

Stellungnahme zur aktuellen BTV-Situation



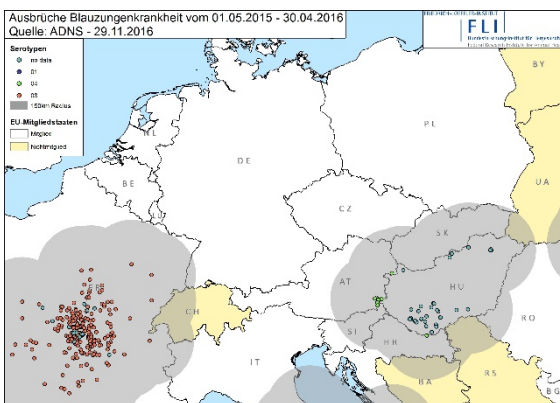
I. Stellungnahme

Die Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet) weist auf die anhaltende Notwendigkeit hin, Rinder und kleine Wiederkäuer durch eine Impfung gegen das Blauzungenvirus vor der Erkrankung zu schützen.

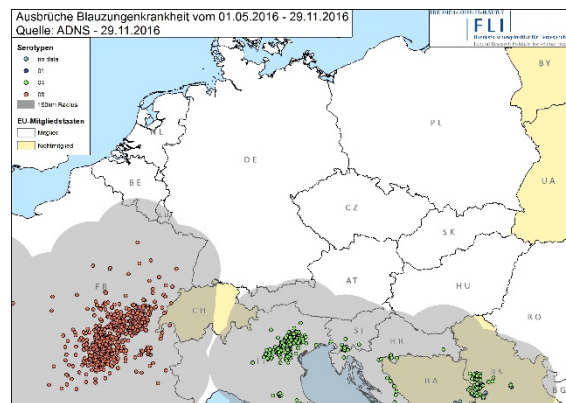
Aktuelle Situation

In der Impfempfehlung-BTV vom 2.2.2016 empfahl die StIKo Vet die Impfung empfänglicher Wiederkäuer gegen das Blauzungenvirus (Bluetongue Virus; BTV). Der Empfehlung lag die qualitative Risikoeinschätzung des FLI vom November 2015 zugrunde, der zufolge ein Eintrag des Virus auf das Bundesgebiet als wahrscheinlich eingeschätzt wurde [1]. Betrachtet wurden dabei zwei unterschiedliche Seuchengeschehen: Eines, basierend auf dem BTV Serotyp 8, breitet sich von Südwesten aus Frankreich kommend aus. In Frankreich hat sich BTV Serotyp 8 kontinuierlich ausgebreitet, einige Ausbrüche liegen deutlich weniger als 150 km von der deutschen Grenze entfernt. Anders als befürchtet, sind bisher jedoch noch keine Ausbrüche in Deutschland festgestellt worden. Ein zweites Seuchengeschehen basiert auf BTV Serotyp 4, der sich seit 2014 von Griechenland über den Balkan bis Österreich und Italien ausgebreitet hat. Dabei war die Ausbreitungsgeschwindigkeit 2015 deutlich geringer als 2014. Seit Mai 2016 wurden zwar in Österreich keine weiteren Ausbrüche festgestellt, aber im Norden Italiens treten seit August 2016 vermehrt Fälle auf, die inzwischen ebenfalls weniger als 150 km von der deutschen Grenze entfernt sind (siehe Karte).

2015-Mai 2016



seit Mai 2016



Virulenz der aktuellen BTV-Stämme

Nach wie vor ist nicht klar, welches Krankheitspotential die aktuell kursierenden BTV-Isolate haben: Die Letalität der BTV-4 Infektion betrug bei Schafen und Ziegen in Griechenland und den angrenzenden Balkanländern im Jahr 2014 ca. 30 % bei einer Morbidität von ca. 10%. Bei Rindern lag die Letalität bei ca. 10 % bei einer Morbidität von ca. 3 % [2]. Aus Ungarn wurde für das Jahr 2015 in erster Linie von subklinischen Fällen berichtet [3].

Obwohl der BTV-8 Stamm, der in Frankreich zirkuliert, eng mit den Stämmen verwandt ist, die für die BTV-Epidemie in den Jahren 2006-2009 ursächlich waren [4, 5], gibt es bislang keine Veröffentlichungen zur Virulenz des Virus. Auf der Internetseite der französischen Tiergesundheitsplattform ESA wird von zahlreichen klinischen Verdachtsfällen berichtet, im Vordergrund stehen aber offenbar labor diagnostisch identifizierte, subklinische Fälle [6].

Während sich die direkten Schäden im Falle eines Viruseintrages in die Wiederkäuerpopulation zumindest für Rinder möglicherweise in Grenzen halten, werden sich durch Handelsrestriktionen wirtschaftliche Folgen ergeben, sobald die entsprechenden Restriktionszonen eingerichtet sind. Nur Tiere, die gemäß Anhang III der VERORDNUNG (EG) Nr. 1266/2007 mindestens 60 Tage vor dem Verbringen mit einem inaktivierten Blauzungenimpfstoff, der vor dem in der Region zirkulierenden Serotyp schützt, geimpft wurden, dürfen aus den Restriktionszonen frei verbracht und gehandelt werden.

Impfmaßnahmen gegen BTV

Entsprechend der Erfahrung der BTV-Impfkampagne aus den Jahren 2006-2009 bedarf es einer Impfabdeckung der empfänglichen Wiederkäuerpopulation von über 80%, um die Ausbreitung des Virus grundsätzlich zu verhindern [7]. Durch die flächendeckende Impfung ist es in Deutschland seinerzeit gelungen, die Epidemie erfolgreich zu tilgen [8]. Im Gegensatz zu den europaweiten Anstrengungen der vorherigen BTV-Epidemie wird weder in Frankreich noch in Ungarn bzw. Österreich flächendeckend gegen BTV geimpft. Stattdessen gibt es die Möglichkeit, freiwillig zu impfen [9]. Obwohl dadurch möglicherweise die Ausbreitung etwas verlangsamt wurde, ist mittlerweile erkennbar, dass diese Strategie nicht geeignet ist, die Erkrankung zurückzudrängen.

In Deutschland besteht seit der Novellierung der EG- Blauzungenbekämpfung-Durchführungsverordnung vom 3.5.2016 die Möglichkeit, dass die zuständige Behörde unter Berücksichtigung der Risikoeinschätzung des FLI eine Impfung gegen BTV genehmigen kann [10]. Damit ist die Impfung grundsätzlich möglich. Der Empfehlung der StIKo Vet vom Februar 2016 zu einer flächendeckenden, verpflichtenden BTV-Impfung wurde nicht gefolgt. Der freiwilligen Impfung durch den Tierhalter kommt damit eine umso wichtigere Rolle zu. Um die Tierhalter zur freiwilligen Impfung zu motivieren, hat Baden-Württemberg ein freiwilliges Impfprogramm aufgelegt: Nach Vorbestellung durch den Tierhalter und Anmeldung beim Tierarzt wurden die Kosten für den Impfstoff und die Impfung zum Großteil vom Bundesland übernommen. Zudem wurden die Impfstoffe, die Anfang des Jahres noch nicht verfügbar waren, über die Landesuntersuchungsämter an die Tierärzte verteilt. Dabei wurde die besonders gefährdete Eintragsregion in der badischen Rheinebene prioritär mit Impfstoffen versorgt [11]. Auf diese Weise ist es gelungen immerhin ca. ein Viertel des Rinderbestandes in Baden-Württemberg gegen BTV-8 zu schützen [12]. In anderen Bundesländern wurden keine derartigen Anstrengungen unternommen. Entsprechend werden in keinem Bundesland außer Baden-Württemberg nennenswerte Impfabdeckungen erreicht (Datenbank Recherche J. Gethmann vom 23.8.2016; [13, 14]).

Die Ausbreitung auf das Bundesgebiet und die Endemisierung der Tierseuche wird damit mittelfristig immer wahrscheinlicher. Um diesem Szenario vorzubeugen, hält die StIKo Vet an ihrer Empfehlung vom Februar 2016 zu einer flächendeckenden verpflichtenden Impfung fest. Sollte sich weiterhin keine verpflichtende flächendeckende Impfung durchsetzen lassen, empfiehlt die StIKo Vet aus den folgenden Gründen eine Impfung auf freiwilliger Basis:

1. **Schutz vor der klinischen Erkrankung.** Die Blauzungenkrankheit lässt sich durch die aktive Serotypspezifische Immunisierung empfänglicher Wiederkäuer mit hoher Sicherheit verhindern. Insbesondere den Tierhaltern hochgradig empfänglicher Spezies, d. h. kleiner Wiederkäuer, ist die Impfung aus Gründen des Tierwohls dringend zu empfehlen.

2. **Vermeidung von Handelsrestriktionen.** Aufgrund des Verbringungsverbotes ungeimpfter nicht untersuchter Wiederkäuer ergibt sich für die Tierhalter innerhalb der Restriktionszonen, die Wiederkäuer verbringen wollen, die Notwendigkeit zu impfen oder die Tiere vor dem Verbringen untersuchen zu lassen [VERORDNUNG (EG) Nr. 1266/2007]. Auf eine sorgfältige, tierbezogene Dokumentation der Impfung in HI-Tier ist zu achten.

Die Vorgehensweise in Baden-Württemberg zeigt, wie durch eine öffentliche Unterstützung der freiwilligen Impfung eine relativ hohe Impfabdeckung erzielt werden kann. Bundesländer mit einem hohen Ersteintragsrisiko sollten daher dringend die Möglichkeit prüfen, die freiwillige Impfung logistisch oder finanziell zu fördern.

II. Angaben zu den in Deutschland zugelassenen BTV-Impfstoffen

Die in Deutschland gegenwärtig zugelassenen Impfstoffe gegen BTV sind in der Tabelle 1 aufgelistet. Alle Impfstoffe enthalten inaktiviertes Antigen, das auf BHK-21 Zellen propagiert und mit binärem Ethylenimin (BEI) inaktiviert wurde. Die Reihe der BTVPUR AISap-Impfstoffe wird zusätzlich mit Formaldehyd behandelt, um die Virionen zu stabilisieren. Alle Impfstoffe sind mit Aluminiumhydroxid Al(OH)₃ und Saponin adjuvantiert (Tabelle 2). Angaben zu den Immunisierungsschemata und den Indikationen sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengefasst. Die angegebenen Informationen sind den von der EMA oder der PharmNet-Datenbank veröffentlichten Public Assessment Reports und den dort veröffentlichten Packungsbeilagen, bzw. der von MSD Intervet veröffentlichten Gebrauchsinformation für Bluevac-4 entnommen.

Während zu Beginn des Jahres keine Impfstoffe frei verfügbar waren, sind die in Tabelle 1 nicht unterlegten Impfstoffe frei bei den pharmazeutischen Herstellern beziehbar. Die grau unterlegten Impfstoffe sind zwar in Deutschland zugelassen, sind aber laut Herstellerangaben derzeit nicht auf dem Markt erhältlich. Auf die Darstellung dieser Impfstoffe wird in den Tabellen 2-4 verzichtet.

(Stand der Recherche 13.12.2016).

Tabelle 1 In Deutschland zugelassene BTV-Impfstoffe (Bezeichnung, Serotypen, Tierarten)

| Handelsname | Zulassungsinhaber | Tierarten | Impfantigen | leb./inakt. | Hyperlink |
|-----------------------------|-------------------|---------------|-----------------|-------------|------------------------------------|
| Bluevac-4 ¹⁾ | CZV | Rind Schaf | BTV-4 | Inakt. | MSD Intervet |
| Bluevac BTV 8 ¹⁾ | CZV | Rind Schaf | BTV-8 | Inakt. | EPAR: Bluevac BTV8 |
| Bovilis BTV 8 | Intervet | Rind Schaf | BTV 8 | Inakt. | EPAR: Bovilis BTV8 |
| BTVPUR ²⁾ | Merial | Rind Schaf | BTV-1, 4 oder 8 | Inakt. | EPAR: BTVPUR |

| | | | | | |
|--------------------|-------------------|-----------------------|-------------|--------|---|
| BTVPUR AISap 1 | Merial | Rind Schaf | BTV-1 | Inakt. | EPAR: BTVPUR AISap 1 |
| BTVPUR AISap 8 | Merial | Rind Schaf | BTV-8 | Inakt. | EPAR: BTVPUR AISap 8 |
| BTVPUR AISap 2+4 | Merial | <i>nur für Schafe</i> | BTV-2 u. -4 | Inakt. | EPAR: BTVPUR AISap 2+4 |
| Syvazul 1 | Laboratorios Syva | Rind Schaf | BTV-1 | Inakt. | PharmNet |
| Zulvac 1 Bovis | Zoetis | <i>nur für Rinder</i> | BTV-1 | Inakt. | EPAR: Zulvac 8 Bovis |
| Zulvac 1 + 8 Bovis | Zoetis | <i>nur für Rinder</i> | BTV-1 u. -8 | Inakt. | EPAR: Zulvac 1+8 Bovis |
| Zulvac 8 Bovis | Zoetis | <i>nur für Rinder</i> | BTV-8 | Inakt. | EPAR: Zulvac 8 Bovis |
| Zulvac 1 Ovis | Zoetis | <i>nur für Schafe</i> | BTV-1 | Inakt. | EPAR: Zulvac 1 Ovis |
| Zulvac 1 + 8 Ovis | Zoetis | <i>nur für Schafe</i> | BTV-1 u. -8 | Inakt. | EPAR: Zulvac 1 + 8 Ovis |
| Zulvac 8 Ovis | Zoetis | <i>nur für Schafe</i> | BTV-8 | Inakt. | EPAR: Zulvac 8 Ovis |

Die schraffiert unterlegten Impfstoffe sind derzeit nicht verfügbar.

- 1) In Deutschland hat MSD Intervet den Vertrieb der CZV Impfstoffe übernommen.
- 2) Bei BTVPUR handelt es sich um eine Genehmigung auf Basis eines Multistrain Dossiers, d.h. der Impfstoff ist in unterschiedlichen Kombinationen der Serotypen 1, 4 und 8 (mono- oder bivalent) zur Vermarktung zugelassen. Monovalent kann der Impfstoff bei Schafen einmalig verabreicht werden, bei Rindern und in der bivalenten Formulierung besteht die Grundimmunisierung aus zwei Applikationen. Derzeit ist der Impfstoff nur in der monovalenten BTV-4 Formulierung verfügbar.

Tabelle 2 Zusammensetzung der in Deutschland zugelassenen/ genehmigten und derzeit verfügbaren BTV-Impfstoffe

| Handelsname | Impfantigen | Zelllinie | Inaktivierung | Thiomersal | Adjuvans |
|---------------------------------|---|-----------|---------------|------------|---|
| Bluevac 4 | BTV-4/SPA-1/2004 | k.A. | k.A. | 0.2 mg | Al(OH) ₃ 4.15 mg QuilA 0.1 mg |
| Bluevac BTV 8 | BTV8/2006/ BE | BHK-21 | BEI | 0.1 mg | Al(OH) ₃ 6 mg QuilA 0.05 mg |
| BTVPUR | BTV8/ 2006/FR BTV1/ 2007/FR BTV4/ Corsica field isolate | BHK-21 | BEI | - | Al(OH) ₃ 2.7 mg Saponin 30 hämolytische Einheiten |
| Zulvac 8 Bovis Zulvac 8 Ovis | BTV8/2006/BE | BHK-21 | BEI | 0.2 mg | Al(OH) ₃ 4 mg Saponin 0.4 mg |

Tabelle 3 Immunisierungsschemata der in Deutschland zugelassenen/genehmigten und derzeit verfügbaren BTV-Impfstoffe

| Handelsname | Dosis | frühester Impfzeitpunkt | Grundimmunisierung | Wiederholung | Bemerkungen |
|---------------------------------|---|---|---|--------------------------------------|--|
| Bluevac-4 | s.c., 2 mL Schaf 2 mL Rind | Schaf ab 2 Mo Rind ab 3 Mo | Schaf: zweimalig im Abstand von 3 Wo Rind: zweimalig im Abstand von 4 Wo | jährlich | Ool: 21 Tage nach der 2. Immunisierung (Schaf) für Rinder noch nicht untersucht; Dol: 1 Jahr (Schaf), bzw. 6 Mo (Rind) |
| Bluevac BTV 8 | s.c., 2 mL Schaf 4 mL Rind | <i>ab 2,5 Mo</i> | zweimalig im Abstand von 3 Wo | jährlich | Ool: 20 (Schaf) bzw. 31 Tage (Rind) nach der 2. Immunisierung; Dol: 1 Jahr nach der 2. Immunisierung |
| BTVPUR | 1 mL, s.c. | <i>ab 1 Mo; bei mat Akö 2,5 Mo</i> | zweimalig im Abstand von 3-4 Wo Schaf: monovalent nur einmal (s.o.) | jährlich | Ool: 21 Tage nach der Grundimmunisierung, Dol: 1 Jahr |
| Zulvac 8 Bovis Zulvac 8 Ovis | 2 mL Rind , i.m. 2 mL Schaf , s.c. | ab 3 Mo (Rind), ab 1,5 Mo (Schaf) | Rind: zweimalig im Abstand von 3 Wo Schaf: zweimalig im Abstand von 3 Wo | nach Maßgabe der anordnenden Behörde | Ool: 25 Tage nach der Grundimmunisierung; Dol: mind 1 Jahr |

Ool = onset of immunity; Dol = duration of immunity

Tabelle 4 Indikationen für die in Deutschland zugelassenen/genehmigten und derzeit verfügbaren BTV-Impfstoffe

| Handelsname | Indikation |
|---------------|---|
| Bluevac-4 | <p>Schafe Zur aktiven Immunisierung von Schafen zur Reduktion der Virämie* und der klinischen Symptome, die durch den Serotyp 4 des Virus der Blauzungenerkrankung hervorgerufen werden.</p> <p>Rinder Zur aktiven Immunisierung von Rindern zur Reduktion der Virämie*, die durch den Serotyp 4 des Virus der Blauzungenerkrankung hervorgerufen wird.</p> <p>*(Schwellenwert-Zyklus) Ct-Wert ≥ 36, der durch eine validierte RT-PCR-Methode ermittelt wurde und anzeigt, dass kein Virusgenom vorhanden ist</p> |
| Bluevac BTV 8 | <p>Schafe Zur aktiven Immunisierung von Schafen ab einem Alter von 2,5 Monaten zur Verhinderung einer Virämie* und zur Verringerung klinischer Symptome, die durch das Virus der Blauzungenerkrankung des Serotyps 8 verursacht werden.</p> |

| | |
|----------------|---|
| | <p>Rinder Zur aktiven Immunisierung von Rindern ab einem Alter von 2,5 Monaten zur Verhinderung einer Virämie*, die durch das Virus der Blauzungenerkrankung des Serotyps 8 verursacht wird.</p> <p>*(Schwellenwert-Zyklus) Ct-Wert ≥ 36, der durch eine validierte RT-PCR-Methode ermittelt wurde und anzeigt, dass kein Virusgenom vorhanden ist.</p> |
| BTVPUR | <p>Zur aktiven Immunisierung von Schafen und Rindern zur Verhinderung einer Virämie* und zur Verringerung klinischer Symptome, die durch das Virus der Blauzungenerkrankung der Serotypen 1, 4 und/oder 8 verursacht werden (Kombination höchstens zweier Serotypen). * (unterhalb der Nachweisgrenze der validierten RT-PCR Methode von 3,68 log₁₀ RNA-Kopien/ml, die anzeigt, dass keine infektiöse Virusübertragung stattfindet)</p> |
| Zulvac 8 Bovis | <p>Zur aktiven Immunisierung von Rindern ab einem Alter von 3 Monaten zur Verhinderung* der Virämie des Virus der Blauzungenerkrankung des Serotyps 8. *(Schwellenwert-Zyklus) Ct-Wert > 36, der durch eine validierte RT-PCR-Methode ermittelt wurde und anzeigt, dass kein Virusgenom vorhanden ist.</p> <p>Beginn der Immunität: 25 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis. Die Dauer der Immunität beträgt mindestens ein Jahr nach Abschluss des ersten Impfzyklus.</p> |
| Zulvac 8 Ovis | <p>Zur aktiven Immunisierung von Schafen ab einem Alter von 1,5 Monaten zur Verhinderung* der Virämie des Virus der Blauzungenerkrankung des Serotyps 8. *(Schwellenwert-Zyklus) Ct-Wert > 36, der durch eine validierte RT-PCR-Methode ermittelt wurde und anzeigt, dass kein Virusgenom vorhanden ist.</p> <p>Beginn der Immunität: 25 Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis. Die Dauer der Immunität beträgt mindestens 1 Jahr nach Abschluss des ersten Impfzyklus.</p> |

III. Quellenangaben

1. Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Qualitative Risikobeurteilung zur Einschleppung der Blauzungenkrankheit, Serotyp 4/8. 1.12.2015. www.fli.de
2. Vasileiou, N. G. C., Fthenakis, G. C., Amiridis, G. S., Athanasiou, L. V., Birtsas, P., Chatzopoulos, D. C., Chouzouris, T. M., Giannakopoulos, A., Ioannidi, K. S., Kalonaki, S. N., Katsafadou, A. I., Kyriakis, C. S., Mavrogianni, V. S., Papadopoulos, E., Spyrou, V., Valiakos, G., Venianaki, A. P. and Billinis, C., Experiences from the 2014 outbreak of bluetongue in Greece. *Small Ruminant Research* (2016). 142: 61-68.
3. PAFF Committee, Mission of the Community Veterinary Emergency Team in Hungary in relation to bluetongue situation. 17.12.2015. <http://ec.europa.eu/>
4. Sailleau, C., Breard, E., Viarouge, C., Vitour, D., Romey, A., Garnier, A., Fablet, A., Lowenski, S., Gorna, K., Caignard, G., Pagneux, C. and Zientara, S., Re-Emergence of Bluetongue Virus Serotype 8 in France, 2015. *Transbound Emerg Dis* (2015).
5. Conraths, F. J., Gethmann, J. M., Staubach, C., Mettenleiter, T. C., Beer, M. and Hoffmann, B., Epidemiology of bluetongue virus serotype 8, Germany. *Emerg Infect Dis* (2009). 15: 433-435.
6. Plateforme nationale de surveillance épidémiologique en santé animale, Bilan de la situation relative à la FCO sérotype 8 en France continentale, au 3 novembre 2016. 28.11.2016. <http://www.plateforme-esa.fr/>
7. Sumner, T., Burgin, L., Gloster, J. and Gubbins, S., Comparison of pre-emptive and reactive strategies to control an incursion of bluetongue virus serotype 1 to Great Britain by vaccination. *Epidemiol Infect* (2013). 141: 102-114.
8. Ganter, M., Bluetongue disease—Global overview and future risks. *Small Ruminant Research* (2014). 118: 79-85.
9. European Commission, Bluetongue Vaccination - Commission overview. 6.12.2016. <https://ec.europa.eu/>
10. Verordnung zur Durchführung gemeinschaftsrechtlicher und unionsrechtlicher Vorschriften über Maßnahmen zur Bekämpfung, Überwachung und Beobachtung der Blauzungenkrankheit (EG-Blauzungenbekämpfung- Durchführungsverordnung) vom 3.5.2016 (Bundesgesetzblatt: S. 1057)
11. Ministerium für Ländlichen Raum und Verbraucherschutz Baden-Württemberg, Impfung gegen Blauzungenkrankheit startet demnächst. 24/11/2016. <http://www.baden-wuerttemberg.de/>
12. STUA Aulendorf, Impfbaremeter BTv. 24/11/2016. <http://www.stua-aulendorf.de/>
13. Strobel, H., pers. Information, bpt Kongress, Hannover (2016).
14. Holsteg, M., pers. Information, bpt Kongress, Hannover (2016).

Die Stellungnahme wurde vom Arbeitskreis Wiederkäuer der StIKo Vet erarbeitet. Dem Arbeitskreis gehören an:

Prof. Dr. M. Ganter; TiHo Hannover

Prof. Dr. K. Müller; FU Berlin

Dr. K. Donat; TSK Thüringen

Dr. J. Böttcher; TGD Bayern

Dr. M. Holsteg; LWK NRW

Prof. Dr. P.-H. Clausen; FU Berlin

Dr. J. Gethmann; FLI

Dr. H. Strobel; prakt. Tierarzt

P. Münsterer; prakt. Tierarzt

Prof. Dr. U. Truyen; Universität Leipzig

Ständige Impfkommision Veterinärmedizin (StIKo Vet)
am Friedrich-Loeffler-Institut,
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

Südufer 10
D-17493 Greifswald - Insel Riems

StIKo Vet Geschäftsstelle
Leiter der Geschäftsstelle
Dr. Max Bastian
Telefon +49 (0) 38351 7-1026
Telefax +49 (0) 38351 7-1151

E-Mail: stikovet@fli.de