

Strategie Antibiotikaresistenzen



## Strategischer Einsatz von Impfstoffen bei Rin- dern

# Impfleitfaden für Tierärztinnen und Tierärzte

Erarbeitung durch die Rindergesundheits Schweiz (RGS) in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Vereinigung für Wiederkäuergesundheit (SVW) unter Koordination des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV)



Schweizerische Vereinigung für Wiederkäuergesundheit  
Association Suisse pour la Santé des Ruminants

Stand Juli 2023

# Inhalt

ALLGEMEINER TEIL.....	4
1 Vorwort.....	4
2 Besonderheiten bei Nutztieren.....	6
2.1 Einleitung.....	6
2.2 Dosierung.....	7
2.3 Perorale Impfung von Tiergruppen.....	7
2.4 Literatur.....	7
3 Grundprinzipien der Impfung.....	9
3.1 Impfstoffarten.....	13
3.2 <i>One-shot</i> Impfstoffe vs. <i>Two-shot</i> Impfstoffe.....	15
3.3 Monovalente vs. multivalente Impfstoffe.....	15
3.4 Beurteilung des Impferfolgs.....	16
3.5 Einflussfaktoren auf den Impferfolg.....	17
3.6 Literatur.....	18
4 Neue Erkenntnisse zur Wirkung von Vakzinen.....	20
4.1 Nicht-spezifische Effekte.....	20
4.2 Impfung bei gleichzeitiger antibiotischer Behandlung.....	20
4.3 Literatur.....	21
5 Zugelassene immunologische Tierarzneimittel.....	23
5.1 Bestandsspezifische Impfstoffe.....	23
5.2 Bewilligung zur Einfuhr von Impfstoffen.....	23
5.3 Nebenwirkungen und Pharmakovigilanz.....	24
6 Impfung von Nutztieren – Vorbereitung, Durchführung und Erfolgskontrolle.....	27
6.1 Erstellen und Anwenden eines Impfkzeptes.....	27
6.2 Arzneimittelinformationen.....	28
6.3 Lagerung von Impfstoffen.....	28
6.4 Durchführung der Impfung.....	28
6.4.1 Dosierung.....	29
6.4.2 Applikationsroute Rind.....	29
6.5 Erfolgskontrolle.....	31
SPEZIELLER TEIL.....	33
7 RINDER.....	33
7.1 Blauzungenkrankheit (Bluetongue – BT).....	33
7.2 Enzootische Bronchopneumonie.....	35
7.3 BVD (MD).....	40
7.4 Clostridiosen.....	42
7.4.1 Clostridiosen: Botulismus.....	42
7.4.2 Clostridiosen: Infektionen mit <i>Clostridium perfringens</i> .....	44
7.4.3 Clostridiosen: Rauschbrand (Pararauschbrand).....	45
7.4.4 Clostridiosen: Tetanus.....	47
7.5 Coxiellose (Q-Fieber).....	49
7.6 Infektiöse Keratokonjunktivitis (IBK) / Pink Eye.....	51
7.7 Infektiöse Bovine Rhinotracheitis (Vulvovaginitis – Balanoposthitis).....	52
7.8 Leptospirose.....	54

7.9	Lungenwurmkrankheit (Dictyocaulose).....	56
7.10	Mastitis.....	57
7.11	Neonatale Diarrhoe.....	61
7.12	Salmonellose.....	66
7.13	Tollwut.....	67
7.14	Trichophytie (Kälberflechte – Rinderflechte – Glatzflechte – Borkenflechte – Teigmaul – Ringworm).....	70
	ANNEX 1: Übersicht Impfpfand.....	73
	ANNEX 2: Labordiagnostik Rinder.....	74
2.1.	Einleitung.....	74
2.2.	Voraussetzungen für „gute“ Labordiagnostik.....	74
2.3.	Probenmanagement.....	75
2.4.	Auswahl der Untersuchungseinrichtung und Labormethode.....	75
2.5.	Befunddokumentation und Befundmitteilung.....	76
2.6.	Labordiagnostik bei Rindern.....	77
2.6.1.	Gastrointestinaltrakt Kalb-Rind.....	77
2.6.2.	Respirationstrakt Kalb-Rind.....	77
2.6.3.	Mastitis.....	78
2.7.	Auswahl der Untersuchungseinrichtung und der Untersuchungsmethode.....	79
3.	Beteiligte Experten bei der Erarbeitung.....	82

# ALLGEMEINER TEIL

## 1 Vorwort

Die Bekämpfung von Infektionskrankheiten in Nutztierbeständen beruhte über viele Jahrzehnte auf der Anwendung antimikrobiell wirksamer Substanzen bei erkrankten Tieren. Um eine weitere Ausbreitung von Infektionen und die Ausprägung klinischer Symptome bei bereits infizierten Tieren zu verhindern beziehungsweise zu minimieren, wurden oftmals ganze Tiergruppen prophylaktisch respektive metaphylaktisch mit Antibiotika behandelt. Dieses Vorgehen stösst jedoch an biologische Grenzen, weil beispielsweise der Verlauf von Virusinfektionen nicht durch die Applikation von Antibiotika zu beeinflussen ist und bakterielle Infektionen nicht gänzlich durch die antibiotische Behandlung zu eliminieren sind.

Die Notwendigkeit von alternativen Lösungsansätzen ergibt sich auch aus der gesellschaftlichen Kritik, in der Tierproduktion würden Defizite im Management und der Tierhaltung durch die Medikation ganzer Tiergruppen ausgeglichen. Dies erfordert zeitnah ein Umdenken in der Behandlung sowie auch in der Gesunderhaltung von Nutztierbeständen. Der Einsatz von antimikrobiell wirksamen Substanzen muss auf das absolut notwendige Mass reduziert werden, damit mittel- und langfristig die Behandlungsoption mit Antibiotika erhalten bleibt und nicht durch eine weitere Verbreitung von Resistenzen verunmöglicht wird. Wann immer möglich, sind Management- und Impfmassnahmen zur Prävention zu nutzen, sodass die Anwendung von Antibiotika bei Nutztieren reduziert werden kann.

Das Ziel dieses Impfleitfadens ist es, Tierärztinnen und Tierärzten in der Schweiz einen kompakten Überblick über die derzeit zur Verfügung stehenden Impfstoffe sowie deren Anwendung bei Nutztieren zu geben. Unter Berücksichtigung der bestandsspezifischen Epidemiologie von Infektionskrankheiten in Nutztierbeständen sollten nach einer erfolgreichen Therapie mit Antibiotika gemäss den Empfehlungen des Therapieleitfadens<sup>1</sup> immer Präventionsmassnahmen in Betracht gezogen werden, die eine erneute Infektion und/oder Erkrankung verhindern. Zu diesen Massnahmen gehört oftmals die spezifische Impfung gegen einen oder mehrere Erreger.

In den letzten Jahren hat die Anzahl der für die Nutztierpraxis zur Verfügung stehenden Impfstoffe kontinuierlich zugenommen. Impfstoffe sind wertvolle Hilfsmittel zur Gesundheitserhaltung von Tierbeständen in der Geflügel-, Rinder- und Schweinepraxis geworden. Durch gezielte Impfmassnahmen bei gesunden Tieren gegen verschiedenste Krankheitserreger lässt sich der Einsatz von Antibiotika erheblich reduzieren, die Tiergesundheit verbessern sowie die Rentabilität eines Nutztierbestands steigern. Diese Auswirkungen stehen alle im Einklang mit dem Verbraucherschutz, der von erheblicher Bedeutung für die Produktion von Lebensmitteln tierischen Ursprungs ist. Impfstoffe können zum Individualschutz oder zum Populationsschutz und zusätzlich zur Unterstützung der Eradikation bestimmter Erreger eingesetzt werden. Der Individualschutz dient zum Schutz des Einzeltieres sowie zum Schutz der Jungtiere nach Impfung der Mutter. Vakzinationen mit dem Ziel des Populationsschutzes streben eine Reduktion der Erregerausscheidung sowie eine Unterbrechung der Infektionskette an. Die Wirksamkeit von Impfungen im Nutztierbestand hängt von einer Reihe von Faktoren ab.

---

<sup>1</sup> <https://www.blv.admin.ch/dam/blv/de/dokumente/tiere/tierkrankheiten-und-arzneimittel/tier-arzneimittel/therapieleitfaden.pdf.download.pdf/therapieleitfaden-de.pdf>

Neben der Impfung bilden die allgemeine Bestandshygiene, die Optimierung des Managements, der Haltungsbedingungen und der Fütterung sowie der Biosicherheit weitere Säulen der Vorbeugung von Infektionskrankheiten und haben somit Auswirkung auf die Herdengesundheit.

Die in diesem Leitfaden beschriebenen Möglichkeiten zum Einsatz von Impfstoffen sowie deren Anwendungszeitpunkte und die Frequenz von Wiederholungsimpfungen stellen lediglich Empfehlungen dar. Es gilt:

*«Impfkonzepte sind keine Kochrezepte!»*

Das richtige Impfkonzept muss an die jeweilige Situation im Bestand adaptiert werden, um einen bestmöglichen Impfschutz in einer Herde zu erreichen. Für das Erstellen eines bestandsspezifischen Impfkonzepts sollten daher folgende Punkte beachtet werden:

- Eine umfassende Bestandsuntersuchung sowie eine zielgerichtete Probenentnahme für weiterführende Untersuchungen an einer ausreichend grossen Stichprobe sind Grundvoraussetzungen für die korrekte Feststellung des Expositions- resp. Infektionszeitpunktes in einer Population.
- (Jung)Tiere sind so spät wie möglich aber auch so früh wie nötig zu impfen, damit zum Zeitpunkt der voraussichtlichen Exposition resp. Infektion ein möglichst guter Impfschutz besteht.
- Alle Tiere einer empfänglichen Gruppe sollten geimpft werden und die Tiere müssen so häufig geimpft werden, dass jederzeit ein Schutz jedes Einzeltieres und somit auch ein Schutz der gesamten Herde resp. Population besteht.

Rückmeldungen zum Impfleitfaden an: [therapieleitfaden@blv.admin.ch](mailto:therapieleitfaden@blv.admin.ch)

In diesem Impfleitfaden finden Tierärztinnen und Tierärzten Denkanstösse und in dem speziellen Teil Empfehlungen für einen bestmöglichen Einsatz von spezifischen Impfstoffen. Der Impfleitfaden wurde durch klinische Experten der Rindergesundheit Schweiz (RGS) in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Vereinigung für Wiederkäuergesundheit (SVW) unter Koordination des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) erarbeitet.

Die Empfehlungen zu den Impfstoffen basieren auf wissenschaftlichen Studien, Lehrbüchern, fundierten Expertenmeinungen und Erfahrungen. Im Rahmen eines kontinuierlichen Optimierungsprozesses sollen sie regelmässig den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen und Erfahrungen aus der Praxis angepasst werden.

Der Leitfaden steht in elektronischer Form zur Verfügung. Er beinhaltet die bei Rindern am häufigsten auftretenden Infektionskrankheiten, die eine Impfung erfordern können. Der Leitfaden zeigt die wichtigsten Aspekte einer Impfung auf und geht auf empfohlene Impfkonzepte bei einzelnen Erregern ein. Er ersetzt aber in keinem Fall ein Lehrbuch über Art und Wesen der einzelnen Krankheiten.

Der Aufbau umfasst bei jeder Indikation einen **allgemeinen Teil**, der die Ursachen und Schlüsselfaktoren sowie die Bedeutung der Erkrankung, die betroffenen Tiere und Organsysteme, die relevante Symptomatik, sowie die häufigsten Erreger zusammenfasst. In der Rubrik **Diagnose** werden die notwendigen klinischen und allenfalls labordiagnostischen Untersuchungen angesprochen. Die Rubrik **Impfung** führt auf, welche Impfstoffe und Konzepte eingesetzt werden sollen.

Den weiteren Präventionsmassnahmen kommt eine wichtige Bedeutung zu. In vielen Fällen sind sie für eine Verhinderung der Ausbreitung einer Infektion bzw. des Ausbruchs einer Krankheit unabdingbar und müssen zusammen mit der Impfung durchgeführt werden.

## 2 Besonderheiten bei Nutztieren<sup>2</sup>

### 2.1 Einleitung

Impfmassnahmen haben sich in den zurückliegenden Dekaden nicht nur in der Humanmedizin als extrem erfolgreich erwiesen, sondern auch in der Nutztiermedizin bewährt. So konnten ökonomisch extrem bedeutsame, monokausale Infektionskrankheiten wie Rinderpest, Maul- und Klauenseuche, Leukose und Brucellose unter Einbezug gezielter und flächendeckender Impfmassnahmen in der Schweizer Rinderpopulation erfolgreich eradikiert werden. Das als letzte Stufe der Seuchenbekämpfung vorgesehene Impfverbot hat nunmehr zur Konsequenz, dass die Population seronegativ gegenüber vielen, teilweise hochkontagiösen Erregern geworden ist. Übergeordnete Massnahmen zur strikten Vermeidung von Infektionen (externe Biosicherheit) werden damit immer wichtiger ([Gesunde Nutztiere - Leitfaden zur Biosicherheit \(gesunde-nutztiere.ch\)](https://www.gesunde-nutztiere.ch)).

Neuere Infektionskrankheiten machten weitere systematische Impfmassnahmen erforderlich. Extreme wirtschaftliche Schäden durch das zuvor in der Schweiz unbekanntes Schmallenberg-Virus und das Bluetongue-Virus (BTV) liessen sich so vermeiden. Die Erfolge in der Bekämpfung sind wiederum ein eindrucksvolles Beispiel für das Potenzial von Impfungen. Grundsätzlich sind Impfmassnahmen im Rahmen der Bekämpfung von Infektionskrankheiten erfolgversprechend, wenn für den Erreger valide diagnostische Tests zur Verfügung stehen und die Vakzine sicher und effektiv ist (Amanna & Slifka 2018).

Gegenwärtig stehen beim Nutztier jedoch monokausale Infektionskrankheiten zunehmend weniger im Fokus als vielmehr Faktorenkrankheiten wie die neonatale Diarrhoe und Mastitiden. Typisch für diese Infektionskrankheiten sind die nahezu ubiquitär vorkommenden Erreger und die Abhängigkeit der Prävalenz von abiotischen Faktoren und Managementmassnahmen. Daraus ergibt sich eigentlich zwingend, dass Impfungen trotz ihrer grundsätzlichen anerkannten Effektivität (Theurer et al. 2015, Ellis 2017) die betreffenden Probleme im Bestand als singuläre Massnahme nicht lösen können (Windeyer et al. 2012, Barry et al. 2020), dennoch aber einen hohen Stellenwert in einem Gesamtkonzept zur Optimierung der Tiergesundheit haben.

In den letzten Jahren wurden wesentliche, neue Vorstellungen über Einflussfaktoren auf den Erfolg von Impfmassnahmen entwickelt, die es auch in der Nutztierpraxis zu berücksichtigen gilt. Dazu gehört die funktionelle Verbindung zwischen angeborenen und erworbenen Immunmechanismen und die Bedeutung des Mikrobioms im Darm, der Lunge und der Haut für den Impferfolg. Interaktionen zwischen dem Einsatz von Probiotika, Präbiotika sowie Medikamenten und den Reaktionen des Organismus auf eine Vakzination werden gegenwärtig intensiv diskutiert, sind aber für die Nutztiere noch nicht hinreichend beschrieben. So sind viele Aspekte bei Rind und Schwein noch nicht ausreichend wissenschaftlich untersucht, doch es ergeben sich mittelfristig durchaus neue Perspektiven für die präventive Veterinärmedizin, die eine wesentliche Reduzierung des Einsatzes von Antibiotika bei Nutztieren durch gezielte Vakzinationsmassnahmen zum Ziel hat (Hoelzer et al. 2018).

---

<sup>2</sup> Art.3 Abs. 1a TAMV: *Nutztiere*: Tiere von Arten, die nach der Lebensmittelgesetzgebung zur Lebensmittelgewinnung verwendet werden dürfen,....;

## 2.2 Dosierung

Zahlreiche Impfstoffe für Nutztiere sind in der Schweiz in sogenannten Mehrfachentnahmegebunden zugelassen und erhältlich. Anders als bei Impfstoffen für Kleintiere und Pferde, bei denen oftmals die gesamte Flüssigkeit in einem Flacon nur einer Impfdosis entspricht, enthalten diese Gebinde häufig 10, 20 oder gar 50 Impfdosen. Dieser Umstand macht es notwendig, dass bei der Entnahme von Impfdosen aus den Gebinden (d.h. aus den Injektionsflaschen; ggf. nach Auflösung eines Lyophilisats) und der Applikation einzelner Impfdosen am Tier exakt auf die richtige, vom Hersteller vorgeschriebene Dosierung geachtet wird. Erfolgt die Applikation der Impfstoffe nicht mit Einwegspritzen, sondern mit sogenannten Impfautomaten (Revolverspritzen), müssen diese unbedingt auf das korrekte Volumen eingestellt und vor der Verwendung diesbezüglich überprüft werden.

Sind Impfstoffe für verschiedene Alterskategorien einer Spezies zugelassen, ist das Volumen einer Impfdosis oftmals für alle Alterskategorien gleich, auch wenn die Tiere erhebliche Gewichtsunterschiede aufweisen. Die Menge Antigen für die Aktivierung des Immunsystems ist vom Körpergewicht unabhängig.

Eine Reduktion der Dosis verursacht, insbesondere bei inaktivierten Impfstoffen, eine verminderte oder unter Umständen gar ausbleibende Immunreaktion!

## 2.3 Perorale Impfung von Tiergruppen

Seit vielen Jahren werden zahlreiche Impfstoffe für Geflügel und seit einiger Zeit auch einzelne Impfstoffe für Schweine oral verabreicht. Hierbei handelt es sich um Lebendimpfstoffe, die entsprechend ihrer Applikationsroute darauf ausgerichtet sind, auch eine lokale, mukosal vermittelte Immunität zu induzieren.

Werden ganze Tiergruppen mit solchen Impfstoffen beispielsweise über das Tränkwassersystem zeitgleich vakziniert, sind ähnliche Punkte wie bei der oralen Behandlung ganzer Tiergruppen mit Antibiotika zu beachten (siehe Therapieleitfaden). Ausserdem ist vor gängig die Tränkwasserqualität grobsinnlich zu prüfen: in einigen Regionen enthält das Quell- oder Brunnenwasser Substanzen, welche den Erreger im Impfstoff inaktivieren, sodass der Impferfolg ausbleibt.

## 2.4 Literatur

Amanna IJ, Slifka MK: Successful vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2018, doi: 10.1007/82\_2018\_102

Barry J, Bokkers EAM, de Boer IJM, Kennedy E. Pre-weaning management of calves on commercial dairy farms and its influence on calf welfare and mortality. *Animal* 2020, doi.org/10.1017/S1751731120001615

Ellis JA. How efficacious are vaccines against bovine respiratory syncytial virus in cattle? *Vet. Microbiol.* 2017, 206, 59-68.

Hoelzer K, Bielke L, Blake DP, Cox E, Cutting SM, Devriendt B, Erlacher-Vindel E, Goossens E, Kraca K, Lemiere S, Metzner M, Raicek M, Surinach MC, Wong NM, Gay C, Van Immerseel F. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 2: new approaches and potential solutions. *Vet. Res.* 2018, 49:70

Theurer M, Larson RL, Brad W. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, Bovine viral diarrhea virus, Bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2015, 246, 126-142.

Windeyer M, Leslie K, Godden S, Hodgins D, Lissemore K, LeBlanc S. The effects of viral vaccination of dairy heifer calves on the incidence of respiratory disease, mortality, and growth. *J. Dairy Sci.* 2012, 95, 6731-6739.

# 3 Grundprinzipien der Impfung

Eine aktive Immunisierung kann im Zusammenhang mit einer subklinischen oder klinischen Infektion auf natürlichem Wege erfolgen. Als artifizielle aktive Immunisierung lösen bereits extrem geringe Mengen eines Impfantigens effektive Immunreaktionen aus, die einen Schutz gegenüber einem breiten Spektrum von Erregern oder deren Toxinen vermitteln können. So sind Vakzinen verfügbar gegen behüllte und unbehüllte DNA- ebenso wie RNA-Viren, gramnegative und grampositive Bakterien, pleomorphe Bakterien ohne Zellwand, bakterielle Toxoide, Pilze, Protozoen und Parasiten.

Bei einer passiven Immunisierung werden dem Organismus hingegen immunologisch wirksame Komponenten in unmittelbar wirksamer Form und Menge zugeführt. Dabei handelt es sich primär um Antikörper. Die Aufnahme von Kolostrum durch neugeborene Ferkel und Kälber ist eine klassische passive Immunisierung mit den darin enthaltenen maternalen Immunglobulinen; zudem enthält Kolostrum maternale Immunzellen, die für die übertragene Immunität bedeutsam sind. Zentraler Nachteil der passiven Immunisierung ist der nur transiente Schutz des Organismus aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit der Immunglobuline; so wurde für kolostrale Antikörper eine Halbwertszeit von 11 Tagen bestimmt (Hässig et al. 2007). Mit Hilfe neuer Technologien bemüht man sich, über eine Veränderung der Fc-Region monoklonaler Antikörper die Bindung an den Fc-Rezeptor des Impflings zu verstärken (Amanna & Slifka 2018). Einzelne Studien zeigten, dass sich so eine Halbwertszeit von bis zu 100 Tagen erreichen lässt (Robbie et al. 2013).

Die immunologischen Grundprinzipien des Impfens beruhen auf den gleichen Mechanismen, die auch bei der Abwehr einer Infektion in Kraft gesetzt werden. Im Unterschied zur Wirt-Erreger-Auseinandersetzung versucht man die Immunreaktion des Tieres so zu steuern, dass die durch die Impfung hervorgerufene Immunantwort einen maximalen Schutz gegen eine Infektion mit dem pathogenen Erreger bietet. Um eine Immunantwort nach einer Impfung hervorzurufen, müssen folgende Mechanismen induziert werden:

- Aktivierung des angeborenen Immunsystems
- Transport des Impfantigens in das sekundäre lymphatische Gewebe
- Antigenpräsentation
- Aktivierung naiver B- und T-Lymphozyten
- Klonale Proliferation von Effektor-B- und T-Lymphozyten
- Bildung von Gedächtniszellen

## Aktivierung des angeborenen Immunsystems an der Applikationsstelle

Mit der Applikation einer Vakzine wird das Impfantigen zusammen mit dem Adjuvans bzw. mit einem Lösungsmittel in den Organismus eingetragen. Die Applikation eines Impfstoffs erfolgt bei Rindern und Schweinen oftmals durch intramuskuläre, subkutane oder intradermale Injektion in die entsprechenden Gewebeschichten. Einige Impfstoffe können auch peroral oder intranasal appliziert werden, sodass Antigene über die Schleimhautoberflächen in den Organismus gelangen.

Um eine spezifische Reaktion des Immunsystems hervorzurufen, muss das Impfantigen vom Immunsystem als solches erkannt, aufgenommen (phagozytiert, pinozytiert) und präsentiert werden. Für eine ausreichend immunogene Wirkung muss das Impfantigen in angemessener Menge vorliegen. Des Weiteren muss der Impfstoff die dendritischen Zellen aktivieren können, damit diese nach Phagozytose des Impfantigens ins sekundäre lymphatische Gewebe wandern und naive T-Zellen aktivieren können. Subunitvakzinen sind meist nicht in der Lage, eine ausreichend starke Immunreaktion auszulösen, und benötigen daher unbedingt ein Adjuvans

als Zusatzstoff, um die dendritischen Zellen zu aktivieren und so eine Migration ins lymphatische Gewebe zu gewährleisten. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems erfolgt durch bestimmte Liganden, wie die «pathogen-associated molecular patterns» (PAMP) oder die «damage-associated molecular patterns» (DAMP). DAMP stellen körpereigene Moleküle dar, die Zellen nach Zell- oder Gewebsschädigungen freisetzen und das Immunsystem aktivieren können. Diese Liganden vermitteln die Bindung resp. Aktivierung von Mustererkennungsrezeptoren auf und in lokalen Immunzellen. Toll-like-Rezeptoren (TLR) gehören zur wichtigsten Gruppe dieser Mustererkennungsrezeptoren und befinden sich hauptsächlich auf Zellen des angeborenen Immunsystems, wie dendritische Zellen und Makrophagen, welche die PAMPs spezifisch erkennen. Je weniger ein Antigen das angeborene Immunsystem aktiviert, desto wichtiger ist ein Adjuvans, welches für eine ausreichende Reaktion des angeborenen Immunsystems sorgt. Des Weiteren wird durch manche Adjuvantien ein Depoteffekt für das Antigen erzielt. Dieser Effekt führt zu einer verlängerten Antigenexposition und einer nachhaltigeren Aktivierung lokaler Phagozyten (Prinzip der one shot oder single shot Impfung). Überschüssige Reaktionen auf das Adjuvans führen hingegen zu lokalen Entzündungsreaktionen, die mit Abszessbildung einhergehen können.

### Transport des Impfantigens in das sekundäre lymphatische Gewebe

Die antigenpräsentierenden Zellen migrieren zum regionalen Lymphknoten und aktivieren dort naive T-Lymphozyten. Den dendritischen Zellen kommt aufgrund ihrer enormen Leistungsfähigkeit als antigenpräsentierende Zellen eine zentrale Rolle bei der T-Lymphozytenaktivierung zu. Impfstoffantigen muss auch in freier Form zum Lymphknoten über die Lymphe gelangen und dort Antigen-spezifische naive B-Lymphozyten zu aktivieren. Die Kooperation zwischen Antigen-spezifischen B und T-Zellen ist in der darauffolgenden Phase sehr wichtig für die Induktion ausreichender IgG- oder IgA-Antikörper und von Gedächtniszellen (T- und B-Lymphozyten). Der Effekt einer Impfung hängt also sehr stark davon ab, ob das Impfantigen in den spezialisierten Bereichen des sekundären lymphatischen Gewebes in genügender Menge präsentiert wird.

### Antigenverarbeitung und- präsentation

Impfantigene, die über migrierende dendritische Zellen von der Applikationsstelle ins sekundäre lymphatische Gewebe gelangt sind, werden intrazellulär durch Proteolyse zu Peptiden zerlegt. Danach werden die Peptide mittels Haupthistokompatibilitätskomplex-Molekülen (MHC-Moleküle) an die Zelloberfläche transportiert und dort den T-Lymphozyten präsentiert.

### Aktivierung naiver B- und T-Lymphozyten, klonale Proliferation, Differenzierung in Effektor-B- und T-Lymphozyten und Bildung von Gedächtniszellen

T-Lymphozyten erkennen die Peptide der Antigene nur zusammen mit körpereigenen MHC-Molekülen durch den T-Zell-Antigenrezeptor. CD4 Rezeptoren der T-Zellen und CD8 Rezeptoren der T-Zellen stabilisieren die Bindung zwischen dem MHC/Antigen-Komplex und dem T-Zell-Antigenrezeptor. Ob T-Helferzellen oder zytotoxische T-Zellen entstehen, hängt von der Präsentation des Peptids auf dem MHC-Molekül ab. Wird das Impfantigen auf MHC-I präsentiert, folgt eine Stimulation der CD8+ T-Zellen und deren Ausbildung zu zytotoxischen T-Zellen. Die Beladung von MHC-I Molekülen erfolgt im endoplasmatischen Retikulum mit Peptiden aus dem Zytosol. Eine Aktivierung von CD4+ T-Zellen und die nachfolgende Ausbildung zu T-Helferzellen erfolgt bei der MHC-II Präsentation; die Beladung dieses Moleküls erfolgt im Phago lysosom. Ob eine Impfung die Bildung von zytotoxischen T-Zellen und/oder von T-Helferzellen induziert, hängt demnach davon ab, in welchem intrazellulären Kompartiment das Impfantigen angetroffen wird. Inaktivierte Impfstoffe aktivieren im allgemeinen T-Helferzellen, aber kaum zytotoxische T-Zellen. Der Grund dafür liegt darin, dass das Impfantigen im Phagolysosom lokalisiert ist, sodass nur MHC-II beladen werden. Antigen von Lebendimpfstoffen befindet

sich dagegen fast immer frei im Zytoplasma, sodass MHC-I Moleküle mit zytoplasmatischen Peptiden beladen werden, wodurch dann eine Stimulation der CD8+ T-Zellen folgt. Bestimmte Adjuvantien können allerdings einen Prozess fördern, der Kreuzpräsentation genannt wird und bei dem Antigen aus dem Phagosom in das Zytoplasma von dendritischen Zellen gelangt und damit auch eine MHC-I vermittelte Aktivierung von CD8+ T-Zellen erreicht werden kann. Allerdings ist das Niveau der Aktivierung nicht mit einem Lebendimpfstoff zu vergleichen. Aus diesem Grund sind gegen bestimmte Infektionen (insbesondere Viren) nur Lebendimpfstoffe wirksam. Die spezifische Erkennung von präsentiertem Antigen führt zur Aktivierung der T-Lymphozyten, was sich in ihrer klonalen Proliferation und Differenzierung zu Effektor- (Helfer, zytotoxische) und Gedächtnis-T-Lymphozyten widerspiegelt. Für einen erfolgreichen und nachhaltigen Impfschutz ist die Bildung von langlebigen T-Gedächtniszellen und B-Gedächtniszellen essentiell. Wie bereits oben erwähnt, gelangt neben dem durch antigenpräsentierenden Zellen aufgenommenen Antigen auch freies Antigen über die Lymphe in die Lymphknoten, wo es an die Antigen-Rezeptoren spezifischer B-Zellen bindet. Dadurch kommt es zur Teilung und Reifung der B-Zellen zu antikörperproduzierenden Plasmazellen, die vorerst nur IgM produzieren. Die Reifung der B-Zellen benötigt Antigen-spezifische CD4+-T-Helferzellen. Dabei reagieren MHC-II-Moleküle von B-Zellen mit den von ihnen präsentierten antigenen Peptiden mit T-Zell-Antigen-Rezeptoren. Die aktivierten T-Zellen ermöglichen den B-Zellen einen Isotypen-Switch, also die Bildung von anderen Immunglobulin-Klassen als IgM, die Affinitätsreifung und die Bildung von B-Gedächtniszellen.

### Aktivierung humoraler und zellulärer Immunantwort

Oft wird mit einem Impferfolg nur die humorale Immunantwort, das heißt die Bildung von Antikörpern in Verbindung gebracht. Die zelluläre Immunantwort hat jedoch oftmals eine ebenfalls wichtige Rolle für einen adäquaten Impfschutz. Zum Beispiel hängt die humorale Immunantwort bei der Bildung von Immunglobulinen der Klassen G und A von T-Helferzellen ab. Ausserdem ist der Schutz gegen intrazelluläre Infektionen durch Viren und einige Bakterien essentiell von zytotoxischen T-Zellen abhängig. Des Weiteren ist die Bildung von Interferon- $\gamma$  durch bestimmte T-Helferzellen notwendig, um eine Aktivierung der Makrophagen zu bewirken. Diese Subpopulation Interferon- $\gamma$ -produzierender T-Helferlymphozyten wird als T-Helferzelle 1 bezeichnet und ist vor allem gegen intrazelluläre Erreger wie Viren und bestimmte Bakterien (wie Listerien oder Mykobakterien) effizient. Im Gegensatz dazu fördert Interleukin-4 die Differenzierung von T-Helferzellen 2 (T<sub>H2</sub>), die wichtig sind für die Immunantwort gegen Parasiten und manchen Bakterien. Pro-inflammatorische Zytokine wie das Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6 und Interleukin-23 fördern T<sub>H17</sub> T-Helferzellen, die Interleukin-17 produzieren und wichtig gegen extrazelluläre Erreger wie viele Bakterien und Pilze sind. Das Adjuvans von Impfstoffen kann einen erheblichen Einfluss auf die gezielte Aktivierung von T<sub>H1</sub>-Zellen, T<sub>H2</sub>-Zellen und T<sub>H17</sub>-Zellen nehmen.

### Primäre und sekundäre Immunantwort

Der erste Antigenkontakt führt hauptsächlich zur Bildung von Immunglobulinen des Isotyps (Klasse) M (IgM). Mit zeitlicher Verzögerung entstehen durch den Immunglobulin-Klassenwechsel auch Plasmazellen, die Immunglobuline des Isotyps G (IgG) produzieren. Für den langfristigen Impferfolg sind auf der einen Seite langlebige Plasmazellen aber auch Gedächtniszellen wichtig. Gedächtniszellen teilen sich nur langsam und werden bei erneuter Stimulierung mit dem Antigen zur Proliferation angeregt und zu leistungsfähigen Effektorzellen.

Kommt es zu einem zweiten Antigenkontakt durch Infektion oder durch wiederholte Impfung («Booster») stehen bereits eine Reihe antigenspezifischer Gedächtniszellen zur Verfügung. Dieser Umstand führt zu einer schnell ansteigenden und höheren Konzentration von IgG, als

bei der Primärantwort. Im Gegensatz zu IgG existiert für IgM meist kein Gedächtnis. Eine sekundäre Immunantwort führt im allgemeinen nicht zu einer höheren Menge an Immunglobulin M als die primäre Immunantwort (Abbildung 1).

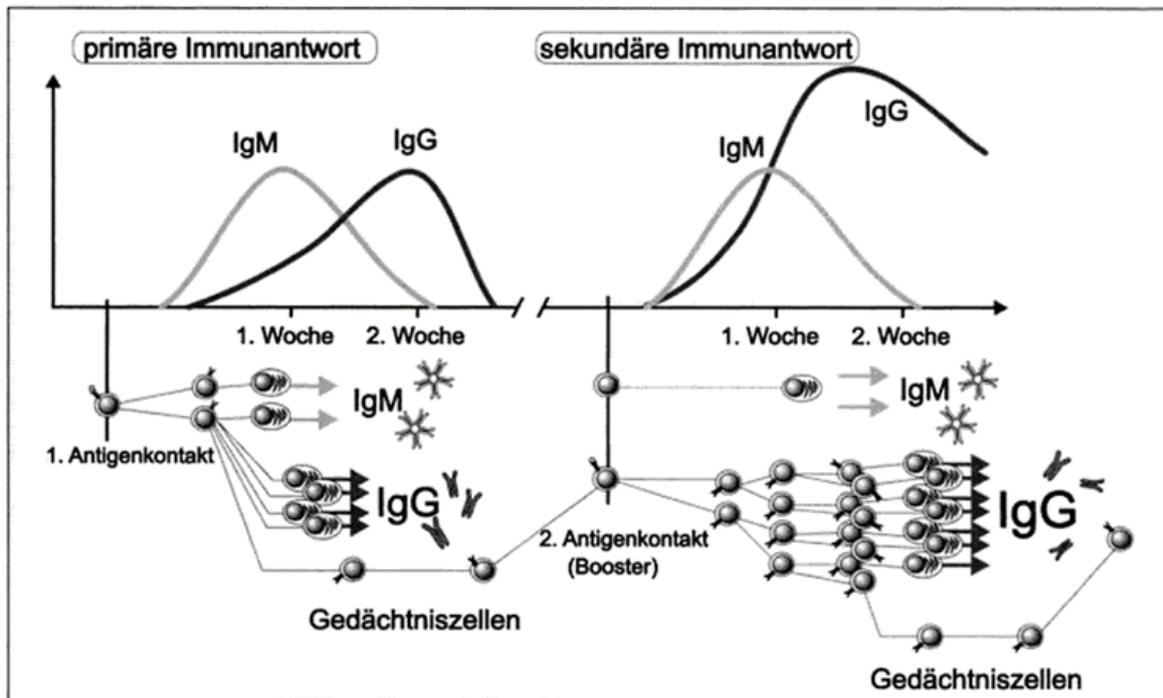


Abbildung 1: Bildung von Gedächtniszellen als Basis des Impferfolges

Peroral bzw. intranasal in den Organismus gelangende Antigene führen aufgrund des besonderen Aufbaus des mukosalen Teils des Immunsystems zur Bildung von Immunglobulinen des Isotyps A (IgA) durch Plasma- und Gedächtniszellen.

Einen Überblick über die Wirkung von Impfungen auf das Immunsystem am Beispiel «Schwein» gibt die Abbildung 2.

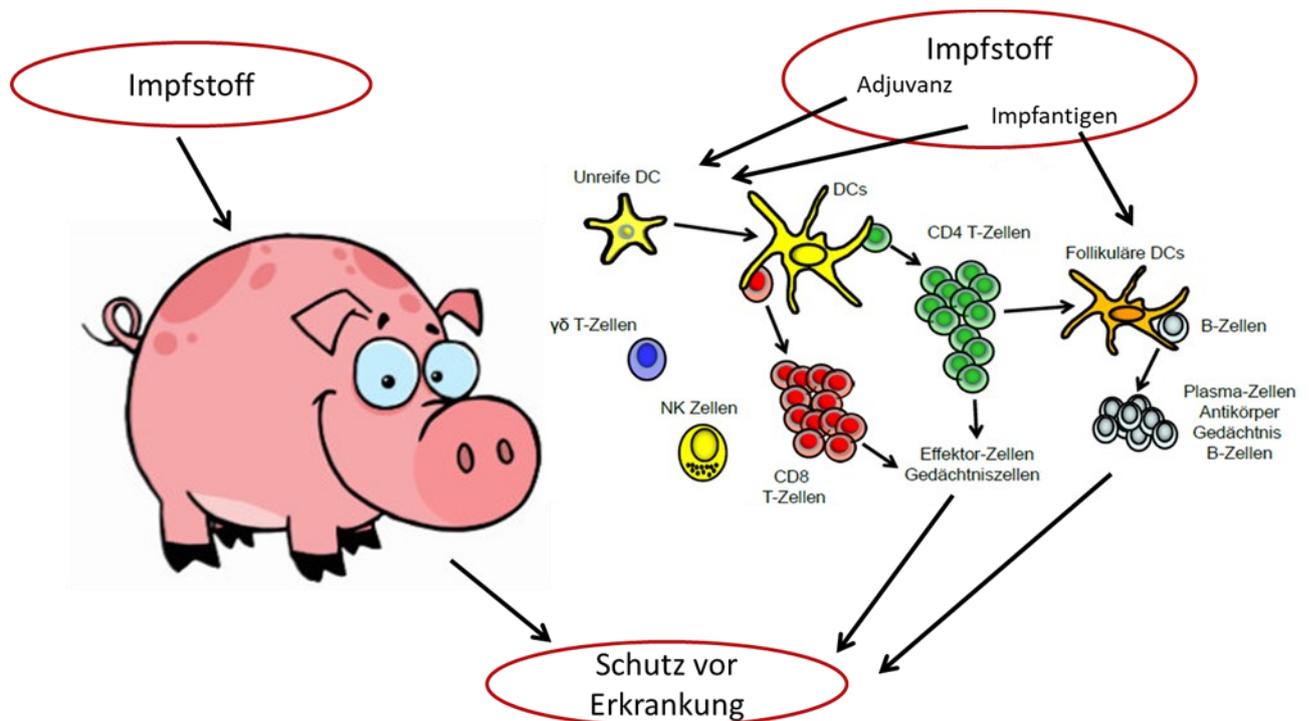


Abbildung 2: Schematische Übersicht der Entstehung eines Impfschutzes

### 3.1 Impfstoffarten

Ein **inaktivierter Impfstoff**, auch «Totimpfstoff» genannt, ist eine Vakzine, die nicht mehr reproduktionsfähige Krankheitserreger oder Teile dieser enthält. Für die Herstellung solcher Vakzinen werden zunächst die Erreger angezchtet. Danach werden sie gereinigt (d.h. vom Kulturmedium getrennt) und anschliessend inaktiviert. Die häufigste Methode zur Inaktivierung der Erreger ist die Behandlung mit Formalin, aber auch Hitzebehandlungen werden angewendet. Der grosse Vorteil von Totimpfstoffen ist ihre Sicherheit durch die Inaktivierung der Erreger. Es besteht keine Gefahr der Rückmutation attenuierter Erreger, die unter Umständen wieder pathogene Wirkungen im Tier entwickeln könnten. Des Weiteren ist die Herstellung kostengünstiger gegenüber den Lebendimpfstoffen. Den inaktivierten Erregern oder den isolierten Erregerbestandteilen werden nahezu immer Adjuvantien zugesetzt. Adjuvantien führen zu einer Verstärkung der Immunantwort. Sie können Antigen-präsentierende Zellen, wie Makrophagen oder dendritische Zellen, und Lymphozyten aktivieren und damit die Immunogenität eines Totimpfstoffs beträchtlich verstärken. Manche Adjuvantien besitzen auch eine gewisse Depotwirkung, durch die das Antigen nur langsam freigesetzt und das Immunsystem so nachhaltiger stimuliert wird. Trotzdem vermittelt ein inaktivierter Impfstoff hauptsächlich nur eine humorale Immunantwort.

Als Inaktivatvakzinen gelten

- abgetötete Erreger
- Bestandteile der Erreger
  - Toxoidimpfstoffe enthalten bakterielle Toxine als Antigen. Zur Herstellung werden die Bakterien in einer Kultur vermehrt. Anschliessend werden die Toxine zunächst separiert, dann werden die Toxingruppen durch Hitze oder Formalin inaktiviert bzw. abgespalten und schliesslich die antigenen Determinanten aufgereinigt;
  - Spaltimpfstoffe enthalten nur einen Teil des Erregers, meist die Virushülle, als Antigen;

- Subunit-Impfstoffe enthalten aufgereinigte Proteine, Glykoproteine, Proteoglykane oder Polysaccharide aus den Erregern oder werden als rekombinante Proteine produziert;
  - DNA-Vakzinen enthalten Plasmide und damit Gene, die in den Zellen des geimpften Organismus exprimiert werden. Das resultierende Erregerprotein wird dem Wirtsorganismus präsentiert und löst so die Immunantwort aus.
  - mRNA-Impfstoffe funktionieren wie DNA Impfstoffe wobei allerdings die mRNA direkt im Zytoplasma in Erregerprotein umgeschrieben werden. Dadurch ist ihre Effizienz höher. Es ist zu erwarten, dass in Zukunft auch mRNA Impfstoffe ihren Eingang in die Veterinärmedizin finden werden.
- Anti-idiotypische Antikörper, die vom Organismus nach Kontakt mit Antigen-spezifischen Antikörpern gebildet werden, besitzen dieselben Epitope wie das ursprüngliche Antigen. Sie können entsprechend im Rahmen einer aktiven Immunisierung eingesetzt werden, da die konsekutiv gebildeten anti-anti-idiotypischen Antikörper gegen das Feldantigen schützen.
  - ein praktisch wichtiger Sonderfall ist die Verwendung eines GnRF-Analogons als Antigen. So lässt sich durch die Vakzination von männlichen Ferkeln mit einem synthetischen unvollständigen GnRF-Analogon ein verminderter Testosteronspiegel und damit ein verminderter Ebergeruch induzieren.

Auch mit dem Einsatz von Totvakzinen sind potentielle Risiken verbunden. So führte ein besonders potentes Adjuvanz in dem inaktivierten Rinderimpfstoff Pregsure BVD® zur Boostierung von Alloantikörpern, die während der Trächtigkeit gegen paternale Antigene gebildet wurden. Einzelne Kälber geimpfter Muttertiere entwickelten nach Aufnahme des Kolostrums geimpfter Muttertiere das Krankheitsbild der Bovinen Neonatalen Pancytopenie (BNP) mit massiver Thrombozytopenie und Leukozytopenie einhergehend mit einer meist letalen hämorrhagischen Diathese (Bastian et al. 2011, Deutskens et al. 2011).

Ein **Lebendimpfstoff** ist eine Vakzine, die eine geringe Menge attenuierter, apathogener oder schwach virulenter, aber immer noch reproduktionsfähiger Krankheitserreger enthält. Zur Herstellung einer Lebendvakzine werden die Erreger zunächst attenuiert. Dafür werden die Erreger über mehrere Generationen gezüchtet und die dabei entstehenden Mutanten, welche noch vermehrungsfähig sind, aber keine oder geringe Pathogenität aufweisen, ausgewählt. Eine Alternative zur Attenuierung mittels Kultur und Selektion ist die genetische Modifikation von Infektionserregern mittels verschiedener Techniken. An den attenuierten Erregern werden weiterführende Untersuchungen durchgeführt, die den Verlust der Pathogenität bestätigen, bevor sie für die Impfstoffproduktion herangezogen werden.

Lebendimpfstoffe haben den Vorteil, dass sie eine umfassendere Immunreaktion und in der Regel auch bessere Immunität bewirken als das bei Totimpfstoffen der Fall ist. Dieser Umstand ist vor allem darauf zurückzuführen, dass die nahezu gleichen Mechanismen ähnlich einer natürlichen Infektion im Organismus ausgelöst werden. Eine Folge ist beispielsweise eine ausgeprägtere Bildung von Antikörpern bereits nach der ersten Impfung. Darüber hinaus wird durch Lebendimpfstoffe in der Regel auch eine zelluläre Immunantwort ausgelöst, die sowohl zu einer Induktion von T-Helfer-Zellen als auch zytotoxischer T-Zellen führt.

Insbesondere vier Aspekte gelten bei Einsatz von Lebendvakzinen als problematisch:

- bei der Herstellung der Vakzine besteht die Gefahr, dass die Virulenz des Erregers nur ungenügend abgeschwächt wird und/oder der Impfstoff mit anderen Erregern kontaminiert wird. Insbesondere bei Tieren mit einer Immunsuppression können dann Impferkrankungen auftreten. So führte die Kontamination einer BHV-1-Lebendvakzine mit BVDV-2 zu erheblichen Schäden in den Niederlanden (Barkema et al. 2001, van den Hurk 2006);
- das Immunsystem einer graviden Kuh vermeidet zum Schutz des Ungeborenen  $T_H1$ -gerichtete Immunantworten. Es dominieren  $T_H2$ -polarisierte Immunantworten.  $T_H2$ -Zellen

produzieren insbesondere die Zytokine IL-4, IL-5 und IL-10, die primär eine Differenzierung von B-Zellen zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen bewirken. Gleichzeitig wird über diese Zytokine die Stimulierung von T<sub>H</sub>1-Zellen und damit die Bildung cytotoxischer T-Zellen gehemmt. Die T<sub>H</sub>2-Polarisierung der graviden Kuh soll eine Abwehrreaktion auf die teilweise fremden Antigene des intrauterin heranwachsenden Fetus verhindern. Es wird kontrovers diskutiert, ob der Einsatz der auf einer T<sub>H</sub>1-Reaktion basierenden Lebendvakzinen bei trächtigen Kühen zu einer erhöhten Abortrate führen kann. Für das Schwein gilt, dass diesbezüglich keine wissenschaftliche Evidenz vorhanden ist und tragende Sauen durchaus erfolgreich mit Lebendvakzinen geimpft werden.

- das in der Vakzine enthaltene Antigen kann unter Umständen bei grossflächiger Anwendung in der Feldpopulation persistieren, so dass die völlige Eradikation des Erregers erschwert wird.
- die Notwendigkeit der sofortigen Anwendungen nach der Anmischung.

## 3.2 *One-shot* Impfstoffe vs. *Two-shot* Impfstoffe

Die immunologische Reaktion des Organismus unterscheidet sich wesentlich zwischen dem ersten und folgenden Kontakten mit dem Antigen. Nach dem primären Kontakt – sei es durch eine Feldinfektion oder eine Impfung - sind bereits Antigen-spezifische Gedächtniszellen vorhanden, so dass schneller Antikörper und/oder cytotoxische T-Zellen gebildet werden und die Zahl der Gedächtniszellen nochmals deutlich ansteigt.

Impfstoffe, die bereits nach einmaliger Applikation für die jeweilige Tierkategorie eine ausreichende resp. zweckmässige Immunität induzieren, werden auch als **One-shot Impfstoffe** bezeichnet. Einige Lebendimpfstoffe bewirken bereits nach einmaliger Anwendung eine belastbare Immunität für einen definierten Zeitraum, der u.U. länger als die Lebensspanne des Tieres selbst ist. Aber auch inaktivierte Impfstoffe können nach einmaliger Applikation eine nachhaltige Immunreaktion induzieren, wenn sie mit einem Adjuvans versehen sind, das eine ausreichende Depotwirkung an der Applikationsstelle ausübt und somit das Antigen über einen längeren Zeitraum im Organismus freisetzt. Ein weiterer Grund für die ausreichende Wirksamkeit nach einer einzigen Applikation kann eine zur Impfung zeitnahe Exposition der Tiere mit dem natürlichen Erreger sein. Die Exposition durch den Impfstoff wirkt dann wie ein Booster, der sonst mittels einer zweiten Impfstoffapplikation initiiert werden müsste («Booster by exposition»).

Impfstoffe, die zur Induktion eines nachhaltigen Impfschutzes zweimal im Abstand von 2 bis 4 Wochen appliziert werden müssen, werden als **Two-shot Impfstoffe** bezeichnet. Nach diesem Vorgang, der auch Grundimmunisierung genannt wird, erfolgt eine regelmässig zu wiederholende, einmalige Applikation des Impfstoffs (Boosterung) gemäss dem Impfkonzepkt des Bestandes zur Aufrechterhaltung der Immunität.

## 3.3 Monovalente vs. multivalente Impfstoffe

**Monovalente Impfstoffe** enthalten Antigene einer einzigen Erregerspezies. Der Herstellungsprozess dieser Impfstoffe ist in der Regel nicht sehr komplex und das Adjuvans braucht lediglich den Ansprüchen des einen Antigens gerecht werden. Der Preis solcher Impfstoffe ist daher im Vergleich zu anderen Immunbiologika in der Regel recht niedrig. Der Anwendungszeitpunkt monovalenter Impfstoffe lässt sich exakt am vermutlichen Infektionszeitpunkt ausrichten.

**Multivalente Impfstoffe** enthalten Antigene mehrerer Erregerspezies. Bereits bei der Herstellung solcher Impfstoffe müssen einige Kompromisse eingegangen werden, weil gegebenenfalls kein Adjuvans allen Antigenen im betreffenden Impfstoff gerecht wird und die Konzepte

sich teils diametral unterscheiden (z.B. Kombination eines inaktivierten Erregers und eines lebenden Erregers in einer einzigen Vakzine). Die Anwendung dieser multivalenten Vakzinen bereitet in der Praxis gelegentlich Probleme, wenn beispielsweise der optimale Impfzeitpunkt nicht für alle Erreger im Impfstoff derselbe ist.

Die meisten multivalenten Impfstoffe sind als fertige Gebrauchslösung (RTU - ready-to-use) im Handel. Es gibt aber auch monovalente Impfstoffe einzelner Hersteller, die gemäss Zulassung im Sinne eines Baukastensystems miteinander mischbar sind und dann als multivalente Vakzinen beim Tier appliziert werden dürfen.

### 3.4 Beurteilung des Impferfolgs

Als Goldstandard für die Beurteilung der Effektivität einer Vakzinationsmassnahme gelten sog. **Challenge-Studien**, die insbesondere für die Zulassung von Impfstoffen Bedeutung haben. Dabei werden Versuchstiere systematisch gemäss eines spezifischen Impfschemas vakziniert und anschliessend mit einer definierten Menge des Feld-Erregers infiziert. Morbidität, Virusausscheidung, Krankheitsverlauf und Mortalität werden dann zwischen Gruppen geimpfter und nicht geimpfter Tiere verglichen. Vorteilhaft sind die standardisierbaren Versuchsbedingungen. Als Nachteile gelten die aufgrund des hohen Aufwands meist kleinen Tierzahlen in der Versuchs- und Kontrollgruppe, sowie die verglichen mit Feldbedingungen artifiziellen Versuchsbedingungen – so sind im Feld Mischinfektionen eher die Regel als die Ausnahme.

Als standardisierbarer gilt der **Nachweis von impfinduzierten Antikörpern**. War ein Tier vor der Verabreichung des Impfstoffs serologisch negativ, so spricht man von einer Serokonversion. Diese erfolgt i. d. R. frühestens ein bis zwei Wochen nach der Impfung, so dass zwischen der Entnahme von zwei Blutproben für den Nachweis einer Serokonversion mindestens zwei Wochen liegen sollten.

Die Quantifizierung der Antikörperbildung gestaltet sich schwierig, wenn das Tier vor der Impfung bereits durch Kontakt mit Feldantigen seropositiv war. Die Anwendung von Marker-Impfstoffen kann hier hilfreich sein. So basieren z. B. Negativ-Marker-Impfstoffe gegen BHV-1 auf avirulenten Virusstämmen, denen das Gen für die Codierung des Strukturglykoproteins gE fehlt. Geimpfte Tiere bilden somit keine Antikörper gegen das deletierte Protein („Deletionsmutanten“). Ebenso gibt es auch spezifische Positiv-Marker-Vakzinen.

Die Bestimmung der Antikörpertiter kann mit unterschiedlichen Methoden erfolgen (ELISA, Virusneutralisationstest, Immunoblot, Hämagglutinationshemmungstest). Zur Einschätzung der Konzentration wird dabei meist die letzte Verdünnungsstufe angegeben, bei der noch ein positiver Nachweis spezifischer Antikörper möglich war. Wird das Serum in Zweierstufen verdünnt, so ergeben sich Verdünnungen von 1:2, 1:4, 1:8, 1:16 usw. Je höher der Titer, desto mehr Antikörper sind somit vorhanden. In der Regel erfolgt die Angabe der Titer summarisch für alle Isotypen der Antikörper (IgG1, IgG2, IgM, IgA), obwohl das Krankheitsgeschehen u. U. speziell nur von einem Antikörper-Isotyp positiv beeinflusst wird (z. B. IgA bei einer lokalen, das respiratorische Epithel betreffenden BRSV-Infektion).

Hervorzuheben ist, dass die Serumtiter der Antikörper in vielen Fällen keine unmittelbare Aussage über den durch die Impfung induzierten Schutz zulassen – dies gilt sowohl für die neutralisierenden als auch die protektiven Antikörper. Zudem repräsentieren die Antikörpertiter ausschliesslich die humorale Immunreaktion. Auch sehr niedrige Titer Monate nach einer Impfung sprechen bei Vorhandensein potenter Plasmazellen nicht zwingend für ein ungeschütztes Tier. Hier lassen sich ggf. Aussagen ableiten durch die Geschwindigkeit des Anstiegs der Antikörper nach einer Booster-Impfung.

Methodisch aufwändiger als eine Titerbestimmung ist die **Quantifizierung** der im Hinblick auf die protektive Wirkung einer Vakzination wichtigeren **zellulären Immunreaktionen**. Diese Tests basieren im Allgemeinen auf einer *in vitro* Stimulation von Gedächtnis-T-Zellen mit Impfstoffantigenen. Diese *in vitro* Immunreaktion bewirkt dann eine Zytokinsekretion, die mit verschiedenen Methoden quantifiziert wird.

## 3.5 Einflussfaktoren auf den Impferfolg

Eine Vielzahl unterschiedlichster endogener wie exogener Faktoren kann den Impferfolg wesentlich beeinflussen:

- Impfung
  - Genetik, z. B. der individuelle MHC-Komplex mit Genen, die für Immunreaktionen entscheidend ist; tatsächlich laufen Studien, um Tiere mit besonders ausgeprägter zellulärer bzw. humoraler Immunantwort innerhalb der Population zu erkennen und zu selektieren (Hine et al. 2011);
  - Konstitution, so zeigen z. B. Studien aus Entwicklungsländern, dass bei Kindern eine Mangelernährung mit einer wesentlich verschlechterten Impfreaktion einhergeht (Griebel et al. 1994; Horn et al. 2014, Hu et al. 2015);
  - Stressoren, wie z. B. Temperaturen unterhalb der Indifferenzzone oder hohe Schadgaskonzentrationen ( $\text{CO}_2 > 1'000$  ppm,  $\text{NH}_3 > 5$  ppm) beeinflussen mittelbar die Immunantwort nach einer Impfung (Hulbert & Moisés 2016);
  - maternale Antikörper und vorangehender Kontakt des Impflings mit dem Feldantigen können in Abhängigkeit von Impfstoff und Impfzeitpunkt Einflüsse auf den Impferfolg haben. Es lässt sich aber nicht grundsätzlich sagen, dass Impfungen von sehr jungen Ferkeln oder Kälbern mit hohen Titern maternaler Antikörper wirkungslos sind;
  - auch das Temperament der Tiere hat einen Effekt auf die Immunantwort. Besonders temperamentvolle Tiere reagieren auf Stressoren mit höheren Catecholamin- und Glucocorticoidkonzentrationen verglichen mit ruhigen Tieren derselben Gruppe. Dies mag zumindest teilweise erklären, dass temperamentvolle Jungrinder eine signifikant schlechtere Immunantwort nach einer Vakzination zeigen verglichen mit ruhigen Tieren derselben Gruppe (Burdick et al. 2011).
- iatrogene Einflüsse
  - Art der Anwendung, so ergeben sich bei einer subkutanen Impfung qualitativ und quantitativ unterschiedliche Impfreaktionen verglichen mit einer intramuskulären Applikation;
  - eine mit der Vakzination zeitgleich erfolgende Behandlung von Impflingen mit anderen Tierarzneimitteln kann entscheidend den Impferfolg beeinflussen (siehe 3.4.);
- Impfstoff
  - chemische Stabilität in Abhängigkeit von Licht und Temperatur kann den Impferfolg beeinflussen,
  - die Dosis kann Immunreaktionen beeinflussen, wobei zunächst gilt, dass die Impfdosis nicht an das Körpergewicht angepasst wird.

Die Vielzahl dieser Einflussfaktoren mag erklären, dass keine einheitlichen Ergebnisse bei Einsatz einer Vakzine im Feld zu erwarten sind. So lassen sich empirische Erfahrungen erklären, dass sich definierte Impfschemata in einzelnen Beständen als überaus erfolgreich erweisen, während in anderen Beständen keine Effekte und im Einzelfall sogar negative Auswirkungen beobachtet werden. Beispielhaft wird das deutlich bei dem Vergleich von Studien, die die Ergebnisse einer Vakzination von Kälbern mit einer inaktivierten Vakzine gegen BRSV untersuchten. Während einige Autoren deutliche Vorteilen geimpfter Tiere bzgl. Morbidität und Mortalität verglichen mit nicht-geimpften Kälbern fanden (Ellis et al. 2001), unterschieden sich in

einer anderen Studie die Ergebnisse nicht (Larsen et al. 2001) - und in einer weiteren Studie wurde gar von einer signifikant erhöhten Morbidität geimpfter Tiere im Vergleich zu Kontrolltieren berichtet (Schreiber et al. 2000).

## 3.6 Literatur

Amanna IJ, Slifka MK: Successful vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2018, doi: 10.1007/82\_2018\_102

Bastian M, Holsteg M, Hanke-Robinson H, Duchow K, Cussler K. Bovine Neonatal Pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies? *Vaccine* 2011; 29, 5267–5275.

Barkema HW, Bartels CJM, Van Wuyckhuise L, Zimmer GM. Outbreak of bovine virus diarrhea on Dutch dairy farms induced by a bovine herpesvirus 1 marker vaccine contaminated with bovine virus diarrhea virus type 2. *Tijdschrift Voor Diergeneesk.* 2001, 126, 158-165.

Burdick NC, Randel RD, Carroll JA, Welsh TH. Interactions between temperament, stress, and immune function in cattle. *Intern. J. Zool.* 2011, doi:10.1155/2011/373197.

Deutskens F, Lamp B, Riedel CM, Wentz E, Lochnit G, Doll K, Thiel HJ, Rügenapf T. Vaccine-induced antibodies linked to bovine neonatal pancytopenia (BNP) recognize cattle major histocompatibility complex class I (MHC I). *Vet. Res.* 2011, 42, 97. doi: 10.1186/1297-9716-42-97.

Ellis JA, West K, Konoby C, Leard T, Gallo G, Conlon J, Fitzgerald N. Efficacy of an inactivated respiratory syncytial virus vaccine in calves. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2001, 218, 1973-1980.

Griebel PJ, Schoonderwoerd M, Babiuk LA. Ontogeny of the immune response: effect of protein energy malnutrition in neonatal calves. *Can. J. Vet. Res.* 1987, 51, 428-435.

Hässig M, Stadler T, Lutz H. Transition from maternal to endogenous antibodies in newborn calves. *Vet. Rec.* 2007, 160, 234-235.

Hine BC, Cartwright SL, Mallard BA: Effect of age and pregnancy status on adaptive immune responses of Canadian Holstein replacement heifers. *J Dairy Sci* 2011, 94, 981–991.

Horn N, Ruch F, Miller G, Ajuwon KM, Adeola O. Impact of acute water and feed deprivation events on growth performance, intestinal characteristics, and serum stress markers in weaned pigs. *J. Anim. Sci.* 2014, 92, 4407-4416.

Hu L, Liu Y, Yan C, Peng X, Xu Q, Xuan Y, Han F, Tian G, Fang Z, Lin Y, Xu S, Zhang K, Chen D, Wu D, Che L (2015): Postnatal nutritional restriction affects growth and immune function of piglets with intra-uterine growth restriction. *Br. J. Nutr.* 114, 53–62.

Hulbert LE, Moisé SJ. Stress, immunity, and the management of calves. *J. Dairy Sci.* 2016, 99, 3199-3216.

Larsen LE, Tegtmeyer C, Pedersen E. Bovine respiratory syncytial virus (BRSV) pneumonia in beef calf herds despite vaccination. *Acta Vet. Scand.* 2001, 42, 113-121. doi: 10.1186/1751-0147-42-113.

Robbie GJ, Criste R, Dall'acqua WF. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 6147–6153.

Schreiber P, Matheise JP, Dessy F, Heimann M, Letesson JJ, Coppe P, Collard A. High mortality rate associated with bovine respiratory syncytial virus (BRSV) infection in Belgian white blue calves previously vaccinated with an inactivated BRSV vaccine. *J. Vet. Med. B.* 2000, 47, 535-550.

Van den Hurk S. Rationale and perspectives on the success of vaccination against bovine herpesvirus-1. *Vet. Microbiol.* 2006, 113, 275-282.

## 4 Neue Erkenntnisse zur Wirkung von Vakzinen

Während der letzten Jahre wurden zahlreiche neue Studien zu den Mechanismen der Wirkung von Vakzinen und den beteiligten Mechanismen publiziert. Diese sollen hier vorgestellt werden - gleichzeitig gilt es aber zu betonen, dass viele Effekte nicht systematisch an Nutztieren überprüft und hinsichtlich ihrer Bedeutung in der Praxis evaluiert wurden.

### 4.1 Nicht-spezifische Effekte

Die Prinzipien und die Abfolge der humoralen sowie der zellulären Immunantwort nach Verabreichung eines spezifischen Antigens wurden bereits vergleichsweise intensiv untersucht. Die Wirkung von Impfungen geht aber darüber weit hinaus: inzwischen ist allgemein anerkannt, dass eine Impfung stets auch das Reaktionsmuster des Organismus bei Konfrontation mit anderen Antigenen beeinflusst. Entsprechend induziert eine Vakzination mit dem Antigen «X» nicht nur einen Schutz gegenüber diesem Antigen, sondern hat auch Effekte auf die Immunantwort gegenüber anderen Pathogenen. Diese zusätzlichen Effekte werden als heterologe Effekte, «off-target effects» oder nicht-spezifische Effekte («non-specific effects», NSE) bezeichnet und können sowohl positiv als auch negativ sein. Ein Beispiel für positive Effekte ergab sich nach Einführung einer grossflächigen Schluckimpfung von Kindern mit einer inaktivierten Vakzine gegen Tuberkulose (BCG-Vakzine) bereits vor etwa 80 Jahren in Schweden. Anschliessend wurde eine um 60 % niedrigere Mortalität bei geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Kindern beobachtet, die sich als unabhängig vom Impfschutz gegen Tuberkulose erwies. Ein negatives Beispiel war die Einführung einer neuartigen Masern-Vakzine im Senegal vor etwa 30 Jahren, die zwar eine belastbare Immunität gegen Masern bewirkte, jedoch mit einer verdoppelten Mortalität bei Mädchen verglichen mit einer Standardvakzine einherging. (Aaby et al., 1994; Aaby et al. 2020).

In der Veterinärmedizin waren bislang praktisch alle Studien auf eine homologe, adaptive Immunantwort fokussiert. Die heterologen Effekte wurden allenfalls im Zusammenhang mit sog. Paramunitätsinducer untersucht. Prof. Anton Mayr hatte bereits vor 30 Jahren zeigen können, dass die Verabreichung von inaktivierter Tierpockenstämme (*Parapox ovis*) eine heterologe Schutzwirkung haben kann. Es konnten teilweise positive Effekte im Zusammenhang mit BHV-1, Enzootischer Bronchopneumonie und Mastitis nachgewiesen werden. Die Effekte waren jedoch nicht durchgängig nachzuweisen und sind offenbar nur transient (Proksch & Hartmann 2016).

Inzwischen ist bekannt, dass diese nicht-spezifische Effekte zumindest zum Teil durch bleibende epigenetische Veränderungen bei Zellen des angeborenen Immunsystems verursacht wird. So kann eine starke Stimulation von Immunzellen mit einem Lebendimpfstoff oder einer Infektion solche epigenetischen Modifikationen bewirken. Sie führen nach erneuter Stimulation zu einer stärkeren angeborenen Immunantwort. In diesem Sinne handelt es sich um eine Gedächtnisantwort des angeborenen Immunsystems. In der wissenschaftlichen Literatur wird dies als «trained immunity» bezeichnet.

### 4.2 Impfung bei gleichzeitiger antibiotischer Behandlung

Eine wesentliche weitere Implikation der Erkenntnisse zur Interaktion zwischen Mikrobiom und Immunsystem ist, dass eine antibiotische Behandlung von Tieren zum Zeitpunkt der Impfung

die Immunantwort wesentlich beeinflusst. So führte die Verabreichung von Tilmicosin, Florfenicol und Enrofloxacin bei Masthähnchen zu einer verminderten humoralen Immunantwort nach oraler Impfung mit einer Vakzine gegen Newcastle Disease. Demgegenüber waren zellvermittelte Immunantworten tendenziell ausgeprägter (Kalifeh et al. 2009). Vergleichbare Ergebnisse fand eine australische Gruppe, die fünf verschiedene Vakzinen bei jungen Mäusen einsetzte, die mit Ampicillin und Neomycin behandelt worden waren. Signifikante Veränderungen des Mikrobioms waren bei den Mäusen noch 13 Wochen nach Beendigung der Antibiose nachweisbar – ebenso wie die Beeinflussung der Immunantwort (Lynn et al. 2018). Überdies werden bestimmten Antibiotika direkte immunmodulatorische Eigenschaften zugeschrieben (Tauber und Nau 2008). So modulieren verschiedene Makrolide die Funktionalität von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (Labro und Abdelghaffar 2001; Rezapour 2012; Fischer et al. 2013) oder führen zu einer Dysregulation lokaler T-Zell-Immunität über die Beeinflussung der Zusammensetzung von Makrophagen-Subtypen (Scott et al. 2018).

Beim Schwein gilt eine Impfung bei gleichzeitiger parenteraler oder oraler Verabreichung von Antibiotika als Kunstfehler. Bei Kälbern hingegen erfolgt die Impfung gegen Enzootische Bronchopneumonie häufig nach der Aufstallung auf dem Mastbetrieb, wenn zeitgleich Antibiotika als Einstellungsmedikation eingesetzt werden. Feldstudien zeigen, dass die Ergebnisse derartiger Impfmassnahmen ausserordentlich variabel sind – eine Erklärung dafür sind mit hoher Wahrscheinlichkeit die in unterschiedlicher Dauer und Menge verabreichten antibiotischen Wirkstoffe, die zu einer Dysbiose im Darm führen und damit auf die Immunantwort Einfluss nehmen.

## 4.3 Literatur

Aaby PP, Samb B, Simondon F, Knudsen K, Seck AMC, Bennett J, Markowitz L, Rhodes P, Whittle H. Sex-specific differences in mortality after high-titre measles immunization in rural Senegal. *Bull. World Health Organ.* 1994, 72, 761–770.

Aaby P, Benn CS, Flanagan KL, Klein SL, Kollmann TR, Lynn DJ, Shann, F. The non-specific and sex-differential effects of vaccines. *Nature Reviews Immunology* 2020, 20(8). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0338-x>

Fischer CD, Beatty JK, Duquette SC, Morck DW, Lucas MJ, Buret AG. Direct and indirect anti-inflammatory effects of tulathromycin in bovine macrophages: inhibition of CXCL-8 secretion, induction of apoptosis, and promotion of efferocytosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013, 57, 1385-1393.

Khalifeh MS, Amawi MM, Abu-Basha EA, Yonis IB. Assessment of humoral and cellular-mediated immune response in chickens treated with tilmicosin, florfenicol, or enrofloxacin at the time of Newcastle disease vaccination. *Poultry Sci.* 2009, 88, 2118-2124.

Labro MT, Abdelghaffar H. Immunomodulation by macrolide antibiotics. *J Chemother* 2001, 13, 3-8.

Lynn MA, Tumes DJ, Mei Choo J, Sribnaia A, Blake SJ, Xiang Leong LE, Young, GP, Marshall HS, Wesselingh SL, Rogers GB, Lynn DJ. Early-life antibiotic-driven dysbiosis leads to dysregulated vaccine immune responses in mice. *Cell Host Microbe* 2018, 23, 653–660.

Proksch AL, Hartmann K. Einsatz von Paramunitätsinducern in der Kleintiermedizin. *Tierarztl. Prax. Ausg. K* 2016, 44, 129-134. doi: 10.15654/TPK-150547.

Rezapour A. The effects of several antibiotics on neutrophil phagocytosis in the peripheral blood of sheep (in vivo). *Comp Clin Pathol* 2012, 23, 29-31.

Scott NA, Andrusaitė A, Andersen P, Lawson M, Alcon-Giner C, Leclaire C, Caim S, Le Gall G, Shaw T, Connolly JPR. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis. *Sci. Transl. Med.* 2018, 10, 464.

Tauber SC, Nau R. Immunomodulatory properties of antibiotics. *Curr. Mol. Pharmacol.* 2008, 1, 68-79.

# 5 Zugelassene immunologische Tierarzneimittel

Die Zulassung von immunologischen Tierarzneimitteln erfolgt nach einem für die Schweiz spezifischen Verfahren. Dazu gehört die Prüfung auf Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit aufgrund der gesetzlichen Bestimmungen und unter Beachtung der Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe. Nur bei Erfüllung aller Kriterien wird ein neues Produkt in der Schweiz zugelassen. Des Weiteren werden Chargenprüfungen von Impfstoffen und Immunsereen von der Zulassungsstelle durchgeführt. Eine aktuelle Liste der zugelassen immunologischen Tierarzneimittel kann auf der Homepage der Swissmedic sowie im Tierarzneimittel Kompendium der Schweiz abgerufen werden.

## 5.1 Bestandsspezifische Impfstoffe

Bestandsspezifische Impfstoffe sind inaktivierte Vakzinen, die unter Verwendung eines isolierten Krankheitserregers von Probenmaterial aus einem infizierten Bestand hergestellt worden sind. Diese Impfstoffe dürfen nur in dem Bestand eingesetzt werden, aus dem der Krankheitserreger isoliert worden ist, wobei als «Bestand» die seuchenhygienische Einheit angesehen wird. Letztere kann Ställe an verschiedenen Standorten und/oder Ställe im Besitz verschiedener Tierhalter umfassen. Bestandsspezifische Impfstoffe dürfen angewendet werden, wenn keine geeigneten zugelassenen und wirksamen Impfstoffe zur Verfügung stehen. Bestandsspezifische Vakzinen bieten eine gute Ergänzung im Gesamtkonzept der Präventionsmassnahmen auf Bestandsebene. Für die Produktion solcher Impfstoffe wird eine Herstellerlaubnis benötigt. Es sind jedoch keine Prüfungen der Unbedenklichkeit beziehungsweise der Wirksamkeit, wie bei kommerziell zugelassenen Impfstoffen, vorgesehen. Es obliegt den anwendenden Tierärzten, die Verträglichkeit der bestandsspezifischen Impfstoffe an einzelnen Tieren des Bestandes zu prüfen.

Für die erfolgreiche Anwendung einer bestandsspezifischen Vakzine ist die sorgfältige ätiologische Diagnostik unabdingbar. Daher sollten isolierte Erreger mittels Bestimmung des Serotyps und/oder der Virulenzfaktoren typisiert, und die Bedeutung für den Krankheitsausbruch bewertet werden. Die Ursache einer Erkrankung sollte auf möglichst einen resp. wenige Erreger eingegrenzt werden. Im Anschluss an die Herstellung und Anwendung solcher bestandsspezifischen Impfstoffe ist ein regelmässiges Monitoring des Impferfolgs im Bestand empfohlen, um die anhaltende Wirksamkeit des Impfstoffes zu kontrollieren und zu dokumentieren. Im Fall nachlassender Effektivität muss die Aktualität der im Impfstoff verwendeten Isolate überprüft werden.

Für den Einsatz von bestandsspezifischen Impfstoffen in der Schweiz ist eine Bewilligung des BLV notwendig.

## 5.2 Bewilligung zur Einfuhr von Impfstoffen

Wenn benötigte Impfstoffe in der Schweiz nicht zugelassen oder vorübergehend nicht lieferbar sind, dürfen Tierärztinnen und Tierärzte mit Detailhandelsbewilligung geeignete Alternativen unter gewissen Voraussetzungen aus dem Ausland beziehen.

Die Einfuhr von immunologischen Tierarzneimitteln bedarf immer einer Bewilligung des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV). Die Voraussetzungen für einen Import sind in Artikel 7-7e der Tierarzneimittelverordnung (TAMV, 812.212.27) definiert.

Tierärztinnen und Tierärzte müssen den Bewilligungsantrag in «TAM-Import» in der [IS ABV-Webanwendung](#) ausfüllen.

Zusammen mit dem Bewilligungsantrag sind bei Bedarf die entsprechenden Nachweise in TAM-Import hochzuladen; im Falle der Einfuhr von stallspezifischen Impfstoffen betrifft dies die Resultate der Erregerisolierung und -typisierung. Die Einfuhr von Tierarzneimitteln, die gentechnisch veränderte Organismen enthalten, ist verboten.

Die Bewilligung wird für einen einmaligen Import innert 3 Monaten ausgestellt und umfasst höchstens die Menge eines Jahresbedarfs für die Versorgung der eigenen Kundschaft. Die Tierärztin oder der Tierarzt kann den Impfstoff mit der Bewilligung selbständig oder über einen Grosshändler einführen.

Es ist zu beachten, dass die Tierärztin oder der Tierarzt sich vor der Einfuhr selbständig über die geltenden nationalen Gesetze bezüglich der Einfuhr und Anwendung informieren muss.

Weitere Informationen und Anforderungen zur Einfuhr von Arzneimitteln für Tiere finden sich auf der Webseite des BLV [www.blv.admin.ch/tam-import-de](http://www.blv.admin.ch/tam-import-de), sowie im [Merkblatt Einfuhr von Tierarzneimitteln](#).

## 5.3 Nebenwirkungen und Pharmakovigilanz

Impfkomplikationen und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit oder als Folge von Impfungen können auftreten und werden als Impfwischenfälle bezeichnet. Verdachtsfälle über unerwünschte Tierarzneimittelwirkungen bzw. deren Folgen müssen Tierärzte sowie die pharmazeutischen Unternehmer gleichermassen melden.

Man unterscheidet zwischen Impferkrankung, Impfdurchbruch und Impfschaden.

Als Impferkrankung werden jene Fälle von postvakzinalen erregerspezifischen Erkrankungen bezeichnet, die durch die im Impfstoff enthaltenen, vermehrungsfähigen, ungenügend oder nicht inaktivierten beziehungsweise abgetöteten Erreger oder ungenügend entgiftete Toxine ausgelöst werden (Mayr et al., 1984). Diese Erkrankungen sind ihrem Wesen nach dem Impfstoff bzw. dessen Herstellungsprozess anzulasten. Als Beispiel wäre eine inadäquate Attenuierung der Komponenten eines Lebendimpfstoffs zu nennen. Aufgrund einer sorgfältigen Qualitätssicherung spielen Impferkrankungen in der heutigen Zeit eine untergeordnete Rolle.

Anders verhält es sich bei einem **Impfdurchbruch**, der auch als Impfversagen bezeichnet wird. Dieser entsteht durch eine mangelnde oder ungenügende Wirksamkeit des Impfstoffes nach einer Impfung gegen eine erregerspezifische Erkrankung. Dabei treten Infektionserkrankungen auf, gegen die der geimpfte Organismus eigentlich während des konkreten Zeitraumes geschützt sein sollte. Der Impferfolg kann aus verschiedenen Gründen ausbleiben. Temporäre sowie permanente Faktoren können die Immunantwort eines geimpften Individuums beeinflussen. Des Weiteren können Fehler in der Anwendung, der Herstellung oder der Lagerung des Impfstoffs eine Ursache sein. Eine Erkrankung nach Vakzinierung eines bereits infizierten Tieres ist kein echter Impfdurchbruch.

Als **Impfschaden** werden alle gesundheitlichen Schäden gezählt, die nicht unter die Kategorien Impferkrankung oder Impfdurchbruch fallen und somit in einem ursächlichen oder wahrscheinlichen Zusammenhang mit der Impfung stehen. Hierbei ist es wichtig, Schäden, die zu Lasten des Impfstoffes gehen, von denen, die durch die Anwendungstechnik verursacht werden, zu trennen. Die meisten Impfschäden werden durch die Durchführung der Impfung selbst, sowie dem damit verbundenen Stress der Tiere ausgelöst. So kann alleine die Applikation

eines Tierarzneimittels bei hochtragenden Tieren zu Aborten führen. Des Weiteren sind Kreislaufstörungen bei unsachgemäßem Verhalten in der Tierumgebung beschrieben. Darüber hinaus zählt auch der Eintrag von pathogenen Keimen in ein Tierarzneimittel zu den technisch bedingten Impfschäden. Weitere Beispiele möglicher Fehlerquellen bei der Anwendungstechnik von Impfstoffen sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Eine Übersichtsarbeit zum Thema Vaccinovigilance in der Schweiz aus den Jahren 2005 bis 2015 zeigt, dass 85 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von immunologischen Tierarzneimitteln eingegangen sind. Von diesen 85 Meldungen konnte bei 5 Meldungen eine wahrscheinliche Kausalität zum immunologischen Tierarzneimittel festgestellt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Meldungen über unerwünschte Wirkungen der immunologischen Tierarzneimittel selten sind.

Tabelle 1: Fehler bei der Impfung und deren Konsequenzen

<b>Fehler</b>	<b>Folgen</b>	<b>Häufige Fehlerursachen</b>
<b>Unsterile Kautelen (Kanülen, Impfgeräte)</b>	Abszessbildung, Phlegmone, Anaerobierinfektion	Kein regelmässiges Wechseln der Kanülen bei Massenimpfungen, keine adäquate Reinigung und Desinfektion von Impfgeräten
<b>Falsche Applikationsart und unsachgemässe Applikationstechnik</b>	Schwellungen, Nekrosen, Abszessbildungen	Verwechslung von intramuskulärer und subkutaner Applikation, Deponieren in das Fettgewebe
<b>Unsachgemässe Lagerung des Impfstoffes (Temperatur)</b>	Mangelhafte Wirksamkeit	Ungekühlter Transport im Praxisauto, Entmischung von Emulsionen, Enthomogenisierung
<b>Überschreitung des Verwendbarkeitsdatums des Impfstoffs</b>	Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet	Besonders kritisch bei Lebendimpfstoffen, Entmischung bei Impfstoffen auf Basis von Öladjuvantien
<b>Mangelhafte Homogenisierung</b>	Fragliche Mindestimpfdosis, nicht gegebener Impfschutz	Insbesondere bei Impfstoffen auf Basis von Öladjuvantien und bei Absorbatimpfstoffen
<b>Gleichzeitige Applikation von wechselwirkenden Mitteln und Präparaten im Impfzeitraum</b>	Immunantwort be-/verhindert, Impfschutz nicht gegeben	Antibiotikagabe bei bakteriellen Lebendimpfstoffen
<b>Mischen von Impfstoffen und unzulässige Kombinationsimpfung</b>	Wirksamkeit nicht mehr gewährleistet	Eigenmächtige Kombination von Impfstoffen mit anderen Arzneimitteln
<b>Falsche Injektionsstelle</b>	Bewegungsstörungen, mangelhafte Wirksamkeit	Intra-muskuläre Injektion in den Schinken beim Schwein
<b>Fehlerhafte Massenimpfung</b>	Impfschutz nicht vollständig ausgebildet, ungeimpfte Einzeltiere	Insbesondere bei nicht parenteraler Applikation
<b>Fehlerhafte Anwendung des Impfstoffes</b>	Wirksamkeit und Impfschutz nicht mehr gewährleistet	Anwendung des Impfstoffes bei falscher Tierspezies sowie im falschen Alter

Modifiziert nach Lemke u. Junbäck aus Kapitel 2. In: Tierärztliche Impfpraxis. 3rd Edition. Selbitz HJ, Moos M. Editors. Seite 18, 2006

# 6 Impfung von Nutztieren – Vorbereitung, Durchführung und Erfolgskontrolle

Aufgrund des Aufwands und der Kosten stellen Tierhalter häufig (zu) hohe Ansprüche an eine Impfung, welche mit ausreichender Sicherheit nur bei einer sorgsamem Vorbereitung sowie gewissenhafter Durchführung der Impfung und einer anschliessenden Erfolgskontrolle erfüllt werden können. Die Vakzinierung von immunologisch naiven Populationen führt je nach Antigen/Impfstoff zu einer belastbaren Immunität bei ca. 70-80 % der Tiere. Dieser Anteil ist jedoch gross genug, um eine Infektionsdynamik in dieser Population zu unterbinden bzw. soweit zu reduzieren, dass es nicht mehr zu Krankheitsausbrüchen in der gesamten Tiergruppe kommt. Allen Impfstoffen bei den Nutztieren ist jedoch gemein, dass sie in der Regel Infektionen nicht verhindern und gegebenenfalls Krankheitsausbrüche nicht unterbinden können, die Ausprägung klinischer Erkrankungen jedoch signifikant reduzieren. Ein hundertprozentiger Impfschutz im Sinne einer sterilen Immunität darf jedoch in keinem Fall erwartet werden.

Ein Impferfolg ist am wahrscheinlichsten, wenn es sich um eine prophylaktische Impfung handelt, d. h. das geimpfte Tier ist gesund, immunkompetent und seronegativ. Das ist in der Rinderpraxis sicher nicht immer die Regel – häufig wird eine Gruppe von Tieren geimpft, von denen mindestens einige mit dem Felderreger infiziert und innerhalb der Inkubationszeit noch klinisch unauffällig sind. Die Impfung entspricht dann einer metaphylaktischen, epidemiologischen Notimpfung. In dieser Situation ist ein Impferfolg nicht vorhersehbar, da sich der Organismus bereits mit dem Feldantigen auseinandersetzt und Immunmechanismen induziert sind, welche die Qualität und Quantität einer Reaktion auf den Impfstoff mit steuern. Lebendimpfstoffe sind in dieser Situation vorteilhafter als inaktivierte Vakzinen, da über Antigen-unspezifische zelluläre wie humorale Mechanismen bereits innerhalb von wenigen Stunden ein gewisser Schutz vermittelt werden kann.

Grundsätzlich abzulehnen ist die Impfung klinisch kranker Tiere – zumal die Zulassungsanträge für Impfstoffe oftmals eng gefasst sind. Die Angabe im Beipackzettel „Nicht anwenden bei kranken oder geschwächten Tieren“ bedeutet, dass eine trotzdem erfolgende Vakzination kranker Tiere einem Off-label-Use entspricht, so dass der Anwender für Impfkomplikationen haftet.

## 6.1 Erstellen und Anwenden eines Impfkonzeptes

Eine Impfung sollte immer so früh wie nötig, aber auch so spät wie möglich erfolgen und der Impfzeitpunkt daher nicht ausschliesslich nach arbeitswirtschaftlichen Gesichtspunkten ausgewählt werden. Zur Erstellung eines bestandsspezifischen Impfkonzepes im Fall von endemischen Infektionskrankheiten (z.B. Glässer'sche Krankheit, etc.) wird daher empfohlen, in regelmässigen Abständen - mindestens jedoch einmal jährlich - den Infektionszeitpunkt für die zu bekämpfende Erkrankung festzustellen. Dazu eignen sich Querschnitts- oder auch Verlaufsuntersuchungen an einer ausreichendgrossen Stichprobe (siehe hierzu ANNEX: Diagnostik).

Ist der Infektionszeitpunkt bekannt, sollte die Impfung im Fall von One-shot Impfstoffen ca. 2-3 Wochen vor und im Fall von Two-shot Impfstoffen ca. 4-6 Wochen und 2-3 Wochen vor dem Infektionszeitpunkt erfolgen. Hierbei ist zu beachten, dass im Fall einer Feststellung des Infektionszeitpunkts mittels serologischer Untersuchung vom Zeitpunkt der Serokonversion auf den Zeitpunkt der Infektion zurückzurechnen ist.

Impfungen bei adulten Tieren, die länger in der Herde bleiben als der Impfschutz nach der ersten Vakzination (ggf. Grundimmunisierung) anhält, müssen in regelmässigen Abständen wiederholt werden. Diese Wiederholungsimpfungen können unter Berücksichtigung der Epidemiologie im Bestand reproduktionsorientiert, d.h. am Reproduktionsstand des Individuums ausgerichtet, oder als Massenimpfung aller adulten Tiere an einem Stichtag stattfinden. Impfungen adulter Tiere, deren Ziel die Übertragung maternalen Antikörper auf Nachkommen ist, müssen immer reproduktionsorientiert durchgeführt werden.

Das empfohlene Impfkonzept sollte vom Tierhalter grundsätzlich eingehalten werden. Arbeitswirtschaftlich motivierte Änderungen können dazu führen, dass beispielsweise nicht genügend kolostrale Antikörper auf Nachkommen übertragen werden oder Jungtiere zu früh geimpft werden und die Interferenz mit maternalen Antikörpern zu einer reduzierten Immunantwort und wenig belastbaren Immunität führt.

## 6.2 Arzneimittelinformationen

Die Arzneimittelinformationen (Packungsbeilagen) geben Auskunft über den rechtlichen Rahmen, in dem ein Arzneimittel angewendet werden darf. Die Therapiefreiheit des Tierarztes wird dadurch gewissermassen eingeschränkt, aber nicht völlig unterbunden. Eine Abweichung von den Gebrauchsinformationen muss gut begründet sein, da sie auch mit einer Reduktion des Impferfolgs und/oder dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen einhergehen kann. Diese wären dann durch den Tierarzt / die Tierärztin zu verantworten.

## 6.3 Lagerung von Impfstoffen

Da Impfstoffe sehr empfindliche immunologische Arzneimittel sind, muss eine fachgerechte Aufbewahrung jederzeit sichergestellt sein. Im Rahmen der Zulassung wird unter anderem die Stabilität von Impfstoffen geprüft, welche in der Regel eine Lagerung bei 2-8°C unter Ausschluss starker Lichteinstrahlung vorsieht. Unsachgemässe Lagerung und starke Temperaturschwankungen können einen Verlust der Wirksamkeit bewirken. Das Adjuvans Aluminiumhydroxyd wird durch Gefrieren zerstört; bei Öladjuvantien führen Temperaturen unter 0°C zu einer Entmischung. Es ist wichtig, dass auch während des Transports der Impfstoffe zum Tierhalter die Lagerung gemäss den Herstellerangaben erfolgt. Dazu sollte im Idealfall eine mobile Kühlbox im Auto vorhanden sein, in der die korrekte Temperatur mit einem zusätzlichen Thermometer überprüft wird. Lyophilisate, die vor der Anwendung mit Lösungsmittel aufgelöst werden müssen, sind, einmal in Lösung gebracht, nicht lagerfähig. Einmal angebrochene Impfstoffe sind «umgehend» zu verbrauchen. Eine genaue Zeitangabe ist häufig in den jeweiligen Gebrauchsinformationen zu finden.

Die Unschädlichkeit und Wirksamkeit jeder Impfstoffcharge ist nur bis zum Haltbarkeitsdatum sichergestellt und setzt voraus, dass der Impfstoff stets gemäss den Empfehlungen des Herstellers gelagert wurde.

## 6.4 Durchführung der Impfung

Aufgrund der hohen Viskosität bei 2-8°C sollen ölige Impfstoffen vor der Applikation auf Raumtemperatur gebracht werden.

Unmittelbar vor der Vakzinierung ist die Impffähigkeit der Tiere festzustellen. Es dürfen nur gesunde Tiere geimpft werden. Die Überprüfung der Impffähigkeit resp. die Feststellung des Gesundheitszustands der Tiere erfolgt im Idealfall durch Tierärzte. Übernimmt der Tierhalter

diese Aufgaben, sollte er schon bei geringsten Anzeichen einer Erkrankung von der Impfung absehen und eine tierärztliche Untersuchung der Tiere in Auftrag geben.

Für Schweine gilt, dass die zeitgleiche Anwendung von Antibiotika, sofern diese den gerechtfertigt ist, die Impffähigkeit automatisch ausschliesst.

Auch das Mindestalter, zu dem ein Tier erstmalig geimpft werden darf, ist zu beachten. Erfolgt eine Impfung in zu jungem Alter, können Interferenzen mit den maternalen Antikörper die Immunreaktion erheblich stören. Andererseits wird das Impfantigen auch bei hohen Titern maternaler Antikörper nicht vollständig inaktiviert (van der Sluijs et al. 2010). So wurde nach Einsatz einer inaktivierten Vakzine gegen BRSV selbst bei Ausbleiben einer Antikörperbildung eine Stimulation zellgebundener Immunmechanismen nachgewiesen. Geringere Interaktionen zwischen Impfantigen und maternalen Antikörpern sind zudem bei der lokalen Verabreichung einer attenuierten Vakzine zu erwarten (z. B. intranasale Applikation).

Das Mischen von Impfstoffen mit anderen Flüssigkeiten (Eisen-Dextran, Schmerzmittel, Antibiotika, etc.) ist nicht opportun und kann zu erheblichen Nebenwirkungen und zum Ausbleiben der Wirksamkeit aller gemischten Substanzen führen! Gleiches gilt für das Mischen von verschiedenen Impfstoffen, sofern nicht der Hersteller ausdrücklich auf diese Möglichkeit hinweist.

## 6.4.1 Dosierung

Die in der Gebrauchsinformation angegebene Impfdosis ist einzuhalten. Der Zulassungsinhaber stellt den Erfolg der Impfung nur bei Einhaltung der Mindestimpfdosis in Aussicht. Die Effektivität der Impfung kann bei einer Verringerung der Dosis nicht mehr gewährleistet werden. Die Anwendung von entmischten Arzneimitteln oder die Rekonstitution vom Impfstofflyophilisat in einer abweichenden Menge an Lösungsmittel bergen stets die Gefahr einer Dosisabweichung. Des Weiteren ist mit Verlusten des Impfstoffes zu rechnen, wenn Impfgeräte mit Stäben oder Verlängerungen verwendet werden. Erfolgt die Applikation mit Tränkwasser, soll der Impfstoff mit der angegebenen Menge Wasser verdünnt und auf Restwasser in den Leitungen geachtet werden.

## 6.4.2 Applikationsroute Rind

Impfstoffe werden bei Rindern parenteral (intramuskulär oder subkutan), lokal (intranasal) oder peroral appliziert. Grundsätzlich empfiehlt sich der Einsatz steriler Einmalkanülen, deren Durchmesser und Länge in Abhängigkeit von Grösse und Gewicht der zu impfenden Tiere gewählt wird. Je grösser der Durchmesser, desto schmerzhafter ist die Injektion. Andererseits erfordert der Einsatz von Kanülen mit geringem Durchmesser einen höheren Druck auf den Stempel der Spritze, um das entsprechende Volumen des Impfstoffs schnell injizieren zu können. Lange Kanülen verbiegen schneller oder können gar brechen verglichen mit kurzen Kanülen. Die optimalen Dimensionen ergeben sich aus Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die Kanülengrösse bei Rindern

Gewicht des Rindes	Kanüldurchmesser	Kanülenlänge
<b>Kalb</b>	20 oder 21 G (gelb)	15 mm
<b>Jungrind</b>	18 G (rosa)	20 mm
<b>Kuh</b>	16 G (weiss)	20-40 mm

Unter Praxisbedingungen sollte zumindest pro Bucht bzw. nach maximal 20 Tieren eine neue Kanüle eingesetzt werden. Selbstfüllende Dosierspritzen («Revolverspritzen» oder «Impfautomat») ermöglichen die schnelle Impfung zahlreicher Tiere. Sie sind nach jedem Gebrauch sorgfältig zu reinigen, trocken zu lagern und vor einem erneuten Einsatz bzgl. des gewünschten Volumens zu kontrollieren.

Vor jeder Impfung sind Vorkehrungen zu treffen, dass weder der Anwender noch das geimpfte Tiere zu Schaden kommen. Dazu gehört ggf. eine zumindest provisorische Fixierung der zu impfenden Tiere (z. B. im Fressgitter oder insbesondere bei Kälbern mittels transportabler Schwenkgitter bzw. Treibbretter).

Jeder Anwender sollte zudem explizit auf die Gefahr einer versehentlichen Selbstinjektion hingewiesen werden, die – in Abhängigkeit von der verwendeten Vakzine – anaphylaktische Reaktionen, aber auch massive lokale Schwellungen oder Nekrosen verursachen kann. In jedem Fall empfiehlt sich die Konsultation eines Arztes, dem man zudem den Beipackzettel der eingesetzten Vakzine vorlegen sollte.

### Intramuskuläre Injektion

Für die intramuskuläre Injektion bietet sich die Halsmuskulatur an, und zwar innerhalb eines Dreiecks etwa eine Handbreit unter dem oberen Rand des Ligamentum latum, eine knappe Handbreit vor dem Schulterblatt und oberhalb der (deutlich spürbaren) Halswirbelsäule.



Abbildung 3: Lokalisation für die intramuskuläre Injektion in die Halsmuskulatur.

Die Injektion erfolgt zügig senkrecht zur Hautoberfläche. Eine Aspiration ist im Hinblick auf die allenfalls provisorische Fixierung des Tieres nicht möglich. Das Injizieren verbietet sich bei massiver Verschmutzung der Haare in diesem Bereich.

Alternativ ist es möglich, die intramuskuläre Injektion in den Musculus triceps brachii vorzunehmen, der an der Scapula bzw. kaudomedial am Humerus entspringt und am Olekranon ansetzt. Geeignet ist somit ein etwa doppelt handtellergrosser Bereich zwischen kaudalem

Rand der Scapula und Oberarm. Die Kanüle wird von hinten in Richtung Oberarmknochen eingestochen.

### Subkutane Injektion

Für die subkutane Injektion bietet sich die locker aufsitzende Haut insbesondere am Hals an. Zunächst ist eine Hautfalte aufzuziehen. Die Kanüle wird dann mit einem kurzen kräftigen Stoss durch die Haut gestochen, und zwar fast parallel zur Hautoberfläche in die Unterhaut vorgeschoben. Der richtige Sitz der Kanüle ist an der leichten Verschiebbarkeit der Kanüle erkennbar. Die Vakzine muss sich leicht injizieren lassen – ansonsten ist die Haut noch nicht vollständig durchstochen oder die Kanüle befindet sich zu tief unter der Faszie.

### Perorale Applikation

Nach der Fixation des Kopfes wird der Applikator, der i. d. R. der Vakzine beigefügt ist, seitlich in die Maulspalte eingeführt. Es ist darauf zu achten, dass der Kopf des Tieres nicht nach dorsal überstreckt ist, denn dann kann das Tier nicht abschlucken.

### Intranasale Applikation

Zunächst wird das Lösungsmittel mit einer Spritze aspiriert und in das Fläschchen mit dem lyophilisierten Impfstoff überführt. Je nach Impfstoff sind Einmaldosen, Fläschchen mit 10 Dosen oder Fläschchen mit 20 Dosen verfügbar. Nach gründlichem Schwenken wird der rekonstituierte Impfstoff mit einer Spritze aufgezogen oder die Flasche auf einem Mehrfachapplikator angebracht. Der beigefügte Applikator wird aufgesetzt. Dieser wird in ventromedialer Richtung zu ca. 2/3 in den ventralen Nasengang des Tieres eingeführt. Durch Drücken des Spritzenkolbens wird eine Dosis der Impfsuspension verabreicht. Der Vorgang wird mit dem zweiten Nasenloch wiederholt. Um die Übertragung infektiöser Organismen zu vermeiden, sollte für jedes Tier ein neuer Applikator verwendet werden.

## 6.5 Erfolgskontrolle

In Analogie zu therapeutischen Eingriffen resp. Behandlungen sind Tierärzte im Rahmen ihrer Sorgfaltspflicht auch nach Impfungen dazu verpflichtet, den Erfolg ihrer angeordneten Massnahmen zu kontrollieren.

Der Impferfolg lässt sich oftmals durch den Rückgang klinischer Erkrankungen während der regelmässigen Bestandsuntersuchungen feststellen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Impferfolg bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Glässer'sche Krankheit bei Vormastschweinen) erst nach Wochen resp. Monaten sichtbar wird, weil für eine gewisse Zeit immer noch ungeimpfte Tiere exponiert und infiziert werden.

Wurde zum alleinigen Schutz einer Population vor einem Erreger, der zuvor überhaupt keine klinischen Erkrankungen in dieser Population hervorgerufen hat, eine Impfung implementiert (z.B. *Erysipelothrix rhusiopathiae* / Rotlauf), kann der Impferfolg nur anhand der Ergebnisse weiterführender Untersuchungen festgestellt werden. Je nach Erreger und Impfstoff kann beispielsweise eine serologische Verlaufs- oder Querschnittsuntersuchung dazu dienen, die Immunreaktion an einer aussagekräftigen Stichprobe nachzuweisen.

Tierhalter sind darauf hinzuweisen, dass Impfungen in der Regel:

- nicht bei 100 % der geimpften Tiere zu einer messbaren Immunreaktion führen,

- Antikörper nur ein Teil des Immunsystems sind und zelluläre Komponenten auch wichtig sind,
- eine Infektion einzelner Tiere in der Gruppe nicht verhindern können,
- eine Erkrankung der Tiergruppe immer noch möglich, die Ausprägung der Erkrankung jedoch deutlich (signifikant) reduziert ist,
- eine sichere Kontrolle des Impferfolgs nur mit Hilfe weiterführender Untersuchungen an geeignetem Probenmaterial mittels Labormethoden möglich ist.

Die Aufklärung des Tierhalters sollte dokumentiert werden.

# SPEZIELLER TEIL

## 7 RINDER

### 7.1 Blauzungenkrankheit (Bluetongue – BT)

#### Erreger

- Bluetongue-Virus (BTV) aus dem Genus Orbivirus der Familie Reoviridae
- unbehülltes RNA-Virus
- 27 verschiedenen Serotypen mit unterschiedlicher Virulenz und Verbreitung
- Arthropoden der Gattung Culicoides übertragen das Virus beim Blutsaugen
- saisonales Auftreten in Mitteleuropa ab Juni bis Ende November (Gnitzenflug)
- Virus bleibt in infizierten Tieren monatelang an Erythrozyten assoziiert und infektiös
- betroffen sind Wiederkäuer und Kameliden

#### Krankheitsbild

- meistens subklinischer Verlauf
- klinische Ausprägung bei Schafen stärker als bei Rindern
- initial hohes Fieber
- Hyperämie der Maul- und Nasenschleimhaut sowie Haut, Flotzmaul und Ohren
- Speicheln
- Augen- und Nasenausfluss
- petechiale Blutungen und in schwerwiegenden Fällen Erosionen und Nekrosen der Schleimhäute des Kopfes
- Ödeme im Bereich von Kopf, Kehlgang und Hals sowie an den Extremitäten
- Maulschleimhaut und Zunge können anschwellen und zyanotisch werden (Bluetongue)
- Lahmheit entsteht infolge von Rehe
- Aborte und Geburten von Kälbern mit zentralnervösen Störungen möglich

#### Diagnostik

- Erregernachweis
  - PCR
- Serologie
  - ELISA

#### Bedeutung

- weltweit verbreitet
- seit 1998 tritt BTV in Europa auf
- 2006 bis 2009 Epidemie in Europa durch BTV-8
- erstes Auftreten in der Schweiz 2007

- seither immer wieder Auftreten von Fällen (siehe <https://www.infosm.blv.admin.ch/>)

### Veterinäradministrative Massnahmen

- zu bekämpfende Tierseuche
- Meldepflicht
- Spezifische Anforderungen an die Sömmierung im Ausland sind in den kantonalen Sömmierungsvorschriften für den Grenzweidegang enthalten.

### Impfung

- Durch die Impfung mit Serotyp-spezifischen Impfstoffen lässt sich die Erkrankung verhindern und die Transmission zumindest deutlich verringern.
- Immunität gegen BTV nach Grundimmunisierung langandauernd. Zum Schutz der Tiere gegen klinische Erkrankung ist die Immunisierung als Jungtier gefolgt von einer Auffrischungsimpfung nach einem Jahr vermutlich ausreichend, um einen lebenslangen Schutz aufzubauen.
- Um Tiere aus Restriktionszonen bringen zu können, müssen sie allerdings die regelmässigen Wiederholungsimpfungen gemäß Herstellerangaben erhalten haben.
- In Europa stehen mehrere Impfstoffe für verschiedene Serotypen zur Verfügung.
- In der Schweiz wird seit 2012 nicht mehr gegen Blauzunge geimpft. Tierhaltende können jedoch ihre Tiere weiterhin impfen lassen, was z.B. bei Tieren für den Export empfohlen wird.
- Grundimmunisierung und Wiederholungsimpfungen sollten einen Monat vor dem Beginn der Vektorzeit abgeschlossen sein.

### Situation in der Schweiz

Tabelle 3: Zugelassene Impfstoffe und Impfschemata gegen Blauzungenkrankheit in der Schweiz.

Handelsname	Antigen	Impfstoff-typ	Anwendung	Vertrieb
<b>BTVPUR BTV 4</b>	Bluetongue-Virus Serotyp 4	inaktiviert	1 mL s. c., 1. Injektion ab 1 Monat oder 2,5 Monaten (bei Tieren, die von geimpften Muttertieren abstammen), 2. Injektion 3 bis 4 Wochen darauffolgend, Wiederholungsimpfung: eine Dosis pro Jahr	Biokema SA

In der Schweiz sind zum aktuellen Zeitpunkt keine Impfstoffe gegen BTV-8 zugelassen.

Es existieren zugelassene Impfstoffe in anderen europäischen Ländern und können von dort importiert werden (Bewilligung siehe [www.blv.admin.ch/tam-import-de](http://www.blv.admin.ch/tam-import-de))

## Literatur

Beer M, M Pfeffer (2015): Blauzungenkrankheit. In: Selbitz HJ, U Truyen, P Valentin-Weigand 10. Auflage: 496.

Ries C, M Beer, B Hoffmann (2019): BTV antibody longevity in cattle five to eight years post BTV-8 vaccination. *Vaccine*. 37: 2656-2660.

(Hrsg.) Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Enke-Verlag Stuttgart 10.

## 7.2 Enzootische Bronchopneumonie

**(EBP – Kälbergrippe – Rinderrippe – undifferentiated respiratory disease – bovine respiratory disease)**

Ökonomisch wichtigste respiratorische Faktorenerkrankung von Kälbern und Jungrindern

- perakuter bis chronischer Verlauf vor allem im Alter zwischen 6 Wochen und 6 Monaten; teilweise auch schwere Verläufe und Tierverluste bei älteren Tieren (6 Monate bis 2 Jahre).
- Infektionserreger werden bei der Mehrzahl der erkrankten Tiere nachgewiesen
  - primäre Virusinfektion
    - Bovines respiratorisches Synzytial-Virus (BRSV)
    - Parainfluenza-3-Virus
    - (seltener: respiratorische Coronaviren, Reoviren, Adenoviren)
  - i. d. R. bakterielle Sekundärinfektion
    - *Pasteurella multocida*
    - *Mannheimia haemolytica*
    - *Histophilus somni*
    - *Mycoplasma bovis*
- Mischinfektionen sind häufig und haben meist einen schwereren klinischen Verlauf als Monoinfektionen.
- Gleichzeitig sind abiotische Faktoren (Managementfehler) von ausschlaggebender Bedeutung:
  - ungenügende Kolostrumversorgung: Hypo- oder Agammaglobulinämie begünstigt Infektionen
  - schlechte Konstitution der Kälber aufgrund zu geringer Energieversorgung (restriktives Tränken), feuchter Einstreu und niedriger Umgebungstemperaturen:
  - Transportstress: Belastung der Kälber durch Transport im Alter von 3 bis 6 Wochen (damit einhergehend u. U. Kältestress und fehlende Energieversorgung über Tränke)
  - Crowding: Zusammenführen von Kälbern aus vielen unterschiedlichen Betrieben auf Mastbetrieben
  - hohe Belegungsdichte der Ställe im Mastbetrieb: < 2 m<sup>2</sup>/Kalb, zu viele Kälber pro Gruppe bzw. Tränkeautomat, zu wenig Einstreu
  - Zu frühes Verstellen auf Mastbetriebe: Fehlen einer belastbaren spezifischen Immunität bei Umstallung
  - Ungünstige Stallklimabedingungen: ungenügende Zuführung von Frischluft bzw. zu geringe Luftaustauschrate (relative Luftfeuchtigkeit > 75 %, CO<sub>2</sub> > 1'000 ppm, NH<sub>3</sub> > 5 ppm)

- Nicht adäquate Fütterung (Festfutter): Einsatz suboptimaler Beifuttermittel (Kälberaufzuchtfutter mit hohem Anteil pflanzlicher Proteinträger; feines Heu mit hohem Zuckeranteil).

### Krankheitsbild bei Kälbern

- zunächst Absondern von Gruppe, vermehrtes Liegen
- Epiphora (wässrige, tränende Augen), Husten, Fieber ( $> 39.5\text{ °C}$ ), vermehrt seröser Nasenausfluss
- Tachypnoe, inspiratorische Dyspnoe
- auskultatorisch verschärfte helle Atemgeräusche im Bereich der Spitzenlappen
- im weiteren Krankheitsverlauf gemischte Dyspnoe und mucopurulenten Nasenausfluss
- im chronischen Stadium v.a. expiratorische Dyspnoe als Ausdruck eines alveolären und interstitiellen Emphysems, Bruxismus, doppelschlägige Atmung, Abmagerung

### Diagnostik

- klinische Untersuchung
  - Atemfrequenz ( $> 36$  Atemzüge/min; aus der Distanz bestimmen)
  - Atemintensität (bei gesunden Tieren kann Atemfrequenz aufgrund nur geringer Auslenkungen der Bauchwand kaum ermittelt werden)
  - Atemzeitquotient (Verhältnis Inspiration zu Expiration; sollte ca. 0.8:1 sein; verlängerte Expiration mit Bauchpresse ist ein - prognostisch ungünstiger – Hinweis auf ein Emphysem)
  - Nasenausfluss
    - nach Virusinfektion i. d. R. nur vermehrt seröser Ausfluss
    - mucopurulent als Ausdruck einer bakteriellen Sekundärinfektion und eines deutlich gestörten Allgemeinbefindens (gesunde Tiere lecken Nasenlöcher mit Zunge sauber)
  - Auskultation
    - gesund: weiche, dunkle Geräusche (Luft wirkt schallschluckend)
    - helle und fauchende Geräusche als Ausdruck von Konsolidierungen
- Sonographie
  - unkomplizierter Nachweis von Konsolidierungen bzw. subpleuralen Abszessen insbesondere im Bereich der Spitzenlappen
- Röntgen
- Erregernachweis möglichst aus Trachealspülprobe
  - PCR für Virusnachweis
  - kultureller Nachweis von Bakterien

### Bedeutung

- weltweit wichtigste respiratorische Erkrankung auf Mastbetrieben
- auf Milchviehbetrieben und Mutterkuhbetrieben meist Ausdruck von Problemen im Zusammenhang mit Fütterung und Haltung
- schwere Erkrankungen
  - verursachen hohe Kosten durch erhöhten Betreuungsaufwand, Behandlungskosten und erhebliche Wachstumseinbußen;

- haben langfristige negative Konsequenzen für das spätere Leistungspotential der Tiere.

## Impfung

Ein gehäuftes Auftreten von EBP ist i. d. R. auf systematische Fehler bei Kolostrum-Management, Fütterung und Haltung der Kälber zurückzuführen. EBP ist eine klassische Faktorenerkrankung – entsprechend kann Impfen als singuläre Massnahme ein Bestandesproblem nicht lösen. In einem Gesamtkonzept mit gleichzeitiger Einbeziehung der abiotischen Ursachen ist Impfen jedoch ein wertvolles Tool. In der Mehrzahl der publizierten Studien (experimentelle Studien ebenso wie Auswertungen von Anwendungen in der Praxis) sind bei geimpften Tieren verglichen mit ungeimpften Kälbern:

- der Verlauf klinischer Erkrankungen milder,
- die Virusausscheidung reduziert,
- das Ausmass pathomorphologischer Veränderungen geringer,
- die Antikörpertiter gegenüber dem Impfantigen höher
- ausgeprägtere Zell-vermittelte Immunreaktionen nachweisbar.

Ein nachhaltiger Erfolg der Vakzination gegen EBP ist zu erwarten, wenn:

- die Fütterungs-, Haltungs- und Hygienebedingungen im Umfeld der geimpften Tiere gut sind;
- die Impfung prophylaktisch bei gesunden und immunkompetenten Tieren erfolgt – damit bietet sich für Mastkälber die Impfung auf dem Geburtsbetrieb an;
- zwischen der Impfung und einer Belastungssituation (z. B. Umstallung) mindestens zwei Wochen liegen;
- Interaktionen zwischen maternalen Antikörpern und dem Impf-Antigen vermieden werden – das ist zu erwarten bei der lokalen Anwendung (d. h. intranasal).

In der Praxis werden viele Kälber unmittelbar nach der Aufstallung auf dem Mastbetrieb geimpft. Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass dieses Vorgehen vorteilhaft ist gegenüber dem Verzicht auf eine Impfung – optimal ist dies Prozedere jedoch eindeutig nicht. In einer Feldstudie von Kaske (2020) waren allenfalls marginale Effekte beim Vergleich mit ungeimpften Tieren nachweisbar. Die Erfolgsaussichten der Vakzination werden eingeschränkt durch:

- die aktuelle Belastung der Kälber wegen Stress aufgrund des Transports und der Umstallung;
- einen mehr oder weniger hohen Anteil geimpfter Tiere, die geschwächt sind und/oder sich bereits nach einer Infektion mit Felderregern in der Inkubationszeit befinden;
- die zahlreichen Kontakte mit Kälbern aus anderen Betrieben mit einem unbekanntem Erregerspektrum.

Sinnvoller wäre eine flächendeckende prophylaktische intranasale Impfung der Kälber bereits auf dem Geburtsbetrieb gegen BRSV und PI-3 in der zweiten Lebenswoche. Von einer belastbaren Immunität gegenüber diesen Erregern ist etwa zwei Wochen post vaccinationem auszugehen.

Verglichen mit inaktivierten Vakzinen induziert die Verabreichung von Lebendvakzinen:

- eine ausgeprägtere Zell-vermittelte Immunantwort;
- eine stärkere Aktivierung unspezifischer Immunmechanismen und lässt somit eine intensivere Aktivierung protektiver Mechanismen erwarten.
- Gleichzeitig gilt, dass sich auch inaktivierte Vakzinen im Feld als nützlich erwiesen haben.

- Auf Basis der vorliegenden Literatur lässt sich kein klar definierter Goldstandard für ein optimales Impfschema ableiten.

Grundsätzlich ist zu beachten:

- die auf Mastbetrieben häufige metaphylaktische orale Antibiose kann die Immunreaktionen beeinflussen.
- Impfdurchbrüche sind insbesondere bei geschwächten und/oder bereits mit Felderregern infizierten Tieren möglich, bei denen die Impfung somit post-expositionell und nicht prophylaktisch erfolgt.
- die intranasale Applikation einer Lebendvaccine entspricht dem natürlichen Eintrittsweg des Erregers und ermöglicht es dem Impfwirkstoff, unmittelbar das respiratorische Epithel zu erreichen, das initial massgeblich an der Induktion einer adäquaten Immunantwort beteiligt ist.
- eine Booster-Impfung ist i. d. R. für eine belastbare protektive Wirkung der Vakzination erforderlich.
- eine Impfung hat auch Effekte auf die Immunantwort des Impflings auf andere Pathogene (sog. „off-target effects“, „heterologer Effekt“).
- bei vielen lungenkranken Kälbern sind Mykoplasmen (insbesondere *M. bovis*) am Krankheitsgeschehen und den damit einhergehenden, nicht seltenen Otitiden primär oder sekundär beteiligt:
  - die kausale Therapie ist zunehmend durch Resistenzen erschwert (gegenüber Tetrazyklin, aber zunehmend auch gegenüber Florfenicol und Makroliden).
  - kommerzielle Impfstoffe gegen Mykoplasmen sind nicht verfügbar.

Treten in einem Bestand gehäuft Atemwegserkrankungen in den ersten beiden Lebenswochen auf, kann eine Muttertiervakzination mit inaktivierter Vakzine durchgeführt werden, und zwar 8 bzw. 4 Wochen ante partum.

- Einhergehend mit der Vakzination ist immer die Überprüfung von abiotischen Risikofaktoren (Spurenelementversorgung, Tränkemenge, Infektionsdruck, Hygiene) erforderlich, denn gehäufte Erkrankungen an EBP sind für Kälber in den ersten Lebenswochen bei guten Umweltbedingungen selten.
- Ebenso wie bei der Muttertiervakzination gegen neonatale Diarrhoe ist ein gutes Kolostrom-Management ausschlaggebend für den Erfolg einer Muttertiervakzination gegen EBP.

## Situation in der Schweiz

Tabelle 4: Zugelassene Impfstoffe und Impfschema gegen EBP in der Schweiz.

Handelsname	Antigen	Impfstoff-typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Risposal RS + PI3 IntraNasal</b>	Bovines respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm 375 Bovines Parainfluenza 3 (PI3)-Virus, thermosen-sitiver Stamm RLB103	lebend	2 mL intranasal, mittels Applikator ab 2. Lebenswoche	Zoetis Schweiz GmbH
<b>Bovilis Intra-Nasal RSP Live</b>	Bovines respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm Jencine-2013	lebend	2 mL intranasal mittels Applikator ab einem Alter von 1 Woche	MSD Animal Health GmbH

	Bovines Parainfluenza 3 (PI3)-Virus, Stamm INT2-2013			
<b>Bovalto Respi Intranasal</b>	Bovines respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm-Bio 24/A Bovines Parainfluenza 3 (PI3)-Virus, Stamm-Bio 23/A	lebend	2 mL intranasal mittels Applikator ab einem Alter von 10 Tagen; Volumen ist im mitgelieferten Applikator voreingestellt	Boehringer Ingelheim Schweiz
<b>Rispoval RS</b>	Bovines respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm RB 94	lebend	2 mL, i. m., zweimal im Abstand von 3 Wochen als Booster	Zoetis Schweiz GmbH
<b>Bovilis Bovigrip</b>	Parainfluenza-3 Virus (PI3-Virus), Stamm SF-4 (Reisinger) Bovines respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm EV908 <i>Mannheimia haemolytica</i> , Serotyp A1, Stamm M4/1	inaktiviert	5 mL, s. c., zweimal im Abstand von 4 Wochen ab der 2. Lebenswoche	MSD Animal Health GmbH
<b>Bovalto Respi 3</b>	Bovines Respiratorisches Synzytialvirus (BRSV), Stamm BIO-24 Bovines Parainfluenza 3 (PI3) Virus, Stamm BIO-23 <i>Mannheimia haemolytica</i> , Serotyp 1A, Stamm DSM 5283	inaktiviert	2 mL, s. c., zweimal im Abstand von 3 Wochen ab der 3. Lebenswoche	Boehringer Ingelheim Schweiz
<b>NASYM</b>	Bovines Respiratorisches Synzytialvirus (BRSV) Stamm Lym-56	lebend	2 mL; Rinder ab einem Alter von 9 Tagen (intranasal und 2 Monate später intramuskulär); Rinder ab einem Alter von 10 Wochen: Intramuskulär und 4 Wochen später erneut intramuskulär	Dr. E. Gräub AG

## Literatur

Ellis JA (2017): How efficacious are vaccines against bovine respiratory syncytial virus in cattle? Vet. Microbiol. 206: 59-68.

Kaske M (2020): Enzootische Bronchopneumonie im Kälberbestand – Ansätze zur Problemlösung. Veterinärspiegel 30: 107-115.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

Theurer ME, RL Larson, BJ White (2015): Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of commercially available vaccines against bovine herpesvirus, bovine viral diarrhea virus, bovine respiratory syncytial virus, and parainfluenza type 3 virus for mitigation of bovine respiratory disease complex in cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 246: 126-142.

## 7.3 BVD (MD)

### Erreger

#### *Bovines Virusdiarrhoe Virus*

- Pestvirus der Familie Flaviviridae
- behülltes RNA-Virus
- zwei Genotypen (BVDV-1 und BVDV-2)
- zwei Biotypen (nicht-zytopathogen (nzp) und zytopathogen (nz))
- eng verwandt mit Virus der Border Disease und Klassischen Schweinepest
- Virusreservoir sind persistent infizierte Tiere mit lebenslanger Virusausscheidung

### Krankheitsbild

- akute (transiente) Infektion = Erstinfektion mit BVDV
  - meistens klinisch inapparent
  - allenfalls leichtes Fieber und Durchfall
  - Fruchtbarkeitsstörungen (Umrindern, embryonaler Fruchttod, Frühaborte im 2. bis 4. Trächtigenmonat)
  - Rinder entwickeln nach Erst-Infektion mit BVDV langanhaltende belastbare Immunität
- persistente Infektion
  - beginnt stets intrauterin zwischen dem 40. und 120. Trächtigkeitstag durch Erstinfektion mit nicht-zytopathogenem BVDV der Mutter (Immunkompetenz des Embryo/Fetus)
  - nach der Geburt meistens klinisch unauffällig
  - entwickeln sich häufig zu Kümmerer
  - Mucosal Disease (MD): durch Mutation des nzp-BVDV-Biotyps zu dem zp-Biotyp oder Superinfektion mit dem zp-Biotyp:
    - Erosionen der Haut (Flotzmaul, Naseneingang, Zwischenklauenspalt) und der Maulschleimhaut
    - zunehmende Störung des Allgemeinbefindens
    - Anorexie
    - Fieber
    - profuser Durchfall
    - Durchfall teilweise mit Blut und Fibrin durchsetzter Kot
    - MD endet stets tödlich
  - Sonderform: okulo-cerebelläres-Syndrom

- Kälber von Geburt an mit zentralnervösen Störungen aufgrund einer Kleinhirnhydropoplasie (spätere intrauterine Infektion mit teilweiser Immunkompetenz des Fetus)

## Diagnostik

- Virusnachweis:
  - Antigen-Capture-ELISA
  - PCR
  - Immunhistochemie
- Nachweis von Antikörpern im Serum/Plasma
  - ELISA
  - Virusneutralisationstest

## Bedeutung

- weltweite Verbreitung
- Im Rahmen einer Änderung der EU-Gesetzgebung im April 2021 (Animal Health Law) haben viele EU-Länder Sanierungspläne sowie einzelne Regionen innerhalb eines EU-Landes den Freiheitsstatus mit der Erfordernis, ein Impfverbot auszusprechen, beantragt.
- Anzahl BVD-Fälle sind in der Schweiz nach der Bekämpfung in den Jahren 2008 bis 2012 stark zurückgegangen. Nach einem erneuten Anstieg der BVD-Fälle aufgrund von regionalen Ausbrüchen in den Jahren 2016/2017 wurden in den letzten Jahren die Bekämpfungsmassnahmen verstärkt.
- Risiko eines BVDV-Eintrags in die Bestände besteht durch gemeinsame Alping frühträchtiger Rinder und unkontrollierten Zukauf von tragenden Rindern (Trojaner) und/oder transient infizierten Tieren
- Im Nationalen Bekämpfungsprogramm BVD soll mit entsprechenden Untersuchungen der Erfolg der Bekämpfung sichergestellt und die letzte Phase der Ausrottung abgeschlossen werden.
- BVDV-2 ist in der Schweiz bislang nicht vorgekommen

## Veterinäradministrative Massnahmen

- auszurottende Tierseuche
- Meldepflicht

## Impfung

- In den EU-Ländern sind zahlreiche BVDV-Impfstoffe zugelassen.
- Impfung der Rinder vor der 1. Belegung
- Einsatz von Impfstoffen, die den fetalen Schutz gewährleisten
- Bivalente Impfstoffe für BVDV-1 und BVDV-2 vorhanden
- Impfung durch weitgehende Eliminierung von PI-Tieren insgesamt rückläufig und in einigen Ländern verboten

## Situation in der Schweiz

- Impfstoffe sind in der Schweiz nicht zugelassen
- Die Impfung ist verboten

## Literatur

Thiel HJ, M König (2015): Genus Pestivirus. In: HJ Selbitz, U Truyen, P Valentin-Weigand (Hrsg.). Tiermedizinische Mikrobiologie. Infektions- und Seuchenlehre. Enke-Verlag Stuttgart. 10. Auflage: 579 ff.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.4 Clostridiosen

### Erreger

*Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium tetani*:

- grampositive stäbchenförmige Bakterien
- obligat anaerob
- beweglich durch Geißeln
- hohe Tenazität durch Sporenbildung
- hitzeresistent
- pathogene Eigenschaften durch Exotoxinbildung

Clostridien können zu lebensbedrohlichen Erkrankungen wie Botulismus (*Clostridium botulinum*), Gasbrand (z.B. *Clostridium perfringens* oder *Clostridium septicum*), Rauschbrand (*Clostridium chauvoei*) oder Tetanus (*Clostridium tetani*) führen und werden nachfolgend einzeln dargestellt.

### 7.4.1 Clostridiosen: Botulismus

#### Erreger

*Clostridium botulinum*

- allgemeine Eigenschaften s.o.
- Bildung von potenten Neurotoxinen erfolgen unter günstigen Bedingungen bei Luftabschluß (z.B. in Silagen enthaltenen Tierkadavern)
- Neurotoxine gelten als die stärksten natürlichen Toxine
- Unterscheidung der Toxine nach antigenetischen Eigenschaften (Typ A-G)
- Beim Rind bedeutsam sind die Neurotoxine C und D; Wirkungsort ist das periphere Nervensystem, wo die Freisetzung des Azetylcholins an den Synapsen der efferenten parasymphathischen Nervenfasern und der motorischen Endplatten gehemmt wird.

#### Krankheitsbild

- beginnend mit Kau- und Schluckbeschwerden
- progressive schlaffe Lähmung von Zunge sowie Kau- und Schlingmuskeln
- Speicheln, verbleibende Futterwickel in der Backentasche, Zungentonus deutlich vermindert
- schwankender unsicherer Gang, meist nach 1 bis 3 Tagen zunehmende Paralyse mit Festliegen aufgrund progressiver Lähmung der gesamten quergestreiften Muskulatur

- meistens Tod durch Atemlähmung, da auch Zwerchfellmuskulatur betroffen ist

### Diagnostik

- klinische Diagnose durch typisches Erscheinungsbild und Zusammenhang mit Anamnese einer möglichen Infektionsquelle (Kadaver, kontaminiertes Futter oder Wasser)
- Toxinnachweis im Blut, Pansensaft oder Leber
  - negative Ergebnisse schliessen Botulismus nicht aus

### Bedeutung

- weltweite Verbreitung
- sporadische Stallenzootie
- Erreger im Erdreich weit verbreitet; kommt auch im Magen-Darm-Trakt gesunder Tiere vor; Toxin wird jedoch nur unter bestimmten Umständen, vor allem bei Bakterienwachstum in sich zersetzendem organischen Material gebildet (Kadaver). Meist erkranken mehrere in gleicher Weise gehaltene Rinder gleichzeitig oder kurz nacheinander. Neuerkrankungen treten bei einem Ausbruch selten später als 14 Tagen auf.

### Risikofuttermittel:

- generell schlecht vergorene Silage pH >4.5
- tief gemähte Herbstgrassilage mit hohem Rohascheanteil und pH >4.5
- Durch Kadaver verseuchtes Kraftfutter aus einem geschlossenen Kraftfutter

### Veterinäradministrative Massnahmen

Schlachttierkörper genussuntauglich

### Impfung

In endemischen Gebieten, wie z.B. Israel werden alle Rinder ab einem Alter von zwei Monaten geimpft.

### Situation in der Schweiz

Impfung in der Schweiz vor allem empfohlen bei enzootischem Auftreten

Tabelle 5: Zugelassene Impfstoffe und Impfschema gegen *Clostridium botulinum* in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Botulismus Vakzine</b>	Toxoid von <i>C. botulinum</i> Typ C und D	Bivalenter Toxoidimpfstoff	Rind: 2 mL s. c., Schaf: 1 mL s. c., Zweimal im Abstand von 4 bis 7 Wochen, Wiederholungsimpfung: jährlich	Provet AG

## Literatur

Anniballi F, A Fiore, C Löffström, H Skarin, B Auricchio, C Woudstra, L Bano, M Koene, V Båverud, T Hansen, P Fach, A Tevell Aberg, M Hedeland, E Olsson Engval, D De Medici (2013): Management of animal botulism outbreaks: from clinical suspicion to practical countermeasures to prevent or minimize outbreaks. *Biosecur. Bioterr.* 11 Supl 1: 191-199.

Braun U (2006): Botulismus beim Rind. *Schw. Arch. Tierheilk.* 148: 331-339.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.4.2 Clostridiosen: Infektionen mit *Clostridium perfringens*

### Erreger

#### *Clostridium perfringens*

- allgemeine Eigenschaften s.o.
- im Gegensatz zu anderen Clostridien nicht beweglich
- bei den Exotoxinen werden fünf Toxovare unterschieden (Typ A-E)
- ubiquitär, vorwiegend im Boden sowie im Verdauungstrakt (*C. perfringens* Typ A ist ein kommensaler Darmbewohner)
- Toxine sind gegenüber Verdauungsenzymen resistent
- Hitzeresistenz der Sporen; Toxine thermolabil

### Krankheitsbild

Es werden je nach Toxovar unterschiedliche Krankheitsbilder beschrieben:

- Gasbrand bzw. Gasödem als Folge einer Wundinfektion (*C. perfringens* Typ A)
  - charakteristisch sind Nekrosen des betroffenen Gewebes mit Ödem und Gasbildung
  - besondere Form: nekrotisierende Mastitiden z.T. nach Vorschädigung durch andere Mastitiserreger (selten)
- Enterotoxämien (Typ B, C, D, E)
  - junge Kälber mit Durchfall, akut bis subakut erkrankt z.T. blutiger Durchfall (häufig Typ C)

Es wird gegenwärtig kontrovers über eine Beteiligung von *Clostridium perfringens* Typ A ( $\alpha$ - und  $\beta$ 2-Toxin) an der Pathogenese des Hemorrhagic bowel syndrome (HBS) diskutiert. Die Erkrankung ist charakterisiert durch plötzliche Inappetenz, starken Rückgang der Milchleistung, Abnahme/Sistieren der Pansenmotorik, Zunahme des Leibesumfangs auf der rechten Körperseite, Kolik und starke Reduktion des Kotvolumens. Die Fäzes sind teilweise schwarzrot. Allerdings konnte man HBS nicht experimentell durch die Toxine der Clostridien auslösen. Denkbar wäre auch, dass das häufige Auffinden von Clostridien bei Tieren mit HBS Folge und nicht Ursache der Erkrankung ist.

### Diagnostik

- HBS und Wundinfektion – klinische Diagnose
- Durchfallerkrankungen – Bakteriologie Kot (alleiniger Nachweis des Erregers kaum aussagekräftig – Nachweis und Typisierung von Toxinen von Bedeutung)

## Bedeutung

- HBS-Inzidenz bei Hochleistungskühen mit zunehmender Tendenz in der Schweiz und anderen europäischen und nordamerikanischen Ländern
- Wundinfektionen sporadisch und selten
- Enterotoxämien: Im Zusammenhang mit neonataler Diarrhoe von untergeordneter Bedeutung.

## Veterinäradministrative Massnahmen

- keine

## Impfung

- Für HBS generell von untergeordneter Bedeutung; es gibt Berichte, dass Impfungen gegen *C. perfringens* (Typ A) bei bestandsweise gehäuftem Auftreten zu einer Reduzierung der Inzidenz führen, während andere Autoren keine Hinweise auf die Sinnhaftigkeit der Impfung erkennen
- Impfstoff und Dosierung siehe Pararauschbrand

## Literatur

Braun U, T Schmid, E Muggli, K Steinigner, M Perivitali, C Gerspach, A Pospischil, K Nuss (2010): Clinical findings and treatment in 63 cows with haemorrhagic bowel syndrome. Schweiz. Arch Tierheilk 152: 515-522.

Ceci L, P Paradies, M Sasanelli, D De Caprariis, F Guarda, MT Capucchio, G Carelli (2006): Haemorrhagic bowel syndrome in dairy cattle: possible role of *Clostridium perfringens* Type A in the disease complex. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 53 (10): 518-523.

Dennison AC, DC VanMetre, RJ Callan, P Dinsmore, GL Mason, RP Ellis (2002): Haemorrhagic bowel syndrome in dairy cattle: 22 cases (1997-2000). J Am Vet Med Assoc 221: 686-689.

Kaske M, HJ Schuberth, HJ Selbitz (2013): Impfungen bei Rindern. Der Praktische Tierarzt 2/2013: 18-31.

Navarre CB, EB Belknap, SE Rowe (2000): Differentiation of gastrointestinal diseases of calves. Vet Clin N Am Food Anim Pract 16: 37-57.

## 7.4.3 Clostridiosen: Rauschbrand (Pararauschbrand)

### Erreger

*Clostridium chauvoei* (Rauschbrand) und *Clostridium septicum* (Pararauschbrand)

- allgemeine Eigenschaften s.o.
- vegetative Formen bilden nekrotisierende Alpha-Toxine
- Sporen können aufgrund ihrer hohen Tenazität Boden und Futterflächen jahrelang kontaminieren (Weidekrankheit)

### Krankheitsbild

- häufig Jungrinder im Alter zwischen 6 und 24 Monaten betroffen

- schwere Allgemeinstörung mit hohem Fieber
- akute emphysematöse, hämorrhagische Schwellungen der Muskulatur v.a. Muskelpartien von Extremitäten und Rumpf, Myositis
- Palpation der betroffenen Lokalisationen ergibt knisterndes Geräusch (Gasödem)
- Schwellungen an der Oberfläche werden schnell kalt und unempfindlich
- Septikämie als Spätstadium möglich

### Diagnostik

- klinisch und pathologisch-anatomisch aufgrund der charakteristischen Veränderungen
- kultureller Erregernachweis

### Bedeutung

- weltweite Verbreitung
- in der Schweiz besonders Sömmerungstiere auf Alpen
- saisonales Auftreten vor allem in den Sommermonaten
- typische Rauschbrandgebiete in der Schweiz: Berner Oberland, Freiburger Alpen, Jura sowie in den Kantonen Schwyz, Luzern, St. Gallen, Waadt und Wallis

### Veterinäradministrative Massnahmen

- zu überwachende Tierseuche
- Meldepflicht
- Schlachttierkörper genussuntauglich

### Impfung

- In Gebieten, in denen Rauschbrandfälle in der Vergangenheit aufgetreten sind, wird eine Impfung empfohlen.
- häufig von den Sömmerungsbetrieben vorausgesetzt

### Situation in der Schweiz:

In der Schweiz ist ein Impfstoff gegen Rauschbrand zugelassen, der allerdings den Schweizer Bedingungen nicht gut entspricht. Praktisch alle Rinder, welche in der Schweiz geimpft werden, sind Sömmerungstiere. Die Impfung muss somit aus organisatorischen Gründen spätestens Mitte April/Anfangs Mai abgeschlossen sein. Da diese Impfung zweimal gemacht werden muss, wird es zeitlich eng. Der Schutz der Immunisierung wird auf maximal sechs Monate angegeben, was sehr knapp bemessen ist. Die Impfung wird zudem im ersten und zweiten Trächtigkeitstrimester nicht empfohlen, doch der grösste Teil der zu impfenden Rinder befindet sich in diesen Trächtigkeitsstadien.

Tabelle 6: Zugelassener Impfstoff und Impfschema gegen Rauschbrand in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Bovilis® Bravo- xin 10</b>	<i>C. perfringens</i> (Typ A, B, C, D), Toxoide von <i>C. perfringens</i> ( $\alpha$ , $\beta$ , $\epsilon$ ), <i>C. chauvoei</i> , Toxoide von <i>C. novyi</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. sordellii</i> und <i>C. haemolyticum</i>	Inaktiviert / To- xoidimpf- stoff	Rind: 2 mL s. c., Schaf: 1 mL s. c., Zweimal im Ab- stand von 4 bis 6 Wochen, Wiederholungsimp- fung zur passiven Immunsierung der Kälber und Läm- mer möglich; nach Grundimmunsie- rung 8 bis 2 Wo- chen vor der Ge- burt eine Wieder- holungsimpfung, häufig beschrie- bene Nebenwirkun- gen sind lokale Schwellungen oder Verhärtungen	MSD Ani- mal Health GmbH

## Literatur

Selbitz HJ (2011): Gattung Clostridium in Tiermedizinische Mikrobiologie. Infektions- und Seuchenlehre. Hrsg. Enke-Verlag Stuttgart 9. Auflage. 276 ff.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.4.4 Clostridiosen: Tetanus

### Erreger

*Clostridium tetani*

- allgemeine Eigenschaften s.o.
- Sporenbildung endständig (sog. Tennisschlägerform)
- ubiquitär im Boden vorkommend
- Exotoxine: Tetanospasmin, Tetanolysin, nicht spasmogenes Toxin, Tetanus-Neurotoxin
- Toxin gelangt nach Wundinfektion neuro-/hämato-gen in Rückenmark und Hirnstamm; Frei-  
setzung inhibitorischer Neurotransmitter wird verhindert
- zusammen mit Botulinus-Toxin eine der am stärksten giftigen Substanzen

## Krankheitsbild

- Trismus
- nach hinten gehaltene Ohren
- Vorfall des 3. Augenlides
- Steifer Hals; lässt sich bei Untersuchung nicht biegen
- allgemein verhärtete Muskulatur
- staksiger Gang, sägebockartige Stellung der Extremitäten
- Tympanie
- durch geringe optische, akustische und taktile Reize können Krämpfe ausgelöst werden
- Festliegen in Seitenlage

## Diagnostik

- Tetanus wird mit hinreichender Sicherheit klinisch diagnostiziert

## Bedeutung

- weltweit vorkommend
- alle Säugetierarten sind empfänglich; Pferde sind empfänglicher als Rinder
- sporadische Erkrankung nach Wundinfektion (Nabel, Verletzungen)

## Veterinäradministrative Massnahmen

- Schlachttierkörper genussuntauglich

## Impfung

- Tetanus kommt beim Rind nur vereinzelt und sehr selten vor
- generelle Impfung ganzer Bestände nicht wirtschaftlich
- Impfstoff und Dosierung siehe Rauschbrand

## Serumtherapie

- Equilis® Tetanus Serum ad us. vet., Injektionslösung ist nur für Pferde, Schafe und Ziegen zugelassen, wird in der Praxis aber auch bei Rindern mit klinischen Symptomen einer Tetanus-Erkrankung eingesetzt
- Zusätzlich sollte es bei jedem Risikoeingriff wie beispielsweise der Kastration (inkl. Gumming) prophylaktisch verabreicht werden

## Literatur

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.5 Coxiellose (Q-Fieber)

### Erreger

*Coxiella burnetii* aus der Familie der Rickettsiaceae ist ein zoonotischer Erreger

- gramnegatives Bakterium
- aerob, obligat intrazellulär
- sehr klein, pleomorph
- hohe Tenazität
- wichtiger Zoonose-Erreger
- Erregerreservoir sind Wiederkäuer (v. a. Schafe und Ziegen, aber auch Rinder) sowie Ratten.
- Mit *C. burnetii* infizierte Zecken können unter Weidebedingungen eine Rolle bei der Übertragung spielen
- äusserst ansteckend
- aerogene Infektion
- vor allem von Lochien geht eine hohe Gefahr aus

### Krankheitsbild Rind

- meist klinisch inapparent
- in Milchviehbetrieben teilweise sporadische Spätaborte oder Frühgeburten, teilweise auch wirtschaftlich bedeutsame Reproduktionsstörungen (Endometritiden, „repeat breeders“)

### Diagnostik

- serologischer Nachweis
  - Antikörperrnachweis
    - ab 2 bis 3 Wochen nach Auftreten klinischer Symptome
    - Anstieg über Monate und jahrelange Persistenz
    - Kreuzreaktionen von geringer Bedeutung
  - indirekte Immunfluoreszenz
  - ELISA
- Erregernachweis
  - PCR (gehört neben der Serologie zu den Standardtests)
  - kultureller Erregernachweis

### Bedeutung

- weltweite Verbreitung, besonders in warmen Ländern
- grösste Durchseuchung in südlichen, warmen, trockenen und zeckenreichen Teilen Europas, aber immer wieder auch Fälle in zeckenfreien Gebieten
- in der Schweiz kommt es regelmässig zu Aborten durch Coxiellen (im Jahr 2019: Rind 100 Fälle, Ziege 18 Fälle, Schaf 4 Fälle).
- Infektionen bei Menschen im Jahr 2019: 103 Meldungen

## Veterinäradministrative Massnahmen

- zu überwachende Tierseuche
- Meldepflicht

## Impfung

- In Europa ist ein Impfstoff auf Basis eines Ganzzellantigens zugelassen.
- Impfung gegen Coxiellose kann prophylaktisch vor einem Erregereintrag sowie als Teil einer langfristig angelegten Bekämpfungsstrategie in infizierten Beständen eingesetzt werden
- Impfung schützt nicht sicher vor einer Infektion, führt aber zu einer deutlichen Reduktion der Erregerausscheidung
- Impfung wirkt am effizientesten bei nicht-infizierten, nicht-tragenden Tieren, dennoch wird empfohlen, den gesamten Kuhbestand zu immunisieren
- In Betrieben, in denen Coxiellen nachgewiesen wurden, ist besonderes Augenmerk auf eine Immunisierung von Färsen und entsprechende Wiederholungsimpfungen vor dem erneuten Belegen zu richten.
- Etablierte chronische Infektionen sind durch die Impfung i. d. R. nicht zu beeinflussen, dauerhafte Ausscheider sollten somit aus dem Bestand entfernt werden.
- Insbesondere bei wiederholt geimpften Kühen können verstärkte Nebenwirkungen (z.B. lokale Schwellungen, Fieber, kurzfristiger Leistungsrückgang und Fressunlust) auftreten; Entscheidung über eine Wiederholungsimpfung bei zweit- und mehrkalbenden Kühen sollte von einem Coxiellen-Monitoring und von der individuellen Verträglichkeit des Impfstoffes abhängig gemacht werden.
- in Deutschland und Frankreich sind Impfstoffe für Rinder und Ziegen zugelassen

## Situation in der Schweiz

- Impfstoffe für Wiederkäuer gegen Coxiellose sind in der Schweiz nicht zugelassen.
- Es existieren zugelassene Impfstoffe in anderen europäischen Ländern und können von dort importiert werden (Bewilligung siehe [www.blv.admin.ch/tam-import-de](http://www.blv.admin.ch/tam-import-de))
- 

## Literatur

Kaske M, HJ Schuberth, HJ Selbitz (2013): Impfungen bei Rindern. Der Praktische Tierarzt 2/2013: 18-31.

<https://www.blv.admin.ch/blv/de/home/tiere/tierseuchen/uebersicht-seuchen/alle-tierseuchen/coxiellose-beim-tier-und-q-fieber-beim-mensch.html>.

Lehner S, K Lohan, HJ Dieckhoff, U Gerdes (2017): Erfahrungen von Tierhaltern in niedersächsischen Milchkuhbetrieben mit der Impfung gegen Q-Fieber. Tierärztliche Praxis 3/2017: 141-149.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.6 Infektiöse Keratokonjunktivitis (IBK) / Pink Eye

### Erreger

*Moraxella bovis*, *Moraxella bovoculi*

- gramnegativ
- aerob
- Kommensalen der Konjunktiven und Schleimhäute des oberen Respirationstraktes
- verschieden Stämme mit erheblichen Virulenzunterschieden
- wichtige Virulenzfaktoren: Fimbrien (Pili – Anheftung auf der Kornea) und zytotoxisches Hämolysin (Zerstörung der Kornealzellen)
- Übertragung erfolgt mit Augen- oder Nasensekret durch Kontakt oder auch indirekt mechanisch über Arthropoden, insbesondere Fliegen
- ob *Mycoplasma* spp. in einzelnen Fällen in der Pathogenese von IBK eine Rolle spielen können, ist zurzeit unklar

### Krankheitsbild

- anfangs Tränenfluss und Lichtscheu (Blepharospasmus)
- Schwellung der Konjunktiven
- anfangs diffus weissliche Trübung der Kornea (Ödem)
- danach weisslich-gelbe häufig erhabene Trübung (Keratokonius) mit Rötung durch Gefässseinsprossung („Pinkeye“)
- Bildung von Narbengewebe mit Beeinträchtigung des Sehvermögens
- manchmal verbunden mit Fieber

### Diagnostik

- Erregernachweis
  - Kultur
  - PCR aus Konjunktivaltupfern

### Bedeutung

- weltweit verbreitet
- häufigste Augenerkrankung des Rindes
- alle Altersklassen betroffen mit Häufung bei Kälbern und Jungrindern
- bevorzugt während der Weidesaison und Sömmerung bei warmen Umgebungstemperaturen
- begünstigende Faktoren: Fliegenbefall, starke Sonneneinstrahlung, Staub, Zugluft, hohes Gras, Mangel an Spurenelementen

### Veterinäradministrative Massnahmen

- keine

## Impfung

- zur Prophylaxe und Sanierung haben sich in der Praxis Inaktivatvakzinen aus Erregerkulturen mit guter Fimbrienbildung und Hämolyse bewährt
- Vakzinen scheinen jedoch nur spezies- und stammspezifisch zu wirken
- je nach Übereinstimmung der Impfstämme mit dem in einer Herde auftretenden Erreger variiert der Impferfolg

## Situation in der Schweiz

Tabelle 7: Zugelassene Impfstoffe und Impfschema gegen Infektiöse Keratokonjunktivitis (IBK) in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Piliguard®Pin- keye-1</b>	<i>Moraxella bovis</i> - Stämme EPP 63, FLA 64 und SAH 38	inaktiviert	2 mL s. c. oder i. m. 3-6 Wochen vor dem Al- paufzug/Weidegang Wiederholungsimpfung jährlich	MSD Ani- mal Health

## Literatur

Bauerfeind R (2015): Gattung *Moraxella*. In: Selbitz HJ, U Truyen, P Valentin-Weigand (Hrsg.) Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre; Enke-Verlag Stuttgart 10. Auflage; 177.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern | StIKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.7 Infektiöse Bovine Rhinotracheitis (Vulvovaginitis – Balanoposthitis)

### Erreger

*Bovines Herpesvirus 1 (BHV-1)*

- behülltes, doppelsträngiges DNA-Virus
- immunologisch wie genetisch einheitliches Virus mit zwei klinischen Ausprägungen: respiratorisch als IBR und genital als IPV/IBP (siehe nachstehend)
- gemeinsames Merkmal aller Herpesviren ist die lebenslange Latenz oder Persistenz.
- geringe Tenazität
- Virusübertragung durch direkten Kontakt (Aerosole über wenige Meter) sowie indirekt über Personen und Gegenstände

### Krankheitsbild

Infektiöse Bovine Rhinotracheitis (IBR)

- meistens klinisch inapparent oder nur moderater Milchrückgang

- klinisch manifeste Infektionen mit hohem Fieber (bis 42 °C), Dyspnoe, Tachypnoe
- anfangs seröser Nasenausfluss, Hyperämie der Nasenschleimhaut und des Flotzmauls („red nose“)
- später schleimig eitrigem Ausfluss mit nasalem Stridor (Schniefen)
- Nasen- und Trachealschleimhaut mit Pusteln und Plaques diphteroider Membranen
- starker Rückgang der Milchleistung
- bei tragenden Tieren Aborte möglich
- Todesfälle bei erwachsenen Rindern selten
- jüngere Tiere meistens mit schwereren Verlaufsformen
- für neugeborene Kälber ist der Verlauf meist tödlich

#### Infektiöse Pustulöse Vulvovaginitis (IPV) / Infektiöse Balanoposthitis (IBP)

- leichtes Fieber
- Rötung und Schwellung der Genitalschleimhäute
- Unruhe und teilweise schmerzhafter Harnabsatz
- auf Genitalschleimhäuten stechnadelkopf- bis kirschkerngrösse, bläschenartige grau-weiße Erhebungen mit gerötetem Hof, die sich zu Pusteln, kruppösen Veränderungen und ulzerativen Erosionen weiterentwickeln können

#### Diagnostik

- Virusnachweis über Nasentupfer bzw. Genitaltupfer während der Virusausscheidung (Dauer: ca. 1 bis 2 Wochen) oder im Organgewebe abortierter Feten
  - Virusisolierung aus einer Zellkultur
  - PCR
- Antikörpernachweis Serum/Plasma/Milch
  - ELISA (Unterscheidung von Impf- und Feldvirus-Infektion durch gE-blocking ELISA möglich)
  - serologische Kreuzreaktionen mit anderen bovinen Herpesviren möglich

#### Bedeutung

- weltweite Verbreitung
- Schweiz seit 1993 BHV-1 frei; Von den Nachbarländern der Schweiz sind Österreich seit 1999 und Deutschland seit 2017 frei von IBR. In Italien ist IBR weit verbreitet, ausser dem Aostatal und der autonomen Provinz Bozen – Südtirol, welche seit 2017 offiziell als IBR-freie Gebiete anerkannt sind. In Frankreich kommt die IBR regelmässig vor.
- Nationales Überwachungsprogramm mit dem Ziel, die Freiheit der Schweizer Rinderpopulation gemäss den Vorgaben der bilateralen Verträge mit der EU nachzuweisen (Stichprobenuntersuchung)
- einzelne BHV-1 Nachweise machen das Einschleppungsrisiko deutlich; trotz aller Vorsichtsmassnahmen und Kontrollen kann eine Viruseinschleppung durch Einfuhr von Rindern und Samen, sowie nach der Sömmerung im Ausland oder der Wiedereinfuhr von Schweizer Tieren, die im Ausland an Ausstellungen teilgenommen haben, nicht ausgeschlossen werden.

#### Veterinäradministrative Massnahmen

- auszurottende Tierseuche

- Meldepflicht

### Impfung

- Es existieren verschiedene Impfstoffe in EU-Ländern gegen BHV-1, dies sind mehrheitlich Markerimpfstoffe.
- In EU-Ländern mit Freiheitsstatus wird eine Notimpfung in Ausbruchsbetrieben diskutiert, um die Zeit bis zur Verwertung der Reagenten zu überbrücken und dabei die Gefahr für die verbleibenden nicht infizierten Herdentteile bzw. für nicht-betroffene Nachbarbestände zu minimieren.

### Situation in der Schweiz

- Impfstoffe sind in der Schweiz nicht zugelassen. Die Impfung ist verboten.

### Literatur

Ständige Impfkommision Veterinärmedizin am Friedrich-Loeffler-Institut. BHV-1 Impfung im Rahmen von Ausbrüchen 2020. [www.stiko-vet.de](http://www.stiko-vet.de).

## 7.8 Leptospirose

### Erreger

*Leptospira interrogans* aus der Familie der Spirochäten mit etwa 300 Serovaren

- Serovare *Hardjo*, *Grippotyphosa*, *Icterohaemorrhagiae* und *Pomona* für Rind von Bedeutung, wobei das Serovar *hardjo* als wirtsadaptiertes Serovar beim Rind gilt
- gramnegatives Bakterium
- aerob
- korkenzieherförmig, beweglich durch Endoflagellen
- Überleben in feuchter Erde, Schlamm und stehenden Gewässern bei warmen Temperaturen
- Ansiedelung in den Nierentubuli, was zu persistierender Erregerausscheidung über den Harn führen kann
- Zoonose-Erreger
  - Erregerreservoir infektiöser Harn von Nagern (Hauptreservoir) sowie von Haus-, Nutz- und Wildtieren (Nebenreservoir) und über kontaminierte Umwelt
  - Feldfieber, Arbeiterkrankheit (z.B. Leptospirose Ausbrüche unter Erdbeerpflückern)
  - Zunahme der Erkrankung bei Wassersportlern (z.B. Triathleten)
  - Eindringen der Erreger über Hautverletzungen
  - Ausbrüche überwiegend bei sommerlichen Temperaturen und nach Regenfällen

### Krankheitsbild Rind

- Wirtsadaptiertes Serovar: meist klinisch inapparent, Aborte in der 2. Trächtigkeitshälfte, Geburt lebensschwacher Kälber, repeat breeders
- Nicht wirtsadaptierte Serovare: selten schwere akute Verlaufsform: hohes Fieber, Hämoglobinurie, Ikterus und Anämie (Serovar *Icterohaemorrhagiae*), septische Verläufe bei Kälbern

- selten Mastitis, bzw. kurzfristiger reversibler Milchrückgang

## Diagnostik

- Virusnachweis
  - PCR
  - Kultur und Mikroskopie (sehr zeitaufwändig), in der Routinediagnostik nicht verfügbar
- Antikörpernachweis
  - MAT (Mikroskopischer Agglutinationstest)

## Bedeutung

- weltweite Verbreitung mit höchsten Inzidenzen in tropischen und subtropischen Ländern
- im Jahr 2017 und 2020 jeweils eine Meldung bei Rindern in der Schweiz

## Veterinäradministrative Massnahmen

- zu bekämpfende Tierseuche
- Meldepflicht, jedoch gilt Serovar Hardjo als endemisch und ist nicht meldepflichtig

## Impfung

- Die Immunität ist spezifisch für dieselben oder antigenetisch nah verwandten Serovare
- in Frankreich, Deutschland und weiteren EU-Ländern sind Impfstoffe zugelassen (*Leptospira borgpetersenii* Serovar Hardjo starke serologische Kreuzreaktivität mit *Leptospira interrogans* Serovar Hardjo)
- Impfschutz für (noch) nicht infizierte Tiere
- Impfung bei bereits infizierten Tieren soll die Ausscheidung über den Harn vermindern, reduziert aber scheinbar nicht die Besiedelung der Nierentubuli (die epidemiologische Signifikanz der reduzierten Ausscheidung wurde nicht nachgewiesen)
- Lokalreaktionen sind häufig; besonders nach Wiederholungsimpfung
- Aborte bei Kühen mit bestehende Plazentitis möglich
- Schutz nicht infizierter Tiere vor einer Infektion
  - inaktivierte Vakzine
    - Rind: 2 mL s. c.
    - häufig lokale Reaktionen
    - zweimal im Abstand von 4 bis 6 Wochen
    - jährliche Wiederholungsimpfung

## Situation in der Schweiz

Impfstoffe gegen Leptospirose sind in der Schweiz nicht zugelassen. Es existieren zugelassene Impfstoffe in anderen europäischen Ländern und können von dort importiert werden (Be-willigung siehe [www.blv.admin.ch/tam-import-de](http://www.blv.admin.ch/tam-import-de))

## Literatur

Nau LH, D Emirhar, A Obiegala, M Mylius, M Runge, J Jacob, N Bier, K Nöckler, C Imholt, D Below, C Princk, J Dreesman, RG Ulrich, M Pfeffer, A Mayer-Scholl (2019): Leptospirose in Deutschland: Aktuelle

Erkenntnisse zu Erregerspezies, Reservoirwirten und Erkrankungen bei Mensch und Tier. Bundesgesundheitsbl. 62: 1510–1521.

Selbitz HJ, U Truyen, P Valentin-Weigand (2011): Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. Enke-Verlag Stuttgart 9. Leptospirose der Wiederkäuer. Reinhard Straubinger: 143 ff.

## 7.9 Lungenwurmkrankheit (Dictyocaulose)

### Erreger

*Dictyocaulus viviparus*, Nematoden der Überfamilie Trichostrongyliden

- parasitieren in Bronchien und Ösophagus
- mehrere Larvenstadien
  - Stadium 1 und 2: Lungenwürmer produzieren Eier, aus denen voll funktionsfähigen Larven schlüpfen; diese gelangen durch Husten in die Mundhöhle und nach dem Abschlucken mit Kot in die Aussenwelt
  - Stadium 3 und 4: das 3. Larvenstadium ist infektiös und wird über das Weidegras aufgenommen; Durchbohrung der Darmwand und Transport über die Lymphbahn in die Lunge
- kurze Generationszeit mit 2 bis 3 Weidezyklen möglich

### Krankheitsbild

- Husten
- Tachypnoe
- Dyspnoe
- Anorexie
- Atemnebengeräusche
- teilweise fieberhaft
- Gewichtsverlust / Milchleistungsrückgang bei Kühen

### Diagnostik

- Erregernachweis
  - Larvenauswanderungsverfahren aus Kotproben (Baermann-Trichter)
- Serologie
  - ELISA

### Bedeutung

- weltweit verbreitet
- alle Altersklassen mit Zugang zu frischem Grünfutter können betroffen sein, besonders Weidetiere
- Auftreten betriebsindividuell variabel - abhängig von Infektionsstärke der letztjährigen Weideperiode und die Belastung der Weideflächen
- Klinische Symptome in der zweiten Hälfte der Weidesaison, meistens ab Anfang August

## Veterinäradministrative Massnahmen

- keine

## Impfung

- nach Erstinfektion bildet sich eine Immunität. Würmer und neu aufgenommene Larven werden zum größten Teil vom Wirt eliminiert.
- die Immunität kann nur durch eine ständige Auseinandersetzung mit den Larven aufrechterhalten werden. Besteht kein Kontakt mehr, geht der Schutz nach etwa einem halben Jahr verloren. Der gleiche Effekt tritt nach der Impfung mit Lungenwurmlarven auf.
- Impfung mit strahlengeschädigten Larven, die sich nicht zu geschlechtsreifen Würmern entwickeln können, ist möglich
- Grundimmunisierung sollte zwei Wochen vor Weideaustrieb abgeschlossen sein und 2 Wochen Abstand zu einer Anthelmintikagabe haben
- regelmässige Exposition gegenüber kleinen Mengen von *Dictyocaulus viviparus* wird empfohlen (siehe oben)

## Situation in der Schweiz

In der Schweiz ist eine Impfung gegen Lungenwürmer zugelassen:

Tabelle 8: Zugelassener Impfstoff und Impfschema gegen Lungenwürmer in der Schweiz.

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Bovilis® Dictol</b>	<i>Dictyocaulus viviparus</i> , 3. Entwicklungsstadium	teilweise inaktiviert	25 mL oral, Impfung vor Weideaustrieb, 1. Impfung ab einem Alter von 2 Monaten und vor Weideaustrieb, 2. Impfung 4 Wochen später,	MSD Animal Health GmbH

## Literatur

McCarthy C, J Höglund, R Christley, M Juremalm, I Kozlova, R Smith, J van Dijk (2019): A novel pooled milk test strategy for the herd level diagnosis of *Dictyocaulus viviparus*. *Vet Parasitol X*1: 100008.

Deplazes P, A Joachim, A Mathis, C Strube, A Taubert, G von Samson-Himmelstjerna, H Zahner (2021): *Parasitologie für die Tiermedizin*. Thieme Verlagsgruppe Stuttgart 4. Auflage.

## 7.10 Mastitis

### Erreger

Breites Erregerspektrum mit Dominanz gram-positiver Kokken

Tabelle 9: Beispiele häufig vorkommender Erreger von Euterentzündungen

Gruppe	Erreger	Umwelt- bzw. Kuh- assoziiert	Major/Minor Patho- gen
<b>Aesculin-positive Streptokokken</b>	<i>S. uberis</i>	Umwelt	Major
<b>Aesculin-negative Streptokokken</b>	<i>S. dysgalactiae</i>	Umwelt-Kuh	Major
<b>Koagulase-positive Staphylokokken</b>	<i>Staph. aureus</i>	Euter	Major
<b>Koagulase-negative Staphylokokken</b>	<i>Staph. xylosus</i>	Umwelt	Minor
<b>Coliforme Keime</b>	<i>E. coli</i>	Umwelt	Major

### Krankheitsbild

- subklinisch – keine Sekret- oder Euteränderungen; Erhöhung des Zellgehalts
- akut – plötzliches Auftreten mit klinischen Symptomen am Euter und verändertem Sekret; meist kaum oder weniger ausgeprägte Allgemeinstörung
- perakut – Auftreten innert Stunden; meist hohes Fieber, deutlich geschwollenes, gerötetes und warmes Viertel sowie Allgemeinstörungen. Tiere können innert weniger Stunden zum Festliegen kommen
- chronisch – mehr oder weniger deutliche Entzündungssymptome bzw. erhöhte Zellzahlen persistieren über Wochen. Veränderungen am Euter durch Verhärtungen oder Abszesse; keine Allgemeinstörung

### Diagnostik

#### Erregernachweis

- Kultur
- Kultur + MALDITOF MS
- PCR
- Cow-side-Test (z.B. Petri-film®)
- Schnellkultursysteme: Vektorapid®, Speed-Mam Color®, Triplate®

### Bedeutung

Mastitiden sind eine der häufigsten Erkrankungen der Milchrinder. Sie führen zu beträchtlichen ökonomischen Verlusten durch vermehrten Arbeits- und Behandlungsaufwand sowie Milchgeldausfall und vorzeitigen unfreiwilligen Abgängen. Mastitiden sind eine der häufigsten Indikationen für den Einsatz von Antibiotika bei Milchkühen.

## Veterinäradministrative Massnahmen

Keine

### Impfung

Im Fall von Bestandesproblemen kann eine Sanierung nach entsprechendem Erregernachweis durch die Impfung begleitet werden. Generell kommt bei der Bestandessanierung eines Mastitisproblems jedoch der Optimierung von Haltung, Fütterung und Hygienemanagement die entscheidende Rolle zu.

Inaktivierter Kombinationsimpfstoff gegen *Staph. aureus* und *E. coli* zugelassen (Startvac® (s. unten); *E. coli* Stamm J5 und *Staph. aureus* mit Expression von SAAC, der als wichtiger Virulenzfaktor zur Anheftung von *Staph. aureus* an die glanduläre Schleimhaut gewertet wird). Die dabei gebildeten Antikörper (gegen *Staph. aureus*) richten sich nicht gegen Eiweissbausteine der Zellwand, sondern gegen zuckerartige Zellwandauflagerungen, die für die Schleim- und Biofilmproduktion der Erreger verantwortlich sind (Vermeidung von Biofilmen).

Die Besonderheiten von *Staph. aureus* Infektionen (u.a. intrazelluläre Lokalisation des Erregers sowie Abkapselung in chronifizierten Entzündungsherden im Gewebe) haben zu der Erkenntnis geführt, dass die Sanierung einer Herde durch schnelle Merzung therapieresistenter bzw. –unwürdiger Rinder sowie peinliche Melkhygiene am effektivsten sind.

Der Schweregrad von Mastitiden kann durch die Impfung positiv beeinflusst werden. Vor dem Hintergrund, dass *Staph. aureus* meistens subklinische bis milde Mastitiden verursacht, ist diese Indikation für die meisten *Staph. aureus* Infektionen daher zumindest zweifelhaft, während sie bei Infektionen mit *E. coli* mehr als berechtigt ist.

In britischen und niederländischen wissenschaftlichen Feldstudien konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von neu infizierten Tieren sowie die Dauer der Infektion mit *Staph. aureus* und KNS reduziert bzw. verkürzt werden konnte.

Die Heilung chronisch infizierter Euterviertel darf hingegen nicht erwartet werden.

Bei gehäuften, schwer verlaufenden Mastitiden mit Coliformen, können mit der Impfung Tierverluste verhindert werden, da der Schweregrad der Mastitiden durch die Impfung deutlich gesenkt werden kann. Die Inzidenz der Mastitiden mit Coliformen kann mit der Impfung alleine kaum beeinflusst werden.

Ein inaktivierter Impfstoff gegen *S. uberis* (Ubac®; enthält Biofilm Adhesion Components einschliesslich Lipoteichonsäure, produziert von *S. uberis*) ist zugelassen.

- In Studien mit experimenteller *S. uberis* Infektion entwickelten alle Impf- und Kontrolltiere eine klinische Mastitis. Bei den Impftieren zeigte sich ein moderaterer Verlauf. Belastbare Feldstudien mit höheren Fallzahlen stehen noch aus.
- Ubac® (Hipra)
  - Rind: 2 mL i. m.
  - 1. Impfung ca. 60 Tage vor der erwarteten Kalbung
  - 2. Impfung mindestens 21 Tage vor der erwarteten Kalbung
  - 3. Impfung 15 Tage nach der Kalbung
    - bei jeder Trächtigkeit wiederholen

## Situation in der Schweiz

Tabelle 10: Zugelassene Impfstoffe und Impfschema gegen Mastitis-Erreger in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Startvac®</b>	<i>E. coli</i> (J5) <i>Staph. aureus</i> (CP8, Stamm SP 140 (SAAC))	inaktiviert	2 mL, i. m., 1. Injektion 45 Tage vor erwarteter Kalbung, 2. Injektion 30 Tage nach 1. Impfung (mind. 10 Tage vor Kalbung), 3. Injektion 2 Monate nach der 2. Impfung, Impfung der gesamten Herde und bei jeder Trächtigkeit wiederholen	E. Graeub AG
<b>Ubac®</b>	Lipoteichonsäure (LTA) aus Biofilm Adhesion Component (BAC) von <i>Streptococcus uberis</i> , Stamm 5616	inaktiviert	2 mL; tief intramuskulär; 1. Dosis ca. 60 Tage vor dem voraussichtlichen Abkalbedatum; 2. Dosis mindestens 21 Tage vor dem voraussichtlichen Abkalbedatum; 3. Dosis ca. 15 Tage nach dem Kalben.	Dr. E. Graeub AG

## Literatur

Bradley AJ, JE Breen, B Payne, V White, MJ Green (2015): An investigation of the efficacy of a polyvalent mastitis vaccine using different vaccination regimens under field conditions in the United Kingdom. *J. Dairy Sci.* 98: 1706-1720.

Collado R, C Montbrau, M Sitjà, A Prenafeta (2018): Study of the efficacy of a *Streptococcus uberis* mastitis vaccine against an experimental intramammary infection with a heterologous strain in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 101: 10290-10302.

Ismail ZB (2017): Mastitis vaccines in dairy cows: Recent developments and recommendations of application. *Vet World* 1057-1062.

Schukken YH, V Bronzo, C Locatelli, C Pollera, N Rota, A Casula, F Testa, L Scaccabarozzi, R March, D Zalduendo, R Guix, P Moroni (2014): Efficacy of vaccination on *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci intramammary infection dynamics in 2 dairy herds. J. Dairy Sci. 97: 5250-5264.

## 7.11 Neonatale Diarrhoe

### Häufigste und verlustreichste Faktorenkrankheit in der Kälberaufzucht

- akuter Verlauf während der ersten drei Lebenswochen
- im Kot erkrankter Tiere werden häufig Infektionserreger nachgewiesen:
  - *Cryptosporidium parvum*
  - Rota- und Coronaviren
  - enterotoxische *Escherichia coli* (insbesondere K 99/F 5)
- Mischinfektionen sind häufig und haben meist einen schwereren klinischen Verlauf als Monoinfektionen.
- abiotische Faktoren sind ebenfalls von ausschlaggebender Bedeutung
  - Hypo- oder Agammaglobulinämie aufgrund ungenügender Kolostrumversorgung
  - hoher Infektionsdruck aufgrund ungenügender Reinigung der Kälberiglus/-buchten
  - schlechte Konstitution der Kälber aufgrund zu geringer Energieversorgung (restriktives Tränken), feuchter Einstreu und niedriger Umgebungstemperaturen
- *Cryptosporidium parvum* und Rota-Viren sind wichtige Zoonose-Erreger (insbesondere gefährlich für Kinder und immunsupprimierte Erwachsene)

### Krankheitsbild Kalb

- Infektion häufig bereits im Abkalbebereich
- nach Inkubationszeit von 2 bis 5 Tagen supziger oder wässriger Kot, teilweise mit Blutbeimengungen
- enterale Flüssigkeitsverluste (1, 2, 4, 8 Liter pro Tag) führen zu:
  - Dehydratation
  - metabolischer Azidose
  - Hyperkaliämie
  - Hämokonzentration
  - Festliegen

### Diagnostik

- Erregernachweis im Serum/Plasma bzw. Kot
  - Kultur mit spezifischer Agglutination für *E. coli* K99/F5
  - immunchromatographischer Schnelltest (z. B. Fassisi)
  - Anfärbung von Cryptosporidien (modifizierte Ziehl-Neelsen, Heine)
  - PCR für Virusnachweis

### Bedeutung

- weltweit wichtigste Ursache für Aufzuchtverluste auf Milchviehbetrieben
- schwere Durchfallerkrankungen

- verursachen hohe Kosten durch erhöhten Betreuungsaufwand, Behandlungskosten und erhebliche Wachstumseinbußen;
- haben langfristige negative Konsequenzen für das spätere Leistungspotential der Tiere.

## Aktive Impfung

Ein gehäuftes Auftreten von ND ist i. d. R. auf systematische Fehler bei Kolostrum-Management, Fütterung und Haltung der Kälber zurückzuführen. ND ist eine klassische Faktorenerkrankung – entsprechend kann Impfen als singuläre Massnahme ein Bestandesproblem nicht lösen. In einem Gesamtkonzept mit gleichzeitiger Einbeziehung der abiotischen Ursachen ist Impfen jedoch ein wertvolles Tool.

Eine Impfung hat sich vor allem als Muttertiervakzination (MTV) als vorteilhaft erwiesen: Ziel dieser Vakzination ist die Erhöhung der Konzentration maternaler Antikörper im Kolostrum gegen *E. coli* K99/F5 sowie virale Durchfallerreger. Die Impfung der Kühe erfolgt 1 - bis 2-mal ante partum. Signifikant erhöhte Spiegel maternaler Antikörper gegen die Impf-Antigene wurden nachgewiesen. Es gilt aber einige Voraussetzungen zu beachten, um tatsächlich ein Bestandesproblem lösen zu können:

- zunächst muss über die Untersuchung des Kotes von mehreren akut erkrankten Kälbern der vorherrschende Erreger nachgewiesen werden:
  - die MTV hat eine besonders gute Wirkung bei Durchfallerkrankungen durch enterotoxische *E. coli*; für diese Erreger ist typisch, dass die Durchfälle bereits innerhalb der ersten zwei Lebensstage des Kalbes auftreten.
  - die MTV hat eine relativ gute Wirkung bei Durchfallerkrankungen durch virale Durchfallerreger; diese treten meist gegen Ende der ersten und während der zweiten Lebenswoche des Kalbes auf.
  - die MTV hat keine Wirkung bei Durchfallerkrankungen durch Cryptosporidien – diese sind aber tatsächlich auf vielen Betrieben die vorherrschenden Erreger!
- jede MTV bleibt wirkungslos, wenn das Kolostrum-Management auf dem Betrieb nicht funktioniert:
  - erste Verabreichung innerhalb der ersten Lebensstunde möglichst per Nuckelflasche ad libitum
  - Kontrolle des Kolostrum-Managements auf dem Betrieb mindestens einmal jährlich
  - mindestens vier Kälber beproben, die routinemässig versorgt wurden und älter als 24 Stunden bzw. jünger als 12 Tage sind
  - Konzentration des Gesamteiweisses im Serum bestimmen (z. B. mittels Refraktometer)
  - wenn mindestens drei der vier Kälber eine Gesamtproteinkonzentration von > 55 g/L aufweisen, kann von einer guten Versorgung der neugeborenen Kälber ausgegangen werden
- es sollten stets alle zur Kalbung anstehenden Muttertiere geimpft werden, um einen nachhaltigen Erfolg zu erzielen.
- ohne Verbesserung der Haltungs-, Hygiene- und Fütterungsbedingungen bleibt jedes Impfprogramm erfolglos.

Die perorale Verabreichung von Mutterschutzvakzinen an das neugeborene Kalb entspricht nicht den Zulassungsbedingungen und hat sich als wirkungslos erwiesen.

## Passive Impfung

In der Schweiz sind mehrere kommerzielle polyvalente Präparate verfügbar, die Antikörper gegen pathogene Coli-Isolate und Rota- bzw. Corona-Viren enthalten. Diese haben eine Zulassung für die orale und/oder parenterale Anwendung.

Solche Präparate können sinnvoll sein:

- bei Kälbern, für die – aus welchen Gründen auch immer - kein Kolostrum des Muttertieres verfügbar war;
- bei Kälbern von Kühen mit einer schlechten Qualität des Kolostrums (nachweisbar mittels ColostroCheck, Brix-Refraktometer oder Glasspindel).
- Die zusätzliche Verabreichung an Kälber, die ausreichende Mengen guten Kolostrums des Muttertieres bekamen, ist weder notwendig noch erfolgversprechend.

Präparate, welche einen passiven Impfschutz gewährleisten, sind somit nicht geeignet, um ein unzureichendes Kolostrum-Management auf dem Betrieb zu kompensieren

## Situation in der Schweiz

In der Schweiz sind fünf Muttertiervakzinen (Tabelle 11) und drei Immunglobulinpräparate zugelassen (Tabelle 12).

Tabelle 11: Zugelassene Muttertierimpfungen und Impfschemata gegen neonatale Diarrhoe in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstofftyp	Anwendung	Vertrieb
<b>Bovigen Scour</b>	<b>Bovines Rotavirus</b> Stamm TM-91, Serotyp G6P1 <b>Bovines Coronavirus</b> Stamm C-197 <b>E. coli</b> Stamm EC/17, exprimierend F5 (K99) Adhäsine	inaktiviert	3 mL i. m., einmalig 12 bis 3 Wochen vor jeder Abkalbung	Virbac Switzerland AG
<b>Coroniffa RC</b>	<b>Bovines Rotavirus</b> Stamm IFFA <b>Bovines Coronavirus</b> Stamm INRA	inaktiviert	5 mL s.c.; 2 Injektionen im Abstand von mindestens 2 Wochen (erste Injektion: 1 bis 3 Monate vor der Geburt, zweite Injektion: 2 bis 6 Wochen vor oder am Tag der Geburt) Jährliche Wiederholung: 2 bis 6 Wochen vor oder am Tag der Geburt	Biokema SA
<b>Bovilis Rotavec Corona</b>	<b>Bovines Rotavirus</b> Stamm UK-Compton, Serotyp G6 <b>Bovines Coronavirus</b> Stamm Mebus, <b>E. coli</b> F5 (K99) Adhäsine	inaktiviert	2 mL i. m., einmalig 12 bis 3 Wochen vor jeder Abkalbung	MSD Animal Health GmbH
<b>Scourguard 3</b>	<b>Bovines Rotavirus</b> Stamm Lincoln, <b>Bovines Coronavirus</b> Stamm Hansen <b>E. coli</b> Stamm NADC 1471 O101, Adhäsionsfaktor K99	lebend attenuiert (Viren) bzw. inaktiviert ( <i>E. coli</i> )	2 mL i. m., 8 bis 6 Wochen und Wiederholung 3 bis 2 Wochen vor Abkalbung	Zoetis Schweiz GmbH
<b>Imocolibov</b>	<i>Escherichia (E.) coli</i> , Serotyp O:78 <i>E. coli</i> , Serotypen O:09 und O:101, Antigen K99	inaktiviert	5 mL s. c. 2 - 6 Wochen vor der Geburt; Wiederholungsimpfungen: 1 Injektion 2	Biokema SA

	<i>E. coli</i> , Serotypen O:117 und O:8, Antigen Y <i>E. coli</i> , Serotypen O:15 und O:8,		bis 6 Wochen vor jeder Geburt.	
--	---	--	--------------------------------	--

Tabelle 12: Zugelassene polyvalente Immunglobulinpräparate und Impfschemata gegen neonatale Diarrhoe in der Schweiz

Handelsname	Inhaltsstoffe	Anwendung	Vertrieb
<b>Locatim</b>	Antikörper gegen Rotavirus Antikörper gegen Coronavirus Haftfaktoren <i>E. coli</i> K99, F41, Att25, Cs31A Serotypen <i>E. coli</i> 0101:K99 F41, 09:K30 K99 F41, 08:K85 K99 und 0101:K30 F41 Serotypen <i>E. coli</i> 078:80B, 0115:B, 015:K, 086:B7, 0117:K98	orale Lösung  Prophylaxe: einmalig 60 mL nach der Geburt Therapie: initial 60 mL, tägliche Wiederholung mit 30 mL	Biokema SA
<b>Locatim Plus</b>	Antikörper gegen Rotavirus Antikörper gegen Coronavirus Serotypen von <i>E. coli</i> 078:80B, 0115:B, 015:K, 086:B7, 0117:K98 Haftfaktoren von <i>E. coli</i> K99, F41, Att25, CS31A und die Serotypen 0101:K99 F41, 09:K30 K99 F41, 08:K85 K99, 0101:K30 F41	i.v. / i.m. / s.c.  Prophylaxe: 0.5 mL pro kg  Therapie: 1 bis 2 mL pro kg	Biokema SA
<b>Gamma-serin</b>	spezifischen Antikörper gegen Rotavirus Coronavirus <i>E. coli</i> 78:80 B <i>E. coli</i> K99	Prophylaxe: 20 mL s. c. / p. o. Therapie: 0.5 - 1 mL pro kg s. c.	Dr. E. Graeub AG

## Literatur

Crouch CF, Oliver S, Hearle DC, Buckley A, Chapman AJ, Francis MJ (2000): Lactogenic immunity following vaccination of cattle with bovine coronavirus. *Vaccine* 19: 189-196.

De Leeuw PW, Ellens DJ, Talmon FP, Zimmer GN (1980): Rotavirus infections in calves: efficacy of oral vaccination in endemically infected herds. *Res. Vet. Sci.* 29: 142-147.

Heckert HP, Bardella I, Brunner B, Brunner R (2005): Überprüfung einer Muttertiervakzine unter Feldbedingungen - praktische Konsequenzen. *Prakt. Tierarzt* 86: 500–508.

Kaske M (2018): Neonatale Diarrhoe als Bestandsproblem: was kann man tun? *Veterinärspiegel* 28: 101-108.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

## 7.12 Salmonellose

### Erreger

- alle Salmonellenarten gelten als pathogen
  - *Salmonella enterica* ssp. *enterica* Serovar Typhimurium (kurz *Salmonella Typhimurium*)
  - *Salmonella enterica* ssp. *enterica* Serovar Enteritidis (kurz *Salmonella Enteritidis*), nicht wirtsadaptiert
  - *Salmonella enterica* ssp. *enterica* Serovar Dublin (kurz *Salmonella Dublin*), wirtsadaptiert
- Salmonellen gehören zu der Familie der Enterobacteriaceae
  - gramnegative Bakterien
  - fakultativ anaerob
  - peritrich begeißelt
  - hohe Tenazität
- wichtige Zoonose-Erreger
  - Übertragung am häufigsten über infizierte Lebensmittel

### Krankheitsbild Rind

- akute Septikämie
- akute Enterocolitis (Fieber, starker Durchfall, Kot übelriechend mit Fibrin, Blut und z. T. Schleimhaut, Tenesmus, gelegentlich Aborte)
- chronische Enterocolitis (Durchfall, Abmagerung)
- *S. dublin* (wirtsadaptiertes Serovar): **Aborte in der 2. Trächtigkeitshälfte**, z.T. gefolgt von Durchfall
- klinisch inapparente Ausscheidung
  - aktive Träger
  - latente Träger
  - passive Träger

### Diagnostik

- Erregernachweis
  - Kultur
    - Gassner-Platte
    - Anreicherungsbouillon
  - weitergehende Differenzierung (Lysotypie, biochemische und genotypische Verfahren)

### Bedeutung

- in vielen Ländern der Welt wichtigste bakterielle Durchfallerreger bei Menschen
  - in der Schweiz wurden zwischen 2010 und 2019 jährlich 1'200 bis 1'800 Salmonellose-Fälle beim Menschen und jährlich zwischen 63 und 127 Fälle bei Tieren gemeldet (34 % Rinder, 30 % Reptilien, 18 % Hunde und Katzen)

### Veterinäradministrative Massnahmen

- zu bekämpfende Tierseuche (TSV Art. 212 und Art. 222-227)

- Meldepflicht

## Impfung

Eine Impfung ist immer nur in Verbindung mit einem strikten Hygieneregime sinnvoll und soll grundsätzlich prophylaktisch erfolgen. Durch eine Impfung lässt sich das klinische Bild einer Salmonellose und die Mortalität reduzieren. Zudem wird die Erregerausscheidung deutlich reduziert.

- In Deutschland stehen zwei Lebendvakzinen zur Verfügung, die oral über die Milch verabreicht werden.
  - orale Impfstoffe nur bis zu einem Alter von 6 Wochen – anschliessend ist eine Inaktivierung der Impfantigene durch die Vormagenflora möglich
  - Die Bildung von systemischen Komponenten der Immunantwort wird induziert, die auch die Invasion in tiefere Schichten des Darmes und eine systemische Ausbreitung von Salmonella-Wildstämmen verringern.
  - Die serologische Immunantwort ist nach der Verabreichung von Salmonella-Lebendimpfstoffen nur sehr gering.
- für die parenterale Applikation bzw. für ältere Tiere ist eine inaktivierte Vakzine verfügbar
  - Reduzierung der Zahl systemischer Erkrankungen und verminderte Mortalität
  - kann auch als Muttertierimpfung eingesetzt werden
- Die intranasale und orale Applikation eines Lebendimpfstoffes hatte in einer Studie keinen signifikanten Effekt auf die Inzidenz von Pneumonien und auf die Gewichtsentwicklung.

## Situation in der Schweiz

Impfstoffe gegen Salmonellose sind in der Schweiz nicht zugelassen. Impfungen sind verboten.

## Literatur

Cummings KJ, LD Rodriguez-Rivera, MB Capel, SC Rankin, DV Nydam (2019): Oral and intranasal administration of a modified-live *Salmonella Dublin* vaccine in dairy calves: clinical efficacy and serologic response. J. Dairy Sci. 102: 3474-3479.

Holubek R, HJ Selbitz (2002): Immunprophylaktische Massnahmen gegen Rindersalmonellose. Prakt. Tierarzt 83: 70-78.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

Methner U (2012): Salmonellose der Rinder, Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle 19. 4.

Smith GW, F Smith, S Zuidhof, DM Foster (2015): Characterization of the serologic response induced by vaccination of late-gestation cows with *Salmonella Dublin* vaccine. J. Dairy Sci. 98: 2529-2532.

# 7.13 Tollwut

## Erreger

Tollwutvirus, *Rabies lyssavirus* aus der Familie Rhabdoviridae

- behülltes RNA-Virus

- 7 verschiedene Genotypen
  - Genotyp 1: klassisches Tollwutvirus
  - Genotyp 5 und 6: Europäisches Fledermaus-Lyssavirus
- Virus im Speichel eines tollwütigen Tieres vorhanden
- Infektionsweg üblicherweise über einen Biss oder eine Kratzwunde (Füchse, Hunde, Katzen, Fledermäuse)
- Übertragung auch durch direkten Kontakt von Speichel mit Schleimhäuten möglich
- ausserhalb des Organismus schnelle Inaktivierung; in Kadavern bleibt der Erreger relativ lange überlebensfähig, vor allem bei kalter Witterung
- empfänglich sind alle Säugetiere inklusive des Menschen

### Krankheitsbild Rind

- Variable Krankheitsverläufe (rasende/stille Wut)
- Anorexie
- Pica, Allotriophagie (Benagen von Holz und anderen Gegenständen)
- heiseres Brüllen
- erhöhte sexuelle Aktivität
- Juckreiz
- Speicheln (infektiös!)
- Tenesmus
- Wasserscheu
- vergebliche Versuche, Futter aufzunehmen
- Trippeln, Überköten im Fesselgelenk, aufsteigende Lähmung
- Symptomatik stets progressiv und mit tödlichem Verlauf

### Diagnostik

- intra vitam nur klinische Verdachtsdiagnose (bei ZNS-Erkrankung mit progressivem Verlauf muss Tollwut in Erwägung gezogen werden; Kontakt Schweizerische Tollwutzentrale)
- post mortem: Einsendung ganzer Tiere (bei Grosstieren nur der Kopf; Informationen zu Verpackung und Überweisungsbegleitschein bei Schweizerischer Tollwutzentrale). Nachweis mittels:
  - Immunfluoreszenz
  - Zellkulturtest mittels Isolation auf Neuroblastoma-Zellen

### Bedeutung

- weltweit verbreitet
- Nach Einführung der oralen Impfung von Füchsen mit Lebendvaccine in Ködern gab es einen drastischen Rückgang der Anzahl der Fälle in West- und Mitteleuropa. Die terrestrische Tollwut wurde so weitgehend getilgt. Seither werden Fälle von Tollwut vornehmlich bei Fledermäusen nachgewiesen.
- in der Schweiz erfolgreiche Fuchsimpfkampagne mit Ausrottung und amtlicher Anerkennung als Tollwut-frei
- im östlichen Europa wurden insbesondere aus der Ukraine, der Russischen Föderation und aus Georgien Tollwutfälle bei Haus- und Wildtieren gemeldet

- aufgrund illegaler Einfuhren von Hunden und Katzen aus Risikoländern in die Schweiz besteht Risikopotential
- das Übertragungsrisiko durch die sporadisch vorkommende Fledermaustollwut wird als gering eingeschätzt

### Veterinäradministrative Massnahmen

- auszurottende Tierseuche
- Meldepflicht
- Schlachttierkörper genussuntauglich

### Impfung

Vornehmlich bei Haustieren wie Hunden und Katzen sowie vorbeugend empfohlen für Tierärzt\*innen und deren Mitarbeitende, exponierte Personen in der Tierpflege und im Tierhandel, Personen mit Kontakt zu Fledermäusen und Personen, die in Laboratorien mit Tollwutviren arbeiten

### Situation in der Schweiz

In der Schweiz sind drei inaktivierte Vakzine registriert, die auch für Rinder zugelassen sind.

Tabelle 13: Zugelassene Vakzinen und Impfschemata gegen Tollwut in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Nobivac® RA-BIES</b>	Tollwutvirus	inaktiviert	1 mL i. m., 1. Injektion ab 6 Monaten, Wiederholungsimpfung: alle 2 Jahre (Rind), bzw. jährlich (Schaf, Ziege)	MSD Ani- mal Health GmbH
<b>RABISIN®</b>	Tollwutvirus Stamm G52	inaktiviert	1 mL i. m./s. c., 1. Injektion ab 2 oder 4 Mo- naten (4 Monate bei Tieren, die von geimpften Muttertie- ren abstammen), 1. Wieder- holungsimpfung: 1 Jahr nach 1. Injektion, bzw. im Alter von 1 Jahr (bei Tieren, deren 1. Impfung vor dem 6. Lebensmonat erfolgte), Nachimpfung: alle 2 Jahre (Rind), alle 3 Jahre (Schaf, Ziege)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH
<b>Versiguard Rabies</b>	Tollwutvirus Stamm SAD Vnukovo-32	inaktiviert	1 mL s. c., 1. Injektion ab 12 Wochen, 1. Wiederholungsimpfung: 1 Jahr nach Erstimpfung, Nachimpfung: alle 2 Jahre	Zoetis Schweiz GmbH

## Literatur

Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. HJ Selbitz, U Truyen, P Valentin-Weigand (Hrsg.). Enke-Verlag Stuttgart 10. Auflage (2015). Genus Lyssavirus. Ludwig Haas: 512.

[www.ivl.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische\\_tollwutzentrale/index\\_ger.html](http://www.ivl.unibe.ch/dienstleistungen/diagnostik/schweizerische_tollwutzentrale/index_ger.html)

## 7.14 Trichophytie (Kälberflechte – Rinderflechte – Glatzflechte – Borkenflechte – Teigmaul – Ringworm)

### Erreger

*Trichophyton verrucosum*

- Fadenpilz aus der Gruppe der Dermatophyten
- hohe Tenazität durch Sporenbildung
- Prädisposition für oberflächlich verhornte Hautschichten
- wichtiger Zoonose-Erreger
- Erregerreservoir Rinder (v.a. Kälber und Jungrinder)
- Kontakt-Infektion (direkter Hautkontakt o. indirekt über Sporen-tragende Gegenstände)

### Krankheitsbild Rind

- zunächst kleinere Veränderungen der Haut
  - rundlich bis oval
  - scharf abgesetzt
  - Haarausfall
  - schuppig-krustige, hellgraue Beläge
  - vor allem im Kopfbereich
- Juckreiz fehlt meistens
- vor allem bei Kälbern und Jungrindern

### Diagnostik

- meist klinische Diagnose durch typisches Erscheinungsbild
- Erregernachweis
  - Kultur (dauert 3 bis 5 Wochen; langsames Wachstum)
  - Mikroskopie
  - PCR

### Bedeutung

- weltweite Verbreitung
- häufigste Hauterkrankung des Rindes (v.a. Kälber und Jungrinder)
- Faktorenerkrankung (häufiger in Stallhaltungsperiode, feucht-warmes Stallklima, hohe Belegungsdichte, schlechter Immunstatus des Einzeltiers)

- wirtschaftliche Verluste durch Einschränkung des Tierwohls, schlechtere Entwicklung, geringere Zunahmen, Abzüge durch Hautschäden bei der Schlachtung

### Veterinäradministrative Massnahmen

- keine

### Impfung

- Grundsätzlich entwickeln Rinder auch ohne Impfung eine Immunität. Die Selbstheilung des Einzeltieres bringt zwar einen langanhaltenden Schutz, trägt aber dauerhaft zur Weiterverbreitung im Bestand bei, weil Infektionsketten nicht unterbrochen werden.
- Es stehen Impfstoffe zur Verfügung, die eine belastbare Immunität induzieren und die auch therapeutisch eingesetzt werden können.
- Eine Impfung mit dem Ziel der Bestandssanierung verspricht nur dann Erfolg, wenn die Impfmassnahmen konsequent und längerfristig durchgeführt und durch entsprechende Hygienemassnahmen begleitet werden.
- Die Impfung infizierter Tiere verkürzt die Krankheitsdauer.
- Eine Impfung kann prophylaktisch sowie als Teil einer langfristig angelegten Bekämpfungsstrategie in infizierten Beständen eingesetzt werden. So wurde Norwegen durch die Einführung einer Meldepflicht bei gleichzeitig konsequenter Immunprophylaxe im Jahr 2009 als amtlich frei von Trichophytie anerkannt.
- Impfung in infizierten Beständen möglichst früh durchführen (ab einem Lebensalter von 4 Wochen)
- Lebendvakzinen sind wirksamer als inaktivierte Vakzinen
- bei Lebendvakzinen können häufig verstärkte lokale Nebenwirkungen auftreten (Schwellungen, Haarverlust und Krustenbildung am Injektionsort)

### Situation in der Schweiz:

Tabelle 14: Zugelassene Impfstoffe und Impfschemata gegen Trichophytie in der Schweiz

Handelsname	Antigen	Impfstoff- typ	Anwendung	Vertrieb
<b>Insol® Trichophyton</b>	<i>T. verrucosum</i> Stamm 410, <i>T. mentagrophytes</i> Stamm 1032, <i>T. sarkisovii</i> Stamm 551	inaktiviert	bis 70 kg KGW: 2.5 mL i. m., > 70 kg KGW: 5 mL i. m., zweimalige Impfung im Abstand von 2 Wo- chen, Wiederholungsimp- fung: jährlich (empfoh- len)	Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH

### Literatur

Gedek B (2007): Pilzkrankheiten der Haustiere. In: Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre (M Rolle & A Mayr, eds), Enke Verlag, Stuttgart (D), 8. Edition: 584-606.

Lund A, AM Bratberg, B Naess, R Gudding (2014): Control of bovine ringworm by vaccination in Norway. *Vet. Immunology and Immunopathology* 158: 37-45.

Leitlinie zur Impfung von Rindern und kleinen Wiederkäuern. StlKo Vet am FLI. Stand 01.01.2021.

# ANNEX 1: Übersicht Impfampel

Die folgende Übersicht soll praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten einen schnellen Überblick über mögliche, sinnvolle sowie nahezu unabdingbare Impfungen in verschiedenen Produktions- resp. Haltungssystemen beim Rinder vermitteln.

Die Farbampeln für jede Nutzungsrichtung sollen einen schnellen Eindruck darüber vermitteln, ob bzw. für welche Bestandssituation die Impfung empfohlen wird. Sie treffen keine Aussage zur Qualität der Impfstoffe.

- Ein grüner Punkt bedeutet, dass die Impfung für die entsprechende Nutzungsrichtung im Einzelfall sinnvoll sein kann. 
- Ein gelber Punkt bedeutet, dass die Impfung möglich ist, aber ein Impfstoff importiert werden muss, da kein entsprechendes Präparat in der Schweiz zugelassen ist. 
- Der rote Punkt heisst, die Impfung ist grundsätzlich verboten und erfolgt allenfalls nach behördlicher Anordnung im Seuchenfall. 

Erkrankung	Ampel
Blauzungenkrankheit (Bluetongue – BT)	
Enzootische Bronchopneumonie als Bestandteil eines Gesamtkonzepts	
Bovines Virusdiarrhoe Virus	
Clostridiosen: Botulismus	
Clostridiosen: Infektionen mit Clostridium perfringens	
Clostridiosen: Rauschbrand (Pararauschbrand)	
Clostridiosen: Tetanus	
Coxiellöse (Q-Fieber)	
Infektiöse Keratokonjunktivitis (IBK, Pink eye)	
Infektiöse Bovine Rhinotracheitis	
Leptospirose	
Lungenwurmkrankheit (Dictyocaulose)	
Mastitis	
Neonatale Diarrhoe als Bestandteil eines Gesamtkonzepts	
Salmonellose	
Tollwut	
Trichophytie	

# ANNEX 2: Labordiagnostik Rinder

## 2.1. Einleitung

Nachfolgender Text ist eine modifizierte Version der Publikation „Labordiagnostik an Probenmaterial aus Schweizer Schweinebeständen“<sup>3</sup>

Die zur Ergänzung der klinischen Untersuchung notwendige Diagnostik stützt sich heute nicht mehr allein auf die Pathologie/Sektion, sondern auch auf eine ständig zunehmende Anzahl verschiedener Untersuchungen im Labor. Die Kosten für Laboruntersuchungen können sich schnell zu Rechnungen von mehreren hundert Franken summieren. Deshalb ist ein kritischer Blick auf die Notwendigkeit und Aussagekraft von Laboruntersuchungen durchaus angebracht, um sicherzustellen, dass der Aufwand für die Diagnostik auch tatsächlich zu einer Verbesserung der Tiergesundheit beiträgt. Ein sinnvoller Einsatz von Labordiagnostik setzt immer voraus, dass noch vor Beginn der Probenentnahme das Ziel der Untersuchung klar definiert wird.

Das Ziel der Diagnostik kann sich daher nicht allein auf den Nachweis potenzieller Krankheitserreger beschränken. Ein weiteres, mindestens ebenso wichtiges Ziel ist, die Erreger zu erkennen, die tatsächlich an der Erkrankung beteiligt sind, und diese nicht mit zufällig gleichzeitig vorkommenden Erregern ohne weiteren Krankheitswert zu verwechseln.

Wenn das Ziel der Untersuchung definiert ist, folgt die Entscheidung, welche Untersuchungsverfahren überhaupt geeignet sind, dieses Ziel zu erreichen, und wie viele Tiere untersucht werden müssen, damit das Ergebnis ausreichend „sicher“ ist. Aus der Festlegung des Untersuchungsverfahrens ergibt sich automatisch das erforderliche Probenmaterial (z.B. Blut, Kot, Organe) (Tab. 1). Die Auswahl geeigneter Tiere für die Probenentnahme stellt eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine erfolgreiche Untersuchung dar. Die notwendige Anzahl zu beprobender Tiere richtet sich nach der Grösse der Tiergruppe, dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung und der Sicherheit, die das Ergebnis haben soll. (Für Schweine siehe Tab. 2 und 3).

## 2.2. Voraussetzungen für „gute“ Labordiagnostik

Im Anschluss an einige allgemeine Hinweise zur Labordiagnostik werden im Folgenden die für die Routinediagnostik hauptsächlich genutzten weiterführenden Untersuchungsmethoden, deren Möglichkeiten und Grenzen beschrieben und einer kritischen Bewertung unterzogen.

Tierärzte, die sich nach einer klinischen Untersuchung für weiterführende Untersuchungen an Probenmaterial im Labor entscheiden, sollten grundsätzlich drei wichtige Einflussfaktoren auf das Untersuchungsergebnis in ihre Überlegungen einbeziehen:

1. Probenmanagement (Entnahme, Lagerung und Versand)
2. Auswahl der Untersuchungseinrichtung und Labormethode
3. Befunddokumentation und Befundmitteilung

---

<sup>3</sup> Modifizierte Version der Originalpublikation: Nathues H, Grosse Beilage E. Labordiagnostik an Probenmaterial aus Schweinebeständen. *Tierärztl Prax* 2010; 38 (G): 57–64

## 2.3. Probenmanagement

Das Probenmanagement hat einen entscheidenden Einfluss auf das spätere Untersuchungsergebnis. Fehler, die bei Entnahme, Lagerung und/oder Versand von Proben auftreten können, beeinträchtigen die Probenqualität in der Regel irreversibel.

So sollten beispielsweise bei Schweinen für den Nachweis von Influenzavirus mit Hilfe der PCR nur Tupfer mit Dacron® (oder anderen synthetischen Fasern) als Trägermaterial verwendet werden, die anschließend trocken oder in einem speziell vom Labor zur Verfügung gestelltem Medium versandt werden. Für den Nachweis von *M. hyopneumoniae* sind unbedingt Tupfer mit Dacron® zu verwenden, die ebenfalls trocken versandt werden. Es sollten grundsätzlich nur Tupfer mit Kunststoffstiel verwendet werden, da Tupfer mit Holzstiel bei Abwehrbewegungen beispielsweise der Schweine abbrechen und anschließend in der Nase zu Verletzungen führen können. Außerdem kann Holz bei der späteren Bearbeitung des Tupfers im Labor Substanzen freisetzen, die zu einer Inhibition der PCR und somit zu falsch-negativen Ergebnissen führen.

Werden Tupferproben zum kulturellen Nachweis hämophiler Bakterien entnommen und ohne ein geeignetes Transportmedium (z. B. Aimes-Medium) mit der Post an eine Untersuchungseinrichtung versendet, gelingt der Nachweis häufig nicht, weil die Erreger nicht mehr vermehrungsfähig sind. Im Gegensatz dazu sollten Proben für Untersuchungen mit einer Polymerasekettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR) bei  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  oder niedrigeren Temperaturen gelagert und später ohne ein Transportmedium versendet werden, wenn die Untersuchung nicht unmittelbar erfolgen kann. Die Lagerung von Kotproben für eine PCR-Untersuchung ist aufgrund von Gallensalzen und -säuren im Kot jedoch auch bei diesen Temperaturen teils noch mit einem Abbau von DNA und RNA verbunden, sodass sich nach mehrwöchiger Lagerung falsch negative Ergebnisse nicht ausschliessen lassen.

Grundsätzlich gilt: Proben sollten unverzüglich und gekühlt, ohne grosse Temperaturschwankungen vor oder während des Transports, an eine Untersuchungseinrichtung eingeschickt werden. Die optimale Lagerung und ein geeigneter Transport von Proben sollte im Zweifelsfall mit der Untersuchungseinrichtung telefonisch abgesprochen werden.

## 2.4. Auswahl der Untersuchungseinrichtung und Labormethode

Die Auswahl einer geeigneten Untersuchungseinrichtung ist bei der heutigen Anzahl verschiedener Anbieter von Labordiagnostik im In- und Ausland eine mindestens ebenso grosse Herausforderung wie die Auswahl einer geeigneten Labormethode, mit der das anvisierte Untersuchungsziel erreicht werden kann. Neben finanziellen Aspekten (Kosten des Probentransports, Kosten für die Untersuchung selbst) sollten bei der Auswahl des Labors vor allem Qualitätsmerkmale wie der Akkreditierungsstatus berücksichtigt werden.

Für alle Untersuchungsverfahren sollte die analytische Sensitivität und Spezifität bekannt sein. Sowohl kulturell-biochemische Untersuchungen, PCR-Untersuchungen als auch serologische Methoden benötigen eine minimale Menge des Erregers resp. Konzentration von Antikörpern für ein positives Ergebnis. Auf der anderen Seite sollten die Tests nicht zu einem falsch-positiven Ergebnis kommen, wenn Erreger resp. Antikörper definitiv nicht im Probenmaterial vorhanden sind. Einen praktischen Bezug bekommen diese Werte, wenn beispielsweise Infektionen mittels Laboruntersuchungen ausgeschlossen werden sollen. In diesem Fall würden sich Screening-Methoden wie z. B. die Multiplex-PCR zum Nachweis verschiedener Erreger von Darmerkrankungen, die eine im Vergleich zu anderen PCR-Verfahren schlechte diagnostische

Sensitivität besitzt, weniger eignen als die entsprechenden nested oder Real-time-PCR-Verfahren, die durch eine sehr gute analytische Sensitivität charakterisiert sind (weniger als 10 Genomfragmente führen hier oft schon zu einem positiven Ergebnis). Im Gegensatz dazu kann im Fall einer klinischen Erkrankung von Schweinen und Kälbern auf eine besonders hohe analytische Sensitivität verzichtet werden, weil der ätiologisch relevante Erreger oft in grossen Mengen im entsprechenden Probenmaterial vorliegt.

Die diagnostische Sensitivität und diagnostische Spezifität sind statistische Grössen, die die Fähigkeit eines Tests beschreiben, zwischen gesund und krank bzw. infiziert und nicht infiziert zu unterscheiden. Diese Werte sollten, sofern für den entsprechenden Test nicht bekannt, ebenfalls vom Labor ermittelt und dem Kunden mitgeteilt werden.

Die in der veterinärmedizinischen Routinediagnostik eingesetzten Testverfahren haben gemeinsam, dass sie in der Regel weder 100% diagnostische Sensitivität noch 100% diagnostische Spezifität erreichen. Grundsätzlich gilt, dass eine sehr hohe Sensitivität oft mit einer verringerten Spezifität einhergeht und im Umkehrschluss für eine sehr hohe Spezifität eine geringere Sensitivität in Kauf zu nehmen ist. Aus diesem Grund eignen sich alle Testverfahren grundsätzlich auch nicht für Einzeltieruntersuchungen und können daher ausschliesslich zur Untersuchung von Tiergruppen verwendet werden. In die Interpretation der Testergebnisse müssen die Sensitivität und Spezifität sowie der Stichprobenumfang und die vermutete Prävalenz der Infektion resp. Erkrankung einbezogen werden.

An einem Beispiel aus der täglichen Praxis soll zunächst der Einfluss von diagnostischer Sensitivität und Spezifität bei der Untersuchung einer grossen Stichprobe mit einem einzigen Test verdeutlicht werden: Bei einer serologischen Untersuchung an Serumproben von 100 Schweinen mit einem Test, für den eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 97% angegeben werden, sind folgende Szenarien sehr wahrscheinlich:

- Wenn keines der Tiere infiziert ist, ergibt sich bei drei Tieren trotzdem ein positives Testergebnis.
- Wenn alle Tiere infiziert sind, haben fünf Tiere dennoch ein negatives Testergebnis.

Die diagnostische Sensitivität und Spezifität müssen aber auch dann berücksichtigt werden, wenn nur eine oder wenige Proben mit mehreren Tests untersucht werden (multiples Testen): Das Serum einer Sau wird auf Antikörper gegen 10 verschiedene Erreger von Reproduktionsstörungen untersucht, zu denen das Tier noch nie Kontakt gehabt hat und gegen die es auch nie geimpft wurde. Die verwendeten Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA) haben dabei jeweils eine Spezifität von 95%. Die Wahrscheinlichkeit, dass beispielsweise alle Tests, entsprechend dem wahren Infektionsstatus der Sau, tatsächlich negativ sind, beträgt in diesem Beispiel nur 59,9% ( $0,95^{10}$ ), weil durch „multiples Testen“ die Wahrscheinlichkeit für ein falsch positives Ergebnis steigt; im hier beschriebenen Fall auf immerhin 40%!

## 2.5. Befunddokumentation und Befundmitteilung

Befunde bzw. Prüfberichte, auf denen die Ergebnisse von Laboruntersuchungen mitgeteilt werden, sollten transparent, detailliert und klar verständlich sein. Diese Anforderungen machen deutlich, dass eine kurze telefonische Auskunft der Untersuchungseinrichtung, wenngleich in vielen Fällen hilfreich, die Zustellung eines schriftlichen Befundes per E-Mail, Fax oder Briefpost nicht ersetzen kann. Fehlen auf dem schriftlichen Befund wichtige Mindestangaben wie Datum des Probeneingangs, Probenkennzeichnung, Untersuchungsmethode für den Nachweis eines Erregers oder spezifischer Antikörper, Name des Untersuchers etc., sollte der Befund sehr vorsichtig interpretiert werden. Ein verzögertes Eintreffen der Proben im Labor, eine falsche Zuordnung mehrerer Proben zu bestimmten Untersuchungszielen oder auch die Verwendung einer PCR statt einer kulturellen Untersuchung beeinflussen das Ergebnis

unter Umständen erheblich. Dieser Einfluss kann aber nur dann bei der Interpretation berücksichtigt werden, wenn der Umstand aus dem Befund deutlich zu erkennen ist.

## 2.6. Labordiagnostik bei Rindern

### 2.6.1. Gastrointestinaltrakt Kalb-Rind

#### Ziel der Untersuchung

Die Hauptindikation für weiterführende Laboruntersuchungen im Bereich des Gastrointestinaltraktes ist in erster Linie Durchfall insbesondere beim Kalb. Das Ziel der Untersuchung ist die Identifikation des Durchfallerregers in Hinsicht auf Kontrollmassnahmen und Behandlungsmöglichkeiten. Eine Erregeridentifikation wird v.a. bei Herdenproblemen vorgenommen.

#### Probenentnahme

Die Probenentnahme am lebenden Tier erfolgt durch die rektale Gewinnung von Kotproben.

Alternativ kann natürlich auch eine post mortem Untersuchung in der Pathologie Aufschluss über das Infektionsgeschehen geben. Dabei kann auch die Darmschleimhaut noch histologisch untersucht werden.

#### Auswahl der zu beprobenden Tiere

Es sollten möglichst frisch erkrankte Tiere ausgewählt werden, die keinesfalls vorbehandelt sind. Die Anzahl der zu untersuchenden Tiere pro Gruppe ist abhängig von der Prävalenz der Erkrankung. Am besten werden mindestens 3-5 frisch erkrankte, unbehandelte Tiere beprobt, dazu noch mindestens 3 gesunde Tiere (mindestens bei Kälbern, da z.B. Rotaviren auch von gesunden Tieren ausgeschieden werden können).

#### Auswahl der Untersuchungsmethode

Zur Identifikation von bakteriellen Erregern, werden die Keime aus dem Kot kultiviert. Für eine Salmonellenuntersuchung wird zusätzlich eine Anreicherung vorgenommen, um auch geringe Ausscheidungsmengen zu entdecken.

*Cryptosporidium parvum* Oozysten werden durch Flotation nachgewiesen. Der Goldstandard zum Nachweis von viralen Durchfallerregern ist die PCR. Für den Nachweis der gängigsten Kälberdurchfallerreger (*E. coli*, Bovines Rotavirus, Bovines Coronavirus, *Cryptosporidium parvum*) stehen ELISA Schnelltests zur Verfügung.

### 2.6.2. Respirationstrakt Kalb-Rind

#### Ziel der Untersuchung

Das Ziel der Untersuchung ist die Identifikation der/des verursachenden Erreger(s). Eine Erregeridentifikation wird v.a. bei Herdenproblemen vorgenommen. Die häufigste Indikation für eine Laboruntersuchung ist das gehäufte Vorkommen von Bronchopneumonien.

## Probenentnahme

Die Probenentnahme am lebenden Tier erfolgt am besten mit einer transtrachealen Lavage und muss unter sterilen Kautelen durchgeführt werden. Erwachsene Tiere sollten dazu idealerweise in einem Klauenstand fixiert werden können. Alternativ kann natürlich auch eine post mortem Untersuchung in der Pathologie Aufschluss über das Infektionsgeschehen geben. Die Entnahme von tiefen Nasenrachentupfern gibt keinen direkten Aufschluss auf den Erreger einer Pneumonie, da nicht zwangsmässig die gleichen Erreger in den oberen und unteren Atemwegen anzutreffen sind, aber sie kann im Sinne einer Herdenabklärung einen Überblick über die vorhandenen Respirationserreger schaffen.

## Auswahl der zu beprobenden Tiere

Es sollten möglichst frisch erkrankte Tiere ausgewählt werden, die keinesfalls vorbehandelt sind. Die Anzahl der zu untersuchenden Tiere pro Gruppe ist abhängig von der Prävalenz der Erkrankung.

## Auswahl der Untersuchungsmethode

Zur Identifikation von bakteriellen Erregern, wird die Lavageflüssigkeit kultiviert. Für den Nachweis von *Mycoplasma bovis* und viralen Erregern kann auch eine PCR der Lavageflüssigkeit durchgeführt werden. Nasenrachentupfer können auch zum Nachweis von Viren und Mykoplasmen via PCR angewendet werden.

Im Fall einer Abklärung mittels Kultur von Sektionsmaterial muss berücksichtigt werden, dass möglicherweise eine Sekundärflora (z.B. *T. pyogenes*) anstatt des primären Krankheitserregers isoliert werden kann, wenn das Tier erst nach einigen Krankheitstagen gestorben ist.

## 2.6.3. Mastitis

Bei der Mastitisiagnostik ist es wichtig, ob es sich um eine Untersuchung am Einzeltier handelt oder ob ein Bestandesproblem angegangen werden muss.

### Einzeltier

Im Einzelfall ist das primäre Ziel die Erregeridentifikation, um eine gezielte Therapie zu gewährleisten. Im Sinne einer Good Veterinary Practice ist eine Keimidentifikation sowohl in Fällen von klinischen als auch von subklinischen Mastitiden angezeigt.

### Herde

Im Falle eines Bestandesproblems gilt es, den Leitkeim zu identifizieren, welcher primär für das Problem verantwortlich ist. Ein Bestandesproblem besteht, wenn auf einem Betrieb die primären Kennzahlen der Eutergesundheit die folgenden Grenzwerte überschreiten:

- Theoretische Tankzellzahl im Jahresmittel >150'000 Zellen/ml,
- Prozentsatz Tiere mit Zellzahlen >150'000 Zellen/ml, und
- > 7% Abgänge wegen Eutergesundheitsproblemen (in Bezug auf alle Milchkühe in der Herde).

Die Keimidentifikation ist bei einem Herdenproblem auch eine wichtige Grundlage für die Wahl von Kontrollmassnahmen.

## Probenentnahme

Die Milchprobenentnahme für eine bakteriologische Untersuchung mittels Kultur hat aseptisch zu erfolgen. Dies beinhaltet das Reinigen und Desinfizieren der betreffenden Zitze, das Tragen von Einweghandschuhen und die möglichst kontaminationsarme Entnahme durch Handmelken (Lehrvideo: [https://www.youtube.com/watch?v=\\_Z2pI9E2HAY](https://www.youtube.com/watch?v=_Z2pI9E2HAY)). Erfolgt die Probenentnahme für eine PCR Untersuchung kann eine saubere Probenentnahme, d.h. von der gründlich gereinigten Zitze toleriert werden.

## Probenmanagement

Nach der Entnahme muss die Probe eindeutig gekennzeichnet werden (Tier-ID, Besitzer, Entnahmedatum, betroffenes Viertel) und bei 5°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert werden. Wird die Probe nicht gleichentags weiterverarbeitet, empfiehlt es sich, diese einzufrieren.

# 2.7. Auswahl der Untersuchungseinrichtung und der Untersuchungsmethode

## Eigenes Praxislabor

Da im praxis-eigenen Labor meist keine in bakteriologischen Untersuchungsmethoden geschultes Personal und nur beschränkte Analysemethoden zur Verfügung stehen, empfiehlt sich die Nutzung ausschliesslich für akute klinische Mastitiden, wo für den Therapieerfolg möglichst schnell ein Ergebnis zur Unterscheidung gram – / gram+ vorliegen muss. Eine Evaluation der momentanen Testkits, die auf verschiedenen Selektivnährmedien beruhen, ist in Arbeit.

## Kommerzielles Labor mit Akkreditierung

Proben von chronischen und/oder subklinischen Mastitiden, Herdenabklärungen und Antibiogramme sollten in jedem Fall zur Analyse in ein akkreditiertes Labor geschickt werden.

## Methoden: Kultur

Die Kulturmethode ist generell als Standardmethode zur Abklärung von Mastitis zu empfehlen, da mit Ausnahme von Mykoplasmen alle wichtigen Mastitiseime inklusive seltener Erreger auf Blutagar wachsen.

Gleichzeitig kann ab Reinkultur auch gleich anschliessend ein Antibiogramm vorgenommen werden. Bei kontaminierten Proben, d.h. bei mehr als 3 Keimen in derselben Quantität wird das Resultat als „Mischflora“ ausgegeben. Ein solches Ergebnis ist nicht interpretierbar und die Probenentnahme muss wiederholt werden. Eine Erstellung eines Antibiogrammes aus einer Mischflora ist nicht statthaft.

Im Falle einer *S. aureus* Infektion ist eine einzige Kulturuntersuchung oft nicht aussagekräftig, weil die Sensitivität in diesem Fall ungenügend ist. Um eine *S. aureus* Infektion sicher zu diagnostizieren müssen 3 Proben im Abstand von 10-14 Tagen mit Kultur untersucht werden.

## Methoden: PCR

Die PCR Methode ist sehr sensitiv und spezifisch für die Mastitisdiagnostik. Verschiedene kommerzielle Labors bieten die PCR für einzelne Keime oder als multiplex PCR für alle wichtigen Mastitiserreger an. Auch für die Genotypisierung von *S. aureus* steht eine kommerzielle PCR zur Verfügung, die auch auf Tankmilchebene anwendbar ist.

Die PCR empfiehlt sich als Methode der Wahl im Rahmen einer *S. aureus* Sanierung oder im Falle eines Verdachts auf eine *Mycoplasma bovis* Infektion. Mit der PCR ist auch die Untersuchung von Poolproben möglich.

**Tab. 1** Notwendiger Stichprobenumfang zum Nachweis einer Infektion bei mindestens einem Tier einer Gruppe (modifiziert nach Canon und Roe 1982)

Gruppengrösse	Anteil erkrankter Tiere in der Gruppe					
	5%		10%		20%	
	Konfidenzlevel					
	90%	95%	90%	95%	90%	95%
	Anzahl notwendiger Proben (n)					
100	36	44	20	25	10	13
200	40	50	21	26	10	13
300	42	53	21	27	10	13
750	44	57	22	28	10	13

**Tab. 2** Notwendiger Stichprobenumfang zum Nachweis der Prävalenz eines Erregers in einer Tiergruppe (modifiziert nach Canon und Roe 1982 und Pointon et al. 1990)

Gruppengröße	Erwartete Prävalenz	Genauigkeit (90% Konfidenzlevel)			Genauigkeit (95% Konfidenzlevel)		
		5%	10%	20%	5%	10%	20%
<b>200</b>	<b>10%</b>	66	22	6	82	30	9
<b>200</b>	<b>20%</b>	93	36	11	111	47	15
<b>200</b>	<b>50%</b>	115	51	17	132	65	22
<b>500</b>	<b>10%</b>	82	24	6	109	35	9
<b>500</b>	<b>20%</b>	129	43	11	165	55	15
<b>500</b>	<b>50%</b>	176	60	17	217	81	24

### 3. Beteiligte Experten bei der Erarbeitung

Wir danken allen beteiligten Experten für die Erarbeitung, Überprüfung und Korrektur des Impfleitfadens Rinder, insbesondere (in alphabetischer Reihenfolge)

- Patrizia Andina-Pfister (Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte)
- Michèle Bodmer (Wiederkäuerklinik Vetsuisse Bern, Schweizerische Vereinigung für Wiederkäuergesundheits)
- Maren Feldmann (Rindergesundheit Schweiz, Vetsuisse Zürich)
- Felix Goldinger (Nutztiergesundheits Schweiz)
- Martin Kaske (Schweizer Kälbergesundheitsdienst, Vetsuisse Zürich)
- Andreas Raemy (Schweizerische Vereinigung für Wiederkäuergesundheits)
- Hans-Joachim Schuberth (Institut für Immunologie, Tierärztliche Hochschule Hannover)
- Arthur Summerfield (Institut für Viruskrankheiten und Immunologie, BLV)

Rückmeldungen zum Impfleitfaden an: [therapieleitfaden@blv.admin.ch](mailto:therapieleitfaden@blv.admin.ch)