

¹Klinik für kleine Klauentiere, forensische Medizin und Ambulatorische Klinik, Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover

²Institut für Immunologie, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald – Insel Riems

Humorale und zelluläre Immunantwort nach Applikation eines *Coxiella burnetii* Phase I Impfstoffes bei Schafen

K. M. Schwecht¹, M. R. Knittler², S. Matthiesen², R. Jahnke², M. Ganter¹, B. U. Bauer¹

EINLEITUNG

Die Zoonose Q-Fieber, wird durch das gramnegative Bakterium *Coxiella* (*C.*) *burnetii* verursacht. Dieses Bakterium kommt in zwei verschiedenen Phasenvariationen (Phase I und Phase II) vor, die sich in der Ausprägung der LPS-Struktur unterscheiden. In Deutschland sind meist lammen- de Schafe für humane Kleinraumepidemien verantwortlich [1]. Infizierte Schafherden scheiden den Erreger besonders über Geburtmaterial während eines Abortes oder einer Normalgeburt aus. Durch die Inhalation von kontaminierten Stäuben und Aerosolen infizieren sich Menschen sehr schnell mit dem Erreger. Etwa 40% der Infizierten leiden an grippeähnlichen Symptomen (Fieber, Frontalkopfschmerz, Pneumonie). Ein kleinerer Anteil der Infizierten entwickelt chronische Q-Fieber Symptome wie Endokarditis oder ein Post-Q-Fieber-Müdigkeitssyndrom. Zur Vorbeugung einer Coxiellose bei Ziegen und Rindern wurde ein inaktivierter *C. burnetii* Phase-I-Impfstoff (Coxevac®, Ceva Sante Animale, Libourne, Frankreich) zugelassen. In der Praxis wird dieser Impfstoff häufig auch für Schafe speziesübergreifend angewendet (off-label use) [2]. Laut einer Produktbeschreibung aus dem Jahre 2008 ist eine Impfdosis von 1 ml Coxevac® bei Schafen ausreichend und wird sowohl national als auch in anderen europäischen Ländern in dieser Dosierung angewendet [3]. Obwohl der Impfstoff seit mehreren Jahren bei Schafen eingesetzt wird, liegen wenige Erkenntnisse über die immunologische Wirksamkeit vor. Deshalb wurde in

einer Studie unter kontrollierten Bedingungen die humorale und zelluläre Immunantwort sowie das Auftreten von Nebenwirkungen nach Applikation von 1 ml bzw. 2 ml Coxevac® s.c. bei Schafen untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Achtzehn weibliche Schafe (Rasse: Bentheimer Landschaf, einjährig) aus einem *C. burnetii* unverdächtigen Bestand wurden vor dem Versuchsbeginn serologisch negativ auf *C. burnetii* getestet und anschließend zufällig in drei Gruppen à sechs Tiere aufgeteilt. Gruppe Cox1 wurde mit 1 ml Coxevac® im Abstand von drei Wochen grundimmunisiert. Entsprechend wurde mit der Gruppe Cox2 (2 ml Coxevac®) und der Gruppe Cox 3 NaCl (2 ml 0.9% NaCl; Kontrollgruppe) verfahren. Es erfolgte eine weitere Impfung nach neun Monaten. Nach jeder Impfung wurden die Tiere streng überwacht und alle 12 Stunden die Körpertemperatur gemessen sowie alle 24 Stunden die Hautfaltendicke mittels Kutimeter über einen Zeitraum von sieben Tagen ermittelt. Danach wurde die Körpertemperatur täglich und die Hautfaltendicke in größeren Zeitabständen gemessen. Vor, während und dreimal im Abstand von jeweils drei Wochen nach der Grundimmunisierung wurden Blutproben von allen Tieren genommen. Eine weitere Beprobung fand nach sechs Monaten sowie unmittelbar vor der Wiederholungsimpfung und drei Wochen nach dieser statt. Eine letzte Blutprobe wurde ein Jahr nach Erstimpfung genommen. Zur Bestimmung der phasen-spezifischen IgG Antikörper wurden sowohl ELISAs (EUROIMMUN, Lübeck, Deutschland) sowie ein Immunfluoreszenztest (IFT) (VIRCELL; Granada, Spanien) eingesetzt. Die phasen-spezifischen IgM Titer wurden ebenfalls mittels IFT bestimmt. Zusätzlich wurde noch ein kommerzieller phasenübergreifender ELISA (IDEXX, Liebefeld-Bern, Schweiz; Phase I/II) verwendet. Die Aktivierung der phasen-spezifischen T-Zellaktivität wurde mit einem Interferon- γ -(IFN- γ) ELISA (ID.vet, Grabels, Frankreich) gemessen. Mit Hilfe eines Neutralisationsassay wurden die neutralisierenden Antikörper gegen *C. burnetii* in der Zellkultur ermittelt.

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Die Körpertemperatur und Hautfaltendicke unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden geimpften Gruppen. Die Körpertemperatur stieg nach 24 Stunden auf ein Maximum von 41,3°C an und normalisierte sich nach weiteren 24 Stunden wieder. Die Hautfaltendicke erreichte ein Maximum von etwa 11 mm an der Injektionsstelle 14 Tage nach der Impfung. Klinisch waren alle Tiere nach der Impfung unauffällig. Unabhängig von der Impfdosis reagierten die geimpften Schafe zuerst mit einer IgG Phase II Antwort obwohl ein Phase-I-Impfstoff angewendet wurde. Dies wurde bereits in anderen Studien nach einer Infektion oder Impfung beobachtet [3, 4]. *C. burnetii* Phase II ist eine verkürzte Form von Phase I und damit besteht die Möglichkeit, dass es nach Impfung zu einem Zerfall von Phase I zu Phase II Antigen kommt. Dementsprechend kommt es zuerst zu einer Phase-II-Antwort [5]. Drei Monate nach Erstimpfung überwiegen jedoch die IgG Phase I Antikörper. Die Boosterung nach Grundimmunisierung führte besonders zu einem starken Anstieg der IgG Phase I Antikörper-Aktivität. Erst nach der dritten Impfung stieg die T-Zell-Aktivität signifikant an. Die vorläufigen Ergebnisse lassen keinen Unterschied zwischen 1 ml und 2 ml Coxevac® Impfstoff sowohl bei der humoralen als auch bei der zellulären Immunantwort beim Schaf erkennen. Endgültige Ergebnisse werden im Vortrag präsentiert und diskutiert.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nach bisherigen Ergebnissen scheint eine Impfdosis von 1 ml Coxevac® bei Schafen ausreichend zu sein. Nach einer Grundimmunisierung ist eine dritte Impfung erforderlich, besonders um die zelluläre Immunantwort zu stimulieren. Ein Challenge-Versuch ist zukünftig notwendig um die protektive Wirkung von 1 ml Coxevac® beim Schaf zu überprüfen. Die geringere erforderliche Menge Impfstoff von 1 ml pro Tier verringert erheblich die Kosten und trägt zur größeren Akzeptanz des Impfstoffes bei.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BAUER BU, RUNGE M, CAMPE A, HENNING K, MERTENS-SCHOLZ K, BODEN K, ET AL. COXIELLA BURNETII: A review focusing on infections in German sheep and goat flocks. Berl Munch Tierarztl Wochenschr. 2020;133:184-200. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-19030>
2. STIKOVET. Stellungnahme zur Umwidmung von immunologischen Tierarzneimitteln. Greifswald - Insel Riems: Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet) am Friedrich-Loeffler-Institut; 2018.
3. BAUER BU, KNITTLER MR, PRÜFER TL, WOLF A, MATTHIEN S, RUNGE M, ET AL. Humoral immune response to Q fever vaccination of three sheep flocks naturally pre-infected with Coxiella burnetii. Vaccine. 2021;39:1499-507. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.062>
4. Roest H, Post J, VAN GELDEREN B, VAN ZIJDERVELD FG, REBEL JM. Q fever in pregnant goats: humoral and cellular immune responses. Vet Res. 2013;44:67. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-44-67>
5. SCHOFFELN T, HERREMANS T, SPRONG T, NABUURS-FRANSSSEN M, WEVER PC, JOOSTEN LAB, ET AL. Limited humoral and cellular responses to Q fever vaccination in older adults with risk factors for chronic Q fever. J Infect. 2013;67:565-73. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.08.008>

KORRESPONDENZADRESSE

Kay Schwecht
 Klinik für kleine Klautiere, forensische Medizin
 und Ambulatorische Klinik
 Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
 Bischofsholer Damm 15
 30173 Hannover
 E-Mail: Kay.Maximilian.Schwecht@tiho-hannover.de