achse ist der Zeitpunkt der Schätzung angegeben. Auf der Y-Achse ist die relative Anzahl durch Vakzination voraussichtlich geschützter Tiere (%) aufgetragen. Antikörpertiter von weniger als 1:17 wurden als nicht schützend gewertet. Die Daten genühten nicht für eine Schätzung von Vakzine Y1 im Oktober 1988 (N. D.).

Die fünf mit einer ganzen ($\frac{1}{2}$) Dosis geimpften Tiere dürfen allerdings nur unter Vorbehalt für eine Berechnung der prozentualen Schutzinduktion herangezogen werden. Entsprechende Berechnungen zu Vakzine Y1 ergaben eine angenommene Schutzinduktion von 80% bis 100% zum Zeitpunkt der Prüfung durch den Hersteller und, aufgrund der Serologie der mit Vakzine Y1 primovakzinieren Tiere, eine geschätzte Schutzinduktion von 69% zum Zeitpunkt der Anwendung dieses Impfstoffes in der Schweiz.

DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit beleuchtet am Beispiel von MKS-Vakzinen einige grundsätzliche Probleme der Impfstoffkontrolle und allgemein von modernen gereinigten Vakzinen. Um der Problematik von Allergien und Unverträglichkeitsreaktionen auszuweichen, wurde vom Hersteller ein Grossteil Fremdprotein aus der Vakzine entfernt. Ge-

mäss Angaben des Produzenten wurden bis zu 95% des totalen Proteingehaltes durch Reinigung der Viruspartikel entfernt (Boge, persönliche Mitteilung, 1987; Lombard, persönliche Mitteilung, 1987). Aufgrund der hier beschriebenen Untersuchungen auf Wirksamkeit (Potency) und Wirkung im Felde (Efficacy) eines solchen Impfstoffes (Vakzine X1), muss damit gerechnet werden, dass die Antigenreinigung Probleme bezüglich Stabilität der Vakzine nach sich zieht. Nachträgliche Untersuchungen des Herstellers ergaben, dass die Instabilität der Vakzine mit dem Zerfall der 146-S-Partikel einherging (Mitteilung des Herstellers, 1988).

Der Grundsatz, die eingesetzten Vakzinen von staatlicher Seite her erst nach der Impfkampagne zu prüfen, erwies sich als richtig. Erst dadurch wurde die mangelnde Stabilität des Impfstoffes offensichtlich. Eine erste Wirksamkeitsprüfung der verwendeten Impfstoffe hatte bereits im Juni

1988 stattgefunden (Resultate nicht gezeigt). Da erfahrungsgemäss Tiere, die mit einer ganzen ($\frac{1}{1}$) Dosis geimpft werden, der Belastungsinfektion standhalten, wurden aus tierschützerischen und ökonomischen Gründen pro Impfstoff nur je 5 Tiere eingesetzt und mit je $\frac{1}{4}$ Dosis geimpft. Von den mit Vakzine X1 geimpften Tieren erwies sich kein einziges als geschützt. Die Resultate waren deshalb bezüglich Vakzine X1 nicht interpretierbar, und der Versuch musste im Herbst (siehe Resultate) wiederholt werden, wobei eine PD_{50} von kleiner als 1 festgestellt wurde. Für Vakzine Y1 konnte im ersten Versuch eine PD_{50} von 3.6 (Resultate nicht gezeigt) errechnet werden. Damit differierte ihr Antigengehalt zwar auch von den Werten, die der Hersteller vor der Auslieferung festgestellt hatte (11.8 PD_{50}), aber der Wert lag mindestens bis zum Ende der Impfkampagne noch innerhalb der gesetzlich tolerierten Grenzen (Minimum von 3 PD_{50} pro Dosis). Als weiteres Resultat des ersten Schutzversuches konnte gezeigt werden, dass Tiere mit einem Antikörpertiter von $>1:17$ geschützt waren. Dieser Wert wurde im zweiten Schutzversuch bestätigt. Die Erfahrung, dass Schutz gegen Serotyp O am schwierigsten zu erreichen ist (Kihm, nicht publizierte Beobachtungen), ergibt eine mögliche Erklärung für die Differenz zum Titer, der zum Schutz gegen Serotyp A notwendig ist (1:5, siehe Müller et al., 1989). Wie problematisch die serologischen Untersuchungen zur Bestimmung der Wirksamkeit von MKS-Vakzinen sein können, zeigen die Ergebnisse der Serologie von mit Vakzine X2 geimpften Tieren. Es fällt auf, dass die induzierten Antikörpertiter viel höher ausfielen (der Medianwert bei Primovakzinierten nach zwei Wochen betrug bereits 1:190) als aufgrund des Antigengehaltes (4,56 PD_{50}) hätte vermutet werden können. Vakzine Y1 mit einem vergleichbaren Antigengehalt (3,6 PD_{50} zum Zeitpunkt der ersten Prüfung) induzierte drei Wochen nach der Impfung nur einen Medianwert von 1:20. Es ist zu vermuten, dass es sich bei der Charge X2 um einen nicht gleichartig gereinigten Impfstoff handelte. Zusammen mit den Ergebnissen der Schutzversuche erwiesen sich die serologischen Untersuchungen jedoch als wertvolles Hilfsmittel für die Beurteilung der Wirkung der Vakzinen im Felde.

Interessanterweise vermochte die degradierende Vakzine bei bereits grundimmunisierten Tieren einen «Booster-Effekt» auszulösen. Dies konnte einerseits experimentell mit dem am Eidg. Vakzine-Institut gehaltenen Tier bestätigt werden, andererseits liess auch die Tatsache, dass 63% der mehrmals vakzinierten und nur ca. 12% der primovakzinierten Tiere im Gefolge der Impfung mit Vakzine X1

einen schützenden Antikörpertiter aufwiesen, darauf schliessen. Obwohl Strohmaier et al. (1982) biologische Aktivität in proteolytisch gespaltenen Fragmenten von VP1 beschrieben hatten, war der serologische Hinweis darauf, dass Vakzine X1 in primovakzinierten Tieren einen «Priming-Effekt» hatte, etwas überraschend. Nach der Erstimpfung mit der instabilen Vakzine erfolgte nur in wenigen Fällen eine Serokonversion, und das «Priming» induzierte offensichtlich keinen Infektionsschutz. Trotzdem konnte die anamnestiche Immunantwort durch den Vergleich der Antikörpertiter der im Frühjahr primo- und im Herbst revakzinierten Tiere belegt werden. Diese Resultate könnten im Hinblick auf die Verwendung von subunit- oder synthetischen Vakzinen von Bedeutung sein. Da die klassischen Vakzinen immer ein gewisses Risiko bezüglich unvollständiger Inaktivierung der MKS-Viren beinhalten, könnten synthetische Vakzinen (Arnon, 1985; Brown, 1985) in der Zukunft eine gewisse Bedeutung als ein speziell ungefährliches Mittel zur Prophylaxe von MKS erlangen. Diesen Hoffnungen steht allerdings die Tatsache gegenüber, dass sich die MKS-Viren mittels biologischer Camouflage-Technik, die auf der Variabilität der Oberflächenantigene beruht, der Kontrolle durch das Immunsystem immer wieder entziehen können (Acharya et al., 1989).

LITERATURVERZEICHNIS

- Acharya R., Fry E., Stuart D., Fox G., Rowlands D., Brown F. (1989): The three-dimensional structure of foot-and mouth disease virus at 2.9 Å resolution. *Nature* 337, 709–716. — Amadori M., Barei S., Bugnetti M., Panina G. F. (1983): Correlation between antibody level and response to challenge in vaccinated cattle. Preliminary results for «O» type. Report of the Session of the European Commission for the Control of FMD, Lelystadt, 52–55. — Arnon R. (1985): Synthetic peptide vaccines in: *Immunochemistry of viruses*, M. H. V. Van Regenmortel and A. R. Neurath, editors, ELSEVIER, chapter 10, 139–151. — Brown F. (1985): Antigenic structure of foot-and mouth disease virus, in: *Immunochemistry of viruses*, M. H. V. Van Regenmortel and A. R. Neurath, editors, ELSEVIER, chapter 16, 265–279. — Mayr A., Eissner G., Mayr-Bibrack B. (1984): *Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin*, Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, pp 375–379. — Müller H. K., Villinger F., Griot C., Bruckner L., Ackermann M., Kihm U. (1989): Untersuchungen zur Wirksamkeit der MKS-Impfstoffe in der Schweiz: I. Schutzversuche und Herdenimmunität. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 131, 379–386. — Strohmaier K.,

Franze R., Adam K.-H. (1982): Location and characterization of the antigenic portion of the FMDV immunizing protein. *J. Gen. Virol.* 35, 281–306. — Villinger F. (1986): Sero-logische 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.

Contrôle d'efficacité des vaccins antiaph-teux utilisés en suisse: II. Problème de stabilité

Les tests d'efficacité et les analyses sérologiques ont démontrés qu'un des deux vaccins utilisés durant la campagne 1988 pour assurer la protection du cheptel Suisse vis-à-vis de la Fièvre Aphteuse (FA) ne répondait pas aux normes exigées par la Pharmacopée. Cette insuffisance était due au manque de stabilité du vaccin. Toutefois, pour les animaux déjà vaccinés, cette injection suffisait à provoquer une réaction de «rappel». En automne 88 les jeunes animaux ont été revaccinés à l'aide d'un nouveau lot provenant du même fabricant. Les analyses ont démontré des titres d'anticorps neutralisant très élevés. Ce nouveau lot de vaccin avait provoqué une forte induction d'anticorps neutralisant chez les primo-vaccinés, tandis que les re-vaccinés démontraient une réponse anamnétique.

Vaccinazione contro l'afta contagiosa in svizzera: II. Problemi concernenti la stabilità del vaccino

Uno dei vaccini utilizzati nel 1988 per l'immunizzazione della popolazione svizzera di bovini contro l'afta contagiosa si rivelò essere instabile. Il vaccino riuscì a provocare un

effetto «Booster» negli animali più volte immunizzati. Esperimenti sulla quantità di antigeni presenti alla fine della campagna di vaccinazione, rilevarono una diminuzione sostanziale dell'antigene del sierotipo O.

Secondo controlli sierologici solo il 12% degli animali vaccinati la prima volta e il 63% degli animali più volte vaccinati, ricevettero una quantità sufficiente di antigeni, da permettere un'immunizzazione efficace. Animali vaccinati la prima volta furono rivaccinati nell'autunno del 1988 con un nuovo siero della stessa ditta. Il nuovo vaccino provocò una quantità alta di anticorpi neutralizzanti negli animali giovanissimi e un effetto «Booster» negli animali più volte vaccinati nel corso della propria vita.

VERDANKUNGEN

Die Autoren bedanken sich bei den Kantonstierärzten der Kantone GR (Dr. Kuoni), SG (Dr. Haab) und TG (Dr. Schmid) sowie den entsprechenden Tierärzten für die Organisation und Einsendung der Blutproben. Dr. A. Boge und Dr. M. Lombard danken wir für die Mitteilung nicht publizierter Beobachtungen. Für die Durchführung von Laborarbeiten bedanken wir uns bei Herrn W. Fraefel, für die Betreuung der Versuchstiere bei den Herren L. Meyer, G. Meier und F. Perlini.

Adresse: Dr. M. Ackermann
Eidg. Vakzine-Institut
Postfach
CH-4025 Basel

Manuskripteingang: 2. Mai 1989