



DOI 10.2376/1439-0299-2023-6

Abteilung für Öffentliches Veterinärwesen und Epidemiologie, Institut für Lebensmittelsicherheit, Lebensmitteltechnologie und öffentliches Gesundheitswesen in der Veterinärmedizin, Veterinärmedizinische Universität Wien¹; Abteilung Biologische Sicherheit, Fachgruppe Epidemiologie, Zoonosen und Antibiotikaresistenz, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin²
Peer-reviewed | Eingegangen: 12.05.2023 | Angenommen: 03.07.2023 | Veröffentlicht: 29.08.2023

Notimpfung als zusätzliche Maßnahme zur Bekämpfung eines potenziellen Ausbruchs der Maul- und Klauenseuche in den Ländern der Europäischen Union

Lisa Hoffmann¹, Annemarie Käsbohrer^{1,2}, Tatiana Marschik¹

Korrespondenzadresse: tatiana.marschik@vetmeduni.ac.at

Zusammenfassung Die Maul- und Klauenseuche (MKS) ist eine jener globalen Tierseuchen, die im Laufe des vergangenen Jahrhunderts die meisten Länder der Welt trafen. Dank konsequenter Bekämpfungsprogramme und Handelsvorschriften trat sie in der Europäischen Union (EU) seit mehreren Jahren nicht mehr auf. Sowohl die vergangenen MKS-Ausbrüche als auch die aktuellen weltweiten Epidemien zeigen jedoch, dass eine Einschleppung der Seuche jederzeit möglich ist und eine erfolgreiche MKS-Bekämpfung nach wie vor eine Herausforderung darstellt. Dabei ist eine gezielte Krisenplanung von großer Bedeutung. Die Notfallplanung stellt einen wichtigen Bestandteil des in der EU neuerlich implementierten Tiergesundheitsrechts dar und die Notimpfung als zusätzliche Maßnahme erhält in der Kontrolle von MKS-Ausbrüchen in der aktuellen Gesetzgebung zunehmend Aufmerksamkeit. Es wird allgemein anerkannt, dass die Anwendung einer Notimpfung in bestimmten epidemiologischen Situationen positive Auswirkungen auf die Seuchenausbreitung haben kann. Aufgrund einer Anzahl an vorwiegend ökonomischen Nachteilen, die mit dieser Strategie assoziiert sind, darf sie jedoch nur durchgeführt werden, wenn bestimmte Voraussetzungen erfüllt sind. Die Implementierung der Notimpfpolitik bei MKS-Ausbrüchen erfordert eine umfassende Planung und Koordination aller logistischen und ressourcenbezogenen Aspekte, einschließlich Auswahl und Beschaffung eines geeigneten Impfstoffs. Dabei empfiehlt die EU-Legislative in MKS-Ausbrüchen den Einsatz von inaktivierten MKS-Impfstoffen, die derzeit zu den meist erforschten Impfstoffen im Veterinärbereich zählen und seitens der EU hohe Anforderungen an Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit erfüllen müssen.

Schlüsselwörter EU-Impfpolitik, Krisenplanung, MKS-Impfstoffe, Seuchebekämpfung

Emergency vaccination as an additional measure to control a potential outbreak of foot-and-mouth disease in European Union

Summary Foot-and-mouth disease (FMD) is one of the global animal diseases that over the past century have affected most countries worldwide. Due to consistent control programs and trade regulations, it has not occurred in the European Union (EU) for several years. However, past FMD outbreaks and recent global epidemics have shown that the introduction of the disease is possible at any time and successful control remains exceptionally challenging. In the recently implemented Animal Health Law, contingency planning has been recognized as an essential aspect of FMD control, and emergency vaccination as an additional measure has become a substantial part of the current legislation. It is generally accepted that in certain epidemiological situations, emergency vaccination can have a positive impact on the spread of the disease, however due to a number of negative, mainly economic implications, it is only allowed to be implemented if certain conditions are met. The implementation of emergency vaccination in FMD outbreaks requires comprehensive planning and coordination of all logistical and resource-related aspects, including selection and vaccine procurement. The EU-legislation recommends the use of inactivated FMD vaccines, which are currently the most studied vaccines in the veterinary field and are subject to the high quality, efficiency and safety standards required by the EU.

Keywords EU vaccination policy, contingency planning, FMD vaccines, animal disease control policy

Einleitung

Die Maul- und Klauenseuche (MKS), eine hochkontagöse, viral bedingte Erkrankung der Paarhufer, deren Ausbreitung zu schwerwiegenden wirtschaftlichen und sozialen Folgen führen kann, zählt zu den meistgefürchteten Tierseuchen weltweit (Gibbens et al. 2001, Davies 2002, Griffin und O'Reilly 2003, Anderson 2008). Sowohl die vergangenen großen MKS-Ausbrüche in Europa, als auch die aktuellen weltweiten Epidemien zeigen, dass die erfolgreiche Bekämpfung von MKS nach wie vor eine große Herausforderung darstellt (van Goethem 2003, Sutawi et al. 2023). Der Erreger der Erkrankung, welcher erstmalig gegen Ende des 19. Jahrhunderts identifiziert wurde (Schmiedebach 1999), das MKS-Virus (MKS-V), ist ein Aphthovirus innerhalb der Familie Picornaviridae und zeichnet sich durch eine sehr hohe Morbidität aus (Plettenberg 2010). Neben den einheimischen Nutztieren zählen auch rund 70 wild lebende Klauentierarten zu den empfänglichen Arten. Je nach Tierart kann es zu unterschiedlicher Form und Ausprägung der Symptomatik kommen, jedoch zählen zu den allgemeinen MKS-Anzeichen neben der Bildung von vesikulären Geschwüren im Maulbereich, an den Klauen und am Euter auch ein vermehrter Speichelfluss und hohes Fieber (Plettenberg 2010, Belsham 2020).

Sowohl die Länder der Europäischen Union (EU), als auch Nordamerika, Australien und Teile von Südamerika und Asien gelten als frei von MKS, jedoch ist die Erkrankung in vielen afrikanischen und asiatischen Ländern, sowie im Nahen Osten endemisch (ADIS 2022). Aufgrund des globalen Vorkommens und der geographischen Nähe Europas zu betroffenen Ländern, sind die EU-Mitgliedsstaaten ständig dem Risiko eines Eintrags einer Infektion ausgesetzt. Aber nicht nur die geographischen Gegebenheiten, sondern auch der intensive Handel mit Tieren und tierischen Produkten, bergen dauerhaft das Risiko eines MKS-Ausbruchs in einem der 27 Mitgliedsländer.

In der EU basiert die MKS-Bekämpfungspolitik hauptsächlich auf der Keulung infizierter Tiere, sowie auf der Beschränkung der Verbringung von Tieren und Erzeugnisse tierischer Herkunft (Europäische Union 2020 [VO (EU) 2020/687]), die mit weitläufigen Handelseinschränkungen einhergehen. Bedingt durch die Bekämpfungsmaßnahmen bringt das MKS-Auftreten nicht selten massive wirtschaftliche und soziale Folgen mit sich (Davies 2002, Haydon et al. 2004). Vergangene MKS-Ausbrüche, als auch durchgeführte Simulationsstudien haben gezeigt, dass die Notimpfung, die laut der EU-Legislativ als zusätzliche Bekämpfungsmaßnahme zugelassen ist, das Ausmaß einer MKS-Epidemie maßgeblich reduzieren kann (Bouma et al. 2003, Marschik et al. 2020, Capon et al. 2021). Eine effektive Implementierung der Notimpfpolitik muss allerdings auf die spezifischen Gegebenheiten des jeweiligen Infektionsgeschehens und die Bereitschaft des Landes für die Schaffung der Rahmenbedingungen angepasst werden (Bouma et al. 2003).

In der EU wurde die Notimpfung zuletzt während des beispiellosen Ausbruchs im Jahr 2001 angewendet (Bouma et al. 2003). Die Epidemie, die sich über kontaminierte, aus Asien importierte und in England an Schweine verfütterte Lebensmittel ausbreitete, erreichte neben Großbritannien innerhalb kurzer Zeit

Irland, Frankreich und die Niederlande (Valarcher et al. 2008). Die Niederlande, die außerhalb von Großbritannien am stärksten betroffen war, entschied sich als einziges der vier infizierten Länder für die Implementierung einer Notimpfung. Das MKS-Geschehen auf 25 Betrieben hat dazu geführt, dass empfängliche Tiere auf rund 1.900 niederländischen Betrieben in betroffenen Gebieten notgeimpft und mit freierwerdenden Entsorgungskapazitäten anschließend gekeult wurden. Somit konnten die Infektionsfälle innerhalb von einem Monat unter Kontrolle gebracht werden (Bouma et al. 2003). Großbritannien, das von dem MKS-Geschehen massiv betroffen war, setzte unter anderem aufgrund von mangelnder Krisenplanung und damit einhergehender fehlender Notimpfplanung auf eine massenhafte Keulung der empfänglichen, allerdings großteils gesunden Tiere (Europäisches Parlament 2002). Insgesamt wurden in dem zehn Monate dauernden Ausbruch 6,5 Millionen Tiere gekeult, was ein Überdenken der MKS-Bekämpfungsstrategien initiiert hat (Europäisches Parlament 2002).

Bis in die 1960-er Jahre, als die prophylaktische Impfung eingeführt wurde, litt Europa unter periodischen Zyklen von ausgedehnten MKS-Epidemien (Sutmoller et al. 2003). Ab den 1980-er Jahren kam es mit wenigen Ausnahmen nur mehr zu kleineren aber nicht seltenen Ausbrüchen (Abb. 1). Als wichtigste Eintragsquellen galten importierte Waren, illegaler Transport und Laborlecks im Zuge der Impfstoffentwicklung (Valarcher et al. 2008). Aufgrund der strengen Handelsvorschriften und Außengrenzkontrollen, sowie der hohen Sicherheitsstandards der experimentellen Labore, konnte die Anzahl der MKS-Ausbrüche in den ersten zwei Dekaden des 21. Jahrhunderts EU-weit maßgeblich reduziert werden. Der letzte MKS-Ausbruch in der EU fand 2011 in Bulgarien statt (Europäische Kommission 2022) und verursachte Keulungen von ca. 530 Nutztieren (Boshnakova 2011). Aufgrund der relativ geringen Dimension dieses Ausbruchs wurden keine zusätzlichen Bekämpfungsmaßnahmen, wie die Notimpfung oder Ringkeulung, angewandt. Sechs Monate nach dem primären Ausbruch im Jänner 2011 galt Bulgarien erneut offiziell frei von MKS (Jamal und Belsham 2013).

Unter den aktuellen MKS-Ausbrüchen erlangt der Seuchenzug in Indonesien, wo es im Mai 2022 gleichzeitig zu mehreren Ausbrüchen im ganzen Land kam, besondere Aufmerksamkeit. Indonesien galt seit über 35 Jahren als seuchenfrei und wurde 1990 von der Weltorganisation für Tiergesundheit (WOAH), der damaligen

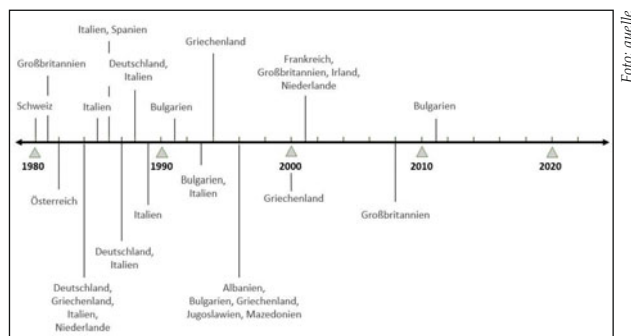


ABBILDUNG 1: MKS-Ausbrüche in Europa zwischen den Jahren 1980 und 2023 (modifiziert und ergänzt nach Valarcher et al. 2008)

OIE, als offiziell „MKS-frei ohne Impfung“ anerkannt. Durch die rasche Ausbreitung der Seuche und die ungenügenden Mittel zur Kompensation der Tierbesitzer in der tatsächlichen Höhe des Wertverlustes (Beazley 2022), wurde im September 2022 eine Notimpfstrategie in Kombination mit verstärkten Biosicherheitsmaßnahmen implementiert. Noch vor Jahresende konnten mit Unterstützung der australischen Behörden mehr als fünf Millionen Tiere ohne anschließende Keulung notgeimpft werden, was zu einer maßgeblichen Reduktion des Infektionsgeschehens und einer Entspannung der Lage führte (Anonym 2022, Sutawi et al. 2023).

Die MKS-Impfstoffe zählen heutzutage zu den meist überprüften Präparaten im veterinärmedizinischen Bereich und ihre Entwicklung ist mit zahlreichen Anforderungen verbunden. Dazu zählen neben dem Erreichen eines dauerhaften Schutzes durch eine einmalige Injektion und einer Haltbarkeit des Impfstoffes von mehr als zwei Jahren auch das Erlangen eines Kreuzschutzes über mehrere Serotypen, das Verhindern der Ausbildung einer Primärinfektion und allen voran das Ausbleiben der Ausbildung von Trägartieren (Niebalski et al. 2019).

Bedingt durch die rasche Ausbreitung und die hohen wirtschaftlichen Folgen zählt MKS gemäß Verordnung (VO) (EU) 2016/429 zu den Seuchen der Kategorie A. Diese Kategorie beschreibt Seuchen, welche in der EU nicht vorkommen, und verpflichtet zu einer unverzüglichen Bekämpfung. Zu den vorrangigen Maßnahmen im Zuge der Kontrolle zählen vor allem die frühe Erkennung der Erkrankung, die eindeutige Isolierung und Identifizierung des Virus, die gezielte Ausmerzungen betroffener Tiere, strenge Biosicherheitsmaßnahmen, inkl. Reinigung und Desinfektion, als auch die Überwachung der Tierverbringungen (Europäische Union 2020 [VO (EU) 2020/687]). Sofern relevant für die wirksame Bekämpfung der Seuche, lässt die EU Notimpfung und Ringkeulung als optionale Maßnahmen zu. Zusätzlich zur Ausarbeitung verpflichtender detaillierter Notfallpläne, welche ein hohes Maß an Bewusstsein für Handlungsbereitschaft und die Fähigkeit zu einer schnellen Reaktion im Seuchenfall gewährleisten, sind die EU-Länder aufgefordert, im Bedarfsfall schnell umsetzbare Impfpläne vorzulegen (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]). Das Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, den früheren und aktuellen Forschungsstand der MKS-Impfstoffentwicklung darzustellen, die vergangenen Veränderungen der gemeinsamen EU-Impfpolitik gegen MKS zu erläutern und die gegenwärtigen, mit der Notimpfpolitik assoziierten Aspekte zu evaluieren.

Geschichte und aktueller Stand der

MKS-Impfstoffentwicklung

Die erste beschriebene Herstellung eines MKS-Impfstoffs reicht bis in die 1930-er Jahre zurück. Die damals entwickelten und eingesetzten Vakzine basierten auf der Inaktivierung der aus infizierten Tieren gewonnenen Viruspartikel mittels Formaldehyd (Lombard et al. 2007). Die Wirksamkeit dieser Präparate wurde in den darauffolgenden Jahren erhöht, als der deutsche Tierarzt Waldmann, welcher zum damaligen Zeitpunkt am Friedrich-Loeffler-Institut forschte, die Virusinaktivierungsmethode durch das Anheben der pH-Werte auf über

neun, die Reduktion der Formaldehyd-Konzentration auf 0,05% und die Erhöhung der Temperatur auf 25 Grad Celsius verbesserte. Somit entstand die erste moderne Technologie zur Umwandlung von MKS-Viren in Antigene für Impfstoffe (Lombard und Füssel 2007, Lombard et al. 2007). Inaktivierte MKS-Vakzine nach Empfehlungen von Waldmann und seinem Team wurden bis in die 1970-er Jahre produziert und führten, bedingt durch die Implementierung der prophylaktischen Impfpolitik, zu reduziertem Auftreten der MKS-Ausbrüche in Europa (Waldmann und Kobe 1934). Ein weiterer Durchbruch in der Impfstoffentwicklung gelang Frenkel, einem niederländischen Chemiker, der an der Impfstoffherstellung ohne die Notwendigkeit gesunde Tiere zu infizieren experimentierte. Dazu wurde Epithel von den Zungen gesunder Rinder gleich nach der Schlachtung entnommen und für 48 Stunden bei 37 Grad Celsius mit einer Lösung versetzt, welche zuvor mit MKS-Viren angereichert wurde. Das Virus vermehrte sich in den Epithelzellen ehemals gesunder Tiere, womit die gewonnene Impfstoffmenge im Vergleich zur Methode von Waldmann 100-mal angehoben werden konnte (Joubert und Mackowiak 1968, Lombard und Füssel 2007, Lombard et al. 2007). Der dritte große Schritt in der Entwicklung der MKS Impfstoffproduktion war die Verwendung von Zellkulturen für die Virusvermehrung. Dafür wurden zunächst primäre und sekundäre Nierenzellen von geschlachteten Ferkeln, Kälbern und Lämmern verwendet, später wurden die Vorteile der permanenten Zelllinien, wie der Nierenzellen eintägiger Hamster (BHK 21) erkannt (Adamowicz et al. 1947, Lombard et al. 2007). Zunächst wurden diese einschichtig auf einem Zellrasen angezüchtet, als sogenannten Monolayer, danach gelang die Anzüchtung der Zellen in Suspension. Mittels Verwendung der BHK 21 Zelllinie gelang es eine möglichst risikoarme Impfstoffherstellung durchzuführen, da alle Vorgänge, wie Zellwachstum, Infektion mit MKS, Virusernte, Inaktivierung, Anreicherung, Zugabe von Adjuvans sowie die finale Abfüllung des Impfstoffes, in einem geschlossenen System geschahen (Adamowicz et al. 1947). Das Verdienst für die Entwicklung der BHK 21 Zelllinie wird Capstick und Telling zugerechnet, die ihre Arbeit im Jahr 1962 am Pirbright Institut in Großbritannien durchführten (Lombard et al. 2007). In den 1990-er Jahren, welche die prophylaktische Impfpolitik in der EU beendeten, wurde das sogenannte DIVA (Differentiating Infected from Vaccinated Animals) System entwickelt. Basierend auf der Negativmarkierung ermöglicht dieses ein geimpftes Tier von einem infizierten serologisch zu unterscheiden. Heutzutage werden die inaktivierten Impfstoffe unter biologisch sicheren Bedingungen noch immer mittels BHK 21 Methode hergestellt, wobei die Inaktivierung durch binäres Ethylenimin, welches die RNA des Virus modifiziert, erfolgt. Zum Zeitpunkt der Impfstoffformulierung wird das konzentrierte Antigen mit Puffern verdünnt und anschließend mit einem geeigneten Adjuvans, entweder Öl oder Aluminiumhydroxid/Saponin, vermischt (Parida 2009).

Zusätzlich zu den beschriebenen markierten inaktivierten Vakzinen, die kommerziell am häufigsten hergestellt werden (Kamel et al. 2019) und in Anlehnung an die EU-Legislative vorrangig zu verwenden sind (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]), wird im Kampf gegen MKS auch an attenuierten Impfstoffen, Peptidimpfstoffen, viralen Lebendimpfstoffen oder DNA Impf-

stoffen weitergeforscht (Belsham 2020). Abgeschwächte Lebendimpfstoffe sind in der EU derzeit nicht zugelassen (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]).

Einschränkungen der heute verfügbaren Impfstoffe

Die derzeit verfügbaren inaktivierten Impfstoffe gegen MKS weisen neben ihrem unumstrittenen Nutzen auch mehrere Einschränkungen auf, wie beispielsweise begrenzte Immunität der Impflinge von nur etwa sechs Monaten und die Notwendigkeit der Auffrischungsimpfung (Parida 2009, Robinson et al. 2016, Segundo et al. 2017, Belsham 2020). Weitere wesentliche Limitierung ist die Tatsache, dass die vorhandenen Impfstoffe nicht gleichzeitig gegen mehrere bzw. alle Serotypen wirken. Sie erzeugen aufgrund der hohen Variabilität des MKS-Virus auch nur einen eingeschränkten Kreuzschutz zwischen verschiedenen Stämmen eines Serotyps (Parida 2009, Robinson et al. 2016, Belsham 2020). Im Falle eines MKS-Ausbruchs besteht die unmittelbare Aufgabe, den Serotyp des zirkulierenden Virus nachzuweisen, was im Allgemeinen mittels Antigen-Typisierung ELISA oder Komplementbindungsreaktionstest erfolgt (Parida 2009). Sobald der Serotyp des Virus bestimmt ist, werden in vitro Impfstoff-Matching-Tests durchgeführt, um einen geeigneten Impfstoffstamm auszuwählen. Da während eines Ausbruchs mehrere Subtypen auftreten können, erfolgt die Probenziehung für den Nachweis des Feldvirus aus möglichst unterschiedlichen geographischen Gegebenheiten innerhalb der Ausbruchsregion (WOAH 2022).

Einen weiteren Nachteil der aktuell verfügbaren Impfstoffe gegen MKS stellt die potenzielle Ausbildung von Trägertieren dar. Unter einem Trägertier wird ein Tier verstanden, welches auch 28 Tage nach erfolgter Infektion oder Impfung gegen MKS den Erreger in sich trägt (Segundo et al. 2017, Belsham 2020, Belsham et al. 2020). Das Virus kann je nach Spezies auch noch einige Jahre nach der Infektion in den Basalzellen des Epithels des Oropharynx und des Palatum molle nachgewiesen werden (Kitching 2002, Segundo et al. 2017). Die Impfung verhindert zwar weitestgehend die Ausbildung von Symptomen, trotzdem kommt es gelegentlich zu Virusreplikationen speziell im Oropharynx (Belsham 2020, Belsham et al. 2020). Zudem kann es zum Trägerstatus kommen, wenn ein geimpftes Tier mit dem lebenden Virus infiziert wird (Kitching 2002, Segundo et al. 2017). In Schweinen konnte die Ausbildung von Trägertieren bislang nicht beobachtet werden (Belsham 2020). Die Bedeutung von Trägertieren in der Ausbreitung von MKS ist fraglich, denn bislang konnte eine experimentelle Infektion eines gesunden Tieres durch ein Trägertier nicht bewiesen werden. Trotzdem ist die Ausbildung von Trägertieren wirtschaftlich äußerst problematisch (Kitching 2002).

Aufgrund der temperaturbezogenen Instabilität vorhandener Impfstoffe gegen MKS zeichnen sich diese durch verkürzte Haltbarkeit aus. Es bedarf einer strengen Aufrechterhaltung der Kühlkette von der Produktion bis hin zur Anwendung am Tier. Der Impfstoff muss bei einer Temperatur von zwei bis acht Grad Celsius gelagert werden, außerhalb dieses Temperaturbereiches wird die Wirksamkeit beeinträchtigt (Parida 2009).

Qualitätsanforderungen an Impfstoffe

In der EU gelten hohe legislative Anforderungen an die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der MKS-Impf-

stoffe. Die VO (EU) 2019/6 schreibt vor, dass alle Tierarzneimittel, die in der EU in Verkehr gebracht werden, eine Genehmigung für das Inverkehrbringen haben müssen, und legt jene Anforderungen fest, die Tierarzneimittel, einschließlich Impfstoffe, erfüllen müssen, um eine solche Genehmigung zu erhalten. Ob eine Genehmigung erteilt wird oder nicht, liegt in der Zuständigkeit der Europäischen Kommission (EK), die ihre Entscheidung basierend auf der wissenschaftlichen Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) trifft (Europäisches Parlament 2019 [VO (EU) 2019/6]).

Im Zuge der Entwicklung und Zulassung eines Impfstoffes gegen MKS muss dieser, unter anderem, auf ausreichende Inaktivierung, Sicherheit, Reinheit und Wirksamkeit entsprechend der definierten Verfahren getestet werden um sicherzustellen, dass die Vakzine keine Restviren enthalten, zu keinen unerwünschten Reaktionen führen, ausreichenden Schutz bieten und die Unterscheidbarkeit zwischen geimpften und infizierten Tieren ermöglichen (WOAH 2022). Ausreichend von nicht-strukturellen viralen Proteinen (NSP) gereinigte Impfstoffe sind Voraussetzung für die DIVA-bedingte Unterscheidung zwischen infizierten und geimpften Tieren. Im Rahmen einer Infektion mit MKS werden vom betroffenen Organismus Antikörper gegen die NSP des Virus gebildet. Dies geschieht ebenfalls bei der Anwendung eines inaktivierten, nicht gereinigten Impfstoffes. Können serologisch Antikörper gegen NSP detektiert werden, wird von einer Infektion mit dem Feldvirus ausgegangen. Bei der Herstellung der DIVA Impfstoffe werden die Viruspartikel von den NSP bereinigt, was bei den geimpften Tieren zum Ausbleiben der Antikörperbildung gegen diese führt. Um die Viruspartikel von NSP zu bereinigen, werden diese durch Ultrafiltration entfernt (Belsham 2020, Belsham et al. 2020).

Die Testung auf Wirksamkeit der Impfstoffe erfolgt in der EU nach den Vorgaben des Europäischen Arzneibuchs und dem relevanten Handbuch der Europäischen Kommission für die Kontrolle der Maul- und Klauenseuche (EuFMD) und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO). Zusätzliche relevante Empfehlungen werden auch im WOAH Handbuch für diagnostische Tests und Impfstoffe für Landtiere definiert (WOAH 2022). Bei den in vivo Wirksamkeitsstudien handelt es sich um Versuche mit geimpften Tieren und ungeimpften Kontrolltieren unter Verwendung eines konkreten Virusstammes (WOAH 2022). Die Impfstoffwirksamkeit kann entweder mittels PD50 (50 % bovine protection dose) oder PPG (protection against podal generalization) Methode überprüft werden (FAO und Europäische Kommission 2021). Bei der PD50 Methode wird die Anzahl der Schutzdosen in einem Impfstoff anhand der Resistenz von Tiergruppen, die unterschiedliche Impfstoffmengen erhalten haben, geschätzt. Dazu werden mindestens sechs Monate alte Rinder, die aus MKS-freien Gebieten stammen, keine Antikörper haben und nicht geimpft wurden, verwendet. Drei Gruppen mit jeweils mindestens fünf Rindern werden geimpft, wobei jede Gruppe eine unterschiedliche Impfstoffmenge erhält. Der Kontrollgruppe, die zwei Tiere enthält, wird kein Impfstoff verabreicht. In Abhängigkeit von der Art des Impfstoffs werden alle Tiere nach 21 oder 28 Tagen per intrakutaner Injektion in die Zunge hochvirulenten MKS-Viren ausgesetzt und anschließend beobachtet. Die Kontrolltiere müssen zusätzlich zu der

Zunge Läsionen an mindestens drei Extremitäten entwickeln. Anhand der Anzahl der geschützten Tiere in jeder der geimpften Gruppen wird der PD50 Wert des Impfstoffs bestimmt und definiert jene Dosis, bei welcher 50 % der Rinder keine klinischen Anzeichen von MKS entwickeln. Für Rinder sollte der Impfstoff mindestens drei PD50 pro Dosis enthalten (FAO und Europäische Kommission 2021). In der PPG Methode werden 16 seronegative Rinder im Alter von 18-24 Monate mit der vom Hersteller empfohlenen Impfdosis geimpft. Nach vier Wochen kommt es zu einem Provokationstest, in dem alle geimpften Tiere und eine Kontrollgruppe mit zwei Tieren per Inokulation in die Zunge hochvirulenten MKS-Viren ausgesetzt werden. Analog zum PD50 Test müssen in einem gültigen Verfahren acht Tage später die Kontrolltiere Läsionen an mindestens drei Extremitäten entwickeln. Von 16 geimpften Rindern sollten mindestens 12 geschützt bleiben (WOAH 2022).

Die wissenschaftliche Bewertung der EMA umfasst alle verfügbaren Daten und Informationen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Bestandteile der Impfstoffe und zu deren Herstellung. Nach der Erteilung eines positiven Bescheids durch die EMA, ist die EK für die Zulassung für alle EU-Mitgliedsstaaten zuständig (Europäisches Parlament 2019 [VO (EU) 2019/6]).

Die gemeinsame EU-Impfpolitik im

Wandel der Zeit

Seit der Gründung der Europäischen Gemeinschaft (EG) im Jahr 1965 kam es in der gemeinsamen Impfpolitik der Mitgliedsländer zu mehreren Veränderungen. In einigen Ländern wurde zuvor jahrelang routinemäßig gegen MKS geimpft. Frankreich etablierte 1961 ein nationales Impfprogramm und Deutschland begann 1967 mit der schematisch angewandten, prophylaktischen Impfung gegen MKS bei Rindern und Schweinen und führte dieses System bis 1990 durch. In den kommenden Jahren setzten die Länder der EU auf nationale Impfprogramme, bis die Impfung gegen MKS mit der Gründung der EU verboten wurde (Lombard et al. 2007). Das Verbot trat mit 1. Januar 1992 in Kraft und gestützt auf der Richtlinie 85/511/EWG des Rates vom 18. November 1985, führte diese Entscheidung zu einigen Veränderungen in der gemeinsamen Impfpolitik der ehemaligen EG. So wurde neben der Festsetzung dieses Verbotes zum ersten Mal die Möglichkeit der Anwendung einer Notimpfung in besonderen epidemiologischen Situationen festgelegt. Sollte es in einem Gebiet innerhalb der EU zu einem Ausbruch der Seuche kommen, welcher alleine mit der Keulungspolitik nicht kontrollierbar wäre, war die Anwendung einer Notimpfung unter gewissen Vorkehrungen vorgesehen (Europäischer Rat 2003 [VO Nr. 91/66/EWG]).

Zudem konnte die EG den internationalen Export von Tieren und tierischen Produkten durch das Erlangen des Titels „MKS-frei, ohne Impfung“ durch die damalige OIE massiv erweitern. Des Weiteren wurde eine Antigenbank mit über 30 Millionen Notimpfdosen erstellt, diese werden für den Fall, dass es im Rahmen der Bekämpfung eines MKS-Ausbruchs in der EU zur Notwendigkeit einer Anwendung der Notimpfung kommt, aufbewahrt (Anonym 2001).

Der große MKS-Ausbruch in Großbritannien und in weiteren drei Ländern im Jahr 2001 hatte weitreichende Auswirkungen auf die Bekämpfungspolitik in der EU (Shanafelt und Perrings 2018), welche in der Richtlinie des Rates 2003/85/EG definiert war. Eine der wichtigsten Veränderungen war die Einführung von strengen Kontroll- und Überwachungsmaßnahmen für den Handel mit empfänglichen Tieren und tierischen Erzeugnissen. Die EU setzte auch vermehrt auf ein Frühwarnsystem, um Ausbrüche von MKS und anderen Tierseuchen schnell zu erkennen (Rweyemamu und Astudillo 2002). Darüber hinaus wurde an neuen Impfstoffen geforscht, die besser auf jene spezifischen MKS-Serotypen angepasst waren, welche in Europa vorkommen (EMA 2004). Die Notimpfung als zusätzliche Maßnahme in der Bekämpfung von MKS-Ausbrüchen wurde ab dieser Zeit zunehmend als sinnvolle Strategie anerkannt.

Die Implementierung des aktuellen Tiergesundheitsrechts in der EU hat den Rahmen der gemeinsamen Impfpolitik noch weiterentwickelt und strenger geregelt. Diese Regelungen sind in mehreren Rechtsakten festgelegt und definieren die strikten Anforderungen an die Durchführung der Notimpfung, um sicherzustellen, dass die Seuche wirksam bekämpft wird und die Auswirkungen auf den Handel mit lebenden Tieren und tierischen Erzeugnissen minimiert werden. Allgemeine Regelungen für die Durchführung einer Notimpfung im Falle eines MKS-Ausbruchs sind in der VO (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates, in der Durchführungsverordnung (EU) 2018/1882 der Kommission und in der Delegierten VO (EU) 2020/687 der Kommission festgelegt. Besondere Bedingungen für die Durchführung der Notimpfung einschließlich Regelungen für verstärkte klinische und labortechnische Überwachung in den Impfzonen sind in der vor Kurzem verabschiedeten delegierten VO (EU) 2023/361 definiert. Zudem wird die Verwaltung, Lagerung und der Einsatz der Bestände der Unionsbanken für Antigene, Impfstoffe und diagnostische Reagenzien in der Delegierten VO (EU) 2022/139 der Kommission festgelegt.

Die Regelung der Anwendung von Notimpfungen in den einzelnen EU-Ländern erfolgt auf nationaler Ebene, wobei das Europäische Tiergesundheitsrecht unmittelbar anzuwenden ist. Dieses verpflichtet die Mitgliedsstaaten nationale Notfallpläne zu erstellen (Europäische Union 2016 [VO(EU) 2016/429]). Die Notfallpläne sind unter Einbeziehung von Experten und Interessenträgern zu erarbeiten und haben im Seuchenfall eine hohe Handlungsbereitschaft sicherzustellen. Für diesen Zweck regeln sie unter anderem den Entscheidungsfindungsprozess auf Mitgliedstaats-, regionaler und lokaler Ebene; den Rahmen für die Zusammenarbeit zwischen zuständigen Behörden und anderen staatlichen Stellen; den Zugang zu Laboratorien, Ausstattung und Personal aber auch Koordination mit den angrenzenden Mitgliedsstaaten sowie den angrenzenden Drittländern (Europäische Union 2016 [VO (EU) 2016/429]). Für den Fall der Notimpfanwendung müssen die EU-Länder im Seuchenfall einen amtlichen Impfplan erstellen und diesen der EK vorlegen. Der Impfplan muss unter anderem detaillierte Informationen zu der epidemiologischen Lage, gewählten Impfstrategie, geplanten Impfzonen, beabsichtigten Verwendung der geimpften Tiere und Erzeugnisse aber auch Informationen zu den Modalitäten der Impfstoffverabreichung, Aufzeichnungssysteme-

TABELLE 1: Vor- und Nachteile der Anwendung der verschiedenen Notimpfstrategien im Zuge der Bekämpfung von MKS unter Berücksichtigung epidemiologischer, ethischer, gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Aspekte (Quelle: modifiziert nach Bradhurst et al. 2019)

Strategie	Vorteile	Nachteile
Notschutzimpfung	<ul style="list-style-type: none"> Keine Kosten für die Entsorgung der Tiere Keine Unterbrechung in der Produktion Geimpfte Tiere behalten ihren monetären Wert¹ 	<ul style="list-style-type: none"> Längerer Zeitraum zur Zurückerlangung des Freiheitsstatus Zusätzliche Kosten für Überwachungsmaßnahmen Hoher Aufwand für Aufzeichnungen und Informationsmanagement
Notsuppressivimpfung	<ul style="list-style-type: none"> Kürzerer Zeitraum zur Zurückerlangung des Freiheitsstatus Schnellere Rückkehr in den Handel 	<ul style="list-style-type: none"> Entschädigungen der Tierbesitzer Entsorgungskosten Frustration der Landwirt:innen
Notsuppressivimpfung mit anschließender Verwertungsmöglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> Kürzerer Zeitraum zur Zurückerlangung des Freiheitsstatus Schnellere Rückkehr in den Handel Geimpfte Tiere haben einen gewissen Restwert 	<ul style="list-style-type: none"> (Teil-)Entschädigungen der Tierbesitzer Frustration der Landwirt:innen Zusätzliche Produktbearbeitungskosten

¹ Der monetäre Wert der notschutzgeimpften Tiere kann im Falle von langfristigen Exporteinschränkungen reduziert werden.

men und der Dauer der Impfung enthalten (Europäische Union 2016 [VO (EU) 2016/429]).

Impfstrategien und damit verbundene

Aspekte

In Bezug auf MKS bei Nutztieren unterscheidet die Europäische Legislative gegenwärtig zwischen zwei Arten von Notimpfungen (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]): (i) die Notsuppressivimpfung, als Reaktion auf einen Ausbruch, wird in bekannt infizierten Gebieten durchgeführt, um eine Ausbreitung der Epizootie einzudämmen. Die geimpften Tiere werden noch während oder nach Ende des Ausbruchs so schnell wie möglich getötet. Durch das Impfen wird die Virusausscheidung minimiert, welches dem Krisenpersonal mehr Zeit für eine tierschutzkonforme Tötung der Tiere und Entsorgung der Kadaver einräumt (Park et al. 2004). (ii) Die Notschutzimpfung dient dem Schutz empfänglicher Tiere und wird in Betrieben und Zonen angewendet, wo MKS während eines Ausbruchs weder bestätigt wurde noch ein Verdacht besteht. So geimpfte Tiere werden auch nach Ausbruchsende am Leben erhalten. In Anlehnung an die EU-Legislative ist eine Impfquote von mindestens 80% der Betriebe in der Impfzone und von 80% der Zieltiere für jede Art anzustreben (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]).

Bradhurst et al. (2019) diskutieren zusätzlich eine dritte Impfstrategie: eine Notsuppressivimpfung mit anschließender Verwertungsmöglichkeit. Auf diese Art geimpfte Tiere werden eine gewisse Zeit nach der Impfung getötet, allerdings werden sie anschließend nicht entsorgt, sondern im Rahmen einer Schlachtung zumindest zum Teil der Lebensmittel- oder Futtermittelkette zugeführt. Konkret werden unter anderem folgende Verwertungsmöglichkeiten vorgeschlagen: Ausfuhr in nicht MKS-empfindliche Märkte, ausschließlicher Inlandsverbrauch oder Verarbeitung zum Heimtierfuttermittel (Bradhurst et al. 2019). Bei dieser Impfstrategie handelt es sich allerdings um ein theoretisches Verfahren, welches bereits in einigen Simulationsmodellen zur Ausbreitung und Bekämpfung von MKS evaluiert wird, jedoch noch keine Anwendung in der Praxis findet.

Die Anwendung von Notschutzimpfungen ist im Anschluss an den Ausbruch aus epidemiologischen Gründen mit verstärkter Überwachung der in Impfzonen gehaltenen Tiere verbunden. Demnach müssen frühestens 30 Tage nach Abschluss der Impfung klinische und labortechnische Untersuchungen durchgeführt werden. Damit soll sichergestellt werden, dass Betriebe, die mit MKS-Virus in Berührung gekommen sind, aber keine klinischen Anzeichen der Seuche zeigen, ermittelt werden. Unabhängig davon, ob ein Betrieb in der Impfzone geimpft oder nicht geimpft wurde, muss dieser klinisch und serologisch untersucht werden. Zum Nachweis einer eventuellen Infektion ist vorrangig ein Test auf Antikörper gegen NSP zu verwenden, welcher entsprechend dem DIVA Konzept ermöglicht, dass Tiere, die mit ausreichend gereinigten Impfstoffen geimpft wurden von der infizierten Population unterschieden werden können (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]). Zusätzlich ermöglicht diese Untersuchung Tiere zu identifizieren, welche sowohl geimpft als auch infiziert sind und dadurch mit hoher Wahrscheinlichkeit keine klinischen Symptome zeigen (Belsham 2020, Belsham et al. 2020). Der Stichprobenumfang der serologischen Untersuchungen pro Betrieb wird so berechnet, dass mit einem Konfidenzniveau von 95% sowohl bei geimpften als auch bei nicht geimpften Tieren eine betriebsinterne Tierprävalenz von 5% oder weniger festgestellt wird (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]).

Die Implementierung jeder erwähnten Strategie ist mit gewissen Aspekten und Folgen verbunden, aus denen je nach Strategieart unterschiedliche ökonomische und tierschutzrechtliche Konsequenzen resultieren (Tab. 1). Zu den wesentlichsten negativen Folgen von MKS im Allgemeinen zählen die Exportbarrieren, die im Zuge des Freiheitsstatusverlusts verhängt werden. Diese betreffen den Handel mit lebenden Tieren, Fleisch und Schlachtkörpern, aber auch tierischen Erzeugnissen (WOAH 2022). Je nach Exportorientierung resultieren daraus für die betroffenen Länder unterschiedlich hohe Exportverluste. Die Zeiträume, nach deren Ablauf die Länder oder betroffene Zonen ihren Freiheitsstatus wiedererlangen und somit den Außenhandel erneuern können, werden im WOA Codex definiert. Diese legen fest, dass im Falle eines MKS-Ausbruchs und Anwendung einer Notimpfung ein Land oder eine Zone drei Monate nach der Entsorgung des letzten geimpften Tieres oder sechs

Monate nach der letzten durchgeführten Notimpfung, den Freiheitsstatus wiedererlangen kann (WOAH 2022). Dadurch bedingt und hinsichtlich der sehr lang anhaltenden Exportbarrieren, ist die Anwendung der Notenschutzimpfung mit schwerwiegenden negativen wirtschaftlichen Implikationen assoziiert (Martínez-López et al. 2010, Boklund et al. 2013, Dürr et al. 2014, Marschik et al. 2020). Ein weiterer negativer Aspekt im Zusammenhang mit dieser Strategie sind die hohen Ausgaben für die beschriebene intensive Überwachung nach Ausbruchsende. Diese beinhalten, unter anderem, Kosten für Personal, Labordiagnostik, Logistik, Überwachungssysteme und sonstige relevante Aspekte. Im Gegensatz zur Notsuppressivimpfung bringt die Notenschutzimpfung tierschutzbezogene Vorteile mit sich. Darüber hinaus, da die geimpften Tiere nicht getötet werden, bleibt ihr Wert erhalten und es entfallen Ausgaben für die Kompensation der Tierbesitzer.

Simulationsstudien, die verschiedene Bekämpfungsstrategien aus epidemiologischer und wirtschaftlicher Sicht evaluiert haben, zeigen, dass eine Notimpfung als zusätzliche Maßnahme zur Keulungspolitik, positive Auswirkungen auf das epidemiologische Ausbruchsausmaß haben kann, jedoch wird vor allem die Notenschutzimpfung nicht selten als kostengünstigste Strategie bewertet (Martínez-López et al. 2010, Boklund et al. 2013, Dürr et al. 2014, Marschik et al. 2020). Unter der derzeitigen EU-Legislative und den WOAHPfehlungen, die im Rahmen dieser Strategie langanhaltende Handelseinschränkungen zum Schutz der ausländischen Märkte vorsehen, wird die Notenschutzimpfung für exportorientierte EU-Länder immer mit enormen Handelsverlusten verbunden sein.

Die WOAHP arbeitet kontinuierlich an der Aktualisierung des Codex, um sicherzustellen, dass dieser auf dem neuesten Stand der Wissenschaft bleibt und den Bedürfnissen der Mitgliedsländer entspricht. Daher ist es möglich, dass im Falle neuer Erkenntnisse oder Erfahrungen, zukünftige Änderungen im Codex Empfehlungen zur Verkürzung der Wartezeit zur Wiedererlangung der MKS-Freiheit enthalten werden.

Logistische Vorkehrungen

Abhängig von der angewendeten Impfstrategie, entsteht im Zuge ihrer Implementierung während eines MKS-Ausbruchs nicht nur ein hoher finanzieller Aufwand, sondern auch ein enormer Bedarf an logistischen Vorkehrungen. Der logistische Aufwand gestaltet sich bei jedem Ausbruch individuell, da er maßgeblich von den jeweiligen Gegebenheiten eines Ausbruchs abhängt – von der Nutztierdichte in der betroffenen Region, über die Inzidenzkurve bis hin zur Handlungsbereitschaft und Kapazität der zuständigen Behörden (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]). Neben der Beschaffung einer ausreichenden Menge und einem schnellen und sicheren Transport des Impfstoffs in die betroffenen Gebiete, ist eines der Hauptziele der Logistik die Aufrechterhaltung einer adäquaten Kühlkette. Diese beginnt bereits bei der Produktion der Impfstoffe unter besonderen Vorkehrungen und reicht über den Transport in speziellen Behältnissen bis hin zur Kühlung vor der Anwendung der Impfstoffe an den Betrieben (FAO und WOAHP 2016). Die für die Impfstoffverteilung verantwortliche Kette sollte ein zentrales Lager

der Impfstoffe aufweisen, aus welchem die Abgabe der benötigten Mengen an lokale Impfstoffzentren der betroffenen Länder erfolgt (FAO und Europäische Kommission 2022). Idealerweise wird dieser Vorgang durch ein spezielles Tracking-System ergänzt, sodass das Vorhandensein der Impfstoffe jederzeit überwachbar ist (FAO und WOAHP 2016). Eine klar definierte Zielsetzung in der Bekämpfung von MKS und ein eindeutiges strategisches Vorgehen für das Impfprogramm sind essenziell, Instrument hierfür stellen die Impfpläne dar. In diesen sollte die Impfstrategie, die in jedem Bereich verwendet wird, angegeben werden. Sie sollten zudem Informationen über die zu impfenden Zieltierarten, Altersgruppen, Produktionssektoren oder Betriebstypen, den Zeitpunkt und die Dauer der Impfkampagne, sowie besondere Kennzeichnungs- und Registrierungsanforderungen für geimpfte Tiere beinhalten (Europäische Union 2023 [VO (EU) 2023/361]). Die Festlegung und Anwendung strenger Biosicherheitsmaßnahmen, wie die Verwendung geeigneter Schutzausrüstung oder die Entsorgung benutzter Impfausrüstung, ist unerlässlich. Es bedarf außerdem Schulungsprogramme für die Impfteams, Vorlagen für Impfausweise und Protokolle für Impf- und Ausrüstungsanforderungen, Impfstoffvorrat und Bestandskontrollen, Entschädigungsregeln für anfallende Reise- und Aufenthaltskosten, Ausschreibungen und Verträge (FAO und Europäische Kommission 2022). Sowohl für die Durchführung der Notimpfungen, als auch die anschließende Überwachung der geimpften Tiere wird qualifiziertes Personal benötigt. Gemäß des Tiergesundheitsrechts darf erstmalig die Befugnis zur Durchführung der Notimpfungen von den zuständigen Behörden auch auf Tierärzt:innen, die keine amtlichen Tierärzt:innen sind, übertragen werden (Europäische Union 2016 [VO (EU) 2016/429]). Neben den Impfteams sollte auch jenes Personal berücksichtigt werden, das für zusätzliche Aufgaben, wie der Bewältigung des bürokratischen Aufwandes, Einweisungen, Ausbildung, Verteilung und Budgetaufgaben benötigt wird (FAO und Europäische Kommission 2022). Zusätzlich müssen Aufzeichnungen über jene Tiere und Bestände, welche innerhalb eines definierten Zeitraums geimpft wurden, die verwendeten Impfstoffdosen, Meldungen über Verletzungen der Kühlkette, Leistungen der Impfteams, den Zeitpunkt und die Dauer der Impfkampagne und die Gesamtkosten, sowie über die Kosten pro individuellem geimpften Tier getätigt werden (FAO und Europäische Kommission 2022). Ein möglicher Indikator für die Funktionalität der Logistik stellt das Verhältnis der zu impfenden Tiere zu den bereits geimpften Tieren, der sogenannte Impfschutz, dar. Um diesen zu überwachen, empfiehlt sich die Implementierung eines Impfregistrierungssystems (FAO und WOAHP 2016).

Die beschriebenen Aspekte verdeutlichen, wie hoch der logistische Aufwand im Falle einer Notimpfimplementierung während eines MKS-Ausbruchs ist. Sie erfordert eine sorgfältige Planung, Koordination und Ressourcen, um sicherzustellen, dass alle notwendigen Schritte durchgeführt werden, um die Krankheit einzudämmen und die betroffenen Tiere zu schützen.

Ethische Anerkennung

Die Autoren versichern, während des Entstehens der vorliegenden Arbeit die allgemeingültigen Regeln guter wissenschaftlicher Praxis befolgt zu haben.

Interessenkonflikt

Die Autoren versichern, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen persönlichen Interessen an einem Produkt oder einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen können.

Autorenbeitrag

LH sammelte und interpretierte die Fachinformationen. LH und TM entwarfen das Manuskript. AK revidierte das Manuskript. TM und AK konzipierten und betreuten die Studie. Alle Autoren haben der Veröffentlichung der finalen Version des Manuskriptes zugestimmt.

Literatur

- Adamowicz P, Legrand B, Guerche J, Prunet P (1947):** Un nouveau procédé de concentration et de purification de virus. Application au virus de la fièvre aphteuse produit sur cellules BHK21 pour l'obtention de vaccins hautement purifiés. *Bull Off Int Epiz* 81: 1125–1150.
- ADIS (2022):** Animal Disease Information System, Procedures. https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/animal-diseaseinformation-system-adis_en (Zugriff 24.11.2022).
- Anderson I (2008):** Return to an address of the Honourable the House of Commons dated 11 March 2008 for the foot and mouth disease 2007. A review and lessons learned. TSO, London.
- Anonym (2001):** Maul- und Klauenseuche: Fragen und Antworten zur Impfpolitik der Gemeinschaft, Brüssel. https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/de/MEMO_01_97 (Zugriff 07.11.2022).
- Anonym (2022):** Second delivery of FMD vaccines arrive in Indonesia. Australian Ministry for Foreign Affairs. <https://www.foreignminister.gov.au/minister/penny-wong/media-release/second-delivery-fmd-vaccines-arrive-indonesia> (Zugriff 24.06.2023).
- Beazley J (2022):** Foot-and-mouth disease: how Indonesia is trying to control the outbreak by the end of the year. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/australia-news/2022/aug/04/foot-and-mouth-disease-indonesia-fmd-bali-outbreak-control-plan-cattle-sheep-livestock-farm-cases> (Zugriff 24.06.2023).
- Belsham GJ (2020):** Towards improvements in foot-and-mouth disease vaccine performance. *Acta Vet Scand* 62. DOI 10.1186/s13028-020-00519-1.
- Belsham GJ, Kristensen T, Jackson T (2020):** Foot-and-mouth disease virus: Prospects for using knowledge of virus biology to improve control of this continuing global threat. *Virus Res* 281: 197909. DOI 10.1016/j.virusres.2020.197909.
- Boklund A, Halasa T, Christiansen LE, Enøe C (2013):** Comparing control strategies against foot-and-mouth disease: will vaccination be cost-effective in Denmark? *Prev Vet Med* 111: 206–219. DOI 10.1016/j.prevetmed.2013.05.008.
- Boshnakova M (2011):** Bulgaria. FMD outbreak. Sanitary/Phytosanitary/Food Safety, Sofia. https://apps.fas.usda.gov/newgainapi/api/report/downloadreportbyfilename?filename=FMD%20outbreak_Sofia_Bulgaria_1-14-2011.pdf (Zugriff 12.09.2022).
- Bouma A, Elbers A, Dekker A, de Koeijer A, Bartels C, Vellema P, van der Wal P, van Rooij E, Pluimers FH, de Jong M (2003):** The foot-and-mouth disease epidemic in The Netherlands in 2001. *Prev Vet Med* 57: 155–166. DOI 10.1016/S0167-5877(02)00217-9.
- Bradhurst R, Garner G, East I, Death C, Dodd A, Kompas T (2019):** Management strategies for vaccinated animals after an outbreak of foot-and-mouth disease and the impact on return to trade. *PLoS One* 14(10): e0223518. DOI 10.1371/journal.pone.0223518.
- Capon TR, Garner MG, Tapsuwan S, Roche S, Breed AC, Liu S, Miller C, Bradhurst R, Hamilton S (2021):** A Simulation Study of the Use of Vaccination to Control Foot-and-Mouth Disease Outbreaks Across Australia. *Front Vet Sci* 8: 648003. DOI 10.3389/fvets.2021.648003.
- Davies G (2002):** The foot and mouth disease (FMD) epidemic in the United Kingdom 2001. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 25: 331–343. DOI 10.1016/s0147-9571(02)00030-9.
- Dürr S, Fasel-Clemenz C, Thür B, Schwermer H, Doherr MG, zu Dohna H, Carpenter TE, Perler L, Hadorn DC (2014):** Evaluation of the benefit of emergency vaccination in a foot-and-mouth disease free country with low livestock density. *Prev Vet Med* 113: 34–46. DOI 10.1016/j.prevetmed.2013.10.015.
- EMA (2004):** Committee for medicinal products for veterinary use. Position paper on requirements for vaccines against foot-and-mouth disease. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/position-paper-requirements-vaccines-against-foot-mouth-disease_en.pdf (Zugriff 24.04.2023).
- Europäische Kommission (2022):** Foot-and-mouth Disease. Foot and mouth disease outbreak in Bulgaria 2011. https://food.ec.europa.eu/animals/animal-diseases/diseases-and-control-measures/foot-and-mouth-disease_en#fmd-bg-2011 (Zugriff 08.09.2022).
- Europäische Union (2016):** Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 9. März 2016 zu Tierseuchen und zur Änderung und Aufhebung einiger Rechtsakte im Bereich der Tiergesundheit („Tiergesundheitsrecht“). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0429&from=DE> (Zugriff 11.10.2022).
- Europäische Union (2020):** Verordnung (EU) 2020/687. Delegierte Verordnung (EU) 2020/687 der Kommission vom 17. Dezember 2019 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich Vorschriften für die Prävention und Bekämpfung bestimmter gelisteter Seuchen. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020R0687&from=de> (Zugriff 01.11.2022).
- Europäische Union (2023):** Verordnung (EU) 2023/361. Delegierte Verordnung (EU) 2023/361 der Kommission vom 28. November 2022 zur Ergänzung der Verordnung (EU) 2016/429 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich Vorschriften für die Verwendung bestimmter Tierarzneimittel zur Prävention und Bekämpfung bestimmter gelisteter Seuchen. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0361&from=EN> (Zugriff 29.03.2023).
- Europäischer Rat (2003):** (91/66/EWG). Entscheidung des Rates vom 11. Dezember 1991 über die Bildung gemeinschaftlicher MKS-Impfstoffreserven. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31991D0666:DE:HTML> (Zugriff 08.11.2022).
- Europäisches Parlament (2002):** Report on measures to control Foot and Mouth Disease in the European Union in 2001 and future measures to prevent and control animal diseases in the European Union – Temporary Committee on Foot and Mouth Disease, A5-0405/2002, European Parliament. https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/A-5-2002-0405_EN.html (Zugriff 24.04.2023).

- Europäisches Parlament (2019):** Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG. https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/05_Tierarzneimittel/Rechtsgrundlagen/01_EU/VO_EU_2019_6.html (Zugriff 24.04.2023).
- FAO, Europäische Kommission (2021):** Post Consultation document for the establishment of a Pre-Qualification procedure for vaccines against Foot-and-mouth and Similar Transboundary animal diseases (FAST). <https://www.fao.org/3/cb5117en/cb5117en.pdf> (Zugriff 23.12.2022).
- FAO, Europäische Kommission (2022):** Developing an emergency vaccination plan for foot-and-mouth disease in free countries. FAO Animal production and health/Guidelines 30. <https://www.fao.org/3/cb8343en/cb8343en.pdf> (Zugriff 27.12.2022).
- FAO, WOAHA (2016):** Foot and mouth disease vaccination and post-vaccination monitoring. Guidelines. Vaccine programme, delivery, schedule and coverage. <https://www.fao.org/3/i5975e/i5975e.pdf> (Zugriff 13.04.2023).
- Gibbens JC, Sharpe CE, Wilesmith JW, Mansley LM, Michalopoulou E, Ryan JB, Hudson M (2001):** Descriptive epidemiology of the 2001 foot-and-mouth disease epidemic in Great Britain: the first five months. *Vet Rec* 149: 729–743.
- Griffin JM, O'Reilly PJ (2003):** Epidemiology and control of an outbreak of foot-and-mouth disease in the Republic of Ireland in 2001. *Vet Rec* 152: 705–712. DOI 10.1136/vr.152.23.705.
- Haydon DT, Kao RR, Kitching RP (2004):** The UK foot-and-mouth disease outbreak – the aftermath. *Nat Rev Microbiol* 2: 675–681. DOI 10.1038/nrmicro960.
- Jamal SM, Belsham GJ (2013):** Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Vet Res* 44: 116. DOI 10.1186/1297-9716-44-116.
- Joubert L, Mackowiak C (1968):** La lutte anti-aphteuse. Fondation Mérieux-Expansion. La Fièvre aphteuse 1968. Scientifique, vol. III.
- Kamel M, El-Sayed A, Castañeda Vazquez H (2019):** Foot-and-mouth disease vaccines: recent updates and future perspectives. *Arch Virol* 164: 1501–1513. DOI 10.1007/s00705-019-04216-x.
- Kitching RP (2002):** Identification of foot and mouth disease virus carrier and subclinically infected animals and differentiation from vaccinated animals. *Rev Sci Tech* 21(3): 531–538.
- Lombard M, Füssel A-E (2007):** Antigen and vaccine banks: technical requirements and the role of the European antigen bank in emergency foot and mouth disease vaccination. *Rev Sci Tech* 26: 117–134.
- Lombard M, Pastoret PP, Moulin A-M (2007):** A brief history of vaccines and vaccination. *Rev Sci Tech* 26: 29–48.
- Marschik T, Kopacka I, Stockreiter S, Schmoll F, Hiesel J, Höflechner-Pörtl A, Käsbohrer A, Pinior B (2020):** The Epidemiological and Economic Impact of a Potential Foot-and-Mouth Disease Outbreak in Austria. *Front Vet Sci* 7: 594753. DOI 10.3389/fvets.2020.594753.
- Martínez-López B, Perez AM, Sánchez-Vizcaíno JM (2010):** A simulation model for the potential spread of foot-and-mouth disease in the Castile and Leon region of Spain. *Prev Vet Med* 96: 19–29. DOI 10.1016/j.prevetmed.2010.05.015.
- Niebalski W, Fitzner A, Bulenger K (2019):** Recent progress in vaccines against foot-and-mouth disease. *Medycyna Weterynaryjna* 75: 528–533. DOI 10.21521/mw.6212.
- Parida S (2009):** Vaccination against foot-and-mouth disease virus: strategies and effectiveness. *Exp Rev Vaccines* 8: 347–365.
- Park JH, Park JY, Kim YJ, Oem JK, Lee KN, Kye SJ, Joo YS (2004):** Vaccination as a control measure during the outbreak of foot-and-mouth disease in 2000 in Korea. *Dev Biol (Basel)* 119: 63–70.
- Plettenberg A (2010):** Infektionskrankheiten der Haut. Handbuch für Dermatologen, Internisten und Pädiater. 3., vollst. überarb. Aufl. Thieme, Stuttgart.
- Robinson L, Knight-Jones TJD, Charleston B, Rodriguez LL, Gay CG, Sumption KJ, Vosloo W (2016):** Global Foot-and-Mouth Disease Research Update and Gap Analysis: 3 – Vaccines. *Transbound Emerg Dis* 63 Suppl 1: 30–41. DOI 10.1111/tbed.12521.
- Rweyemamu M, Astudillo VM (2002):** Global perspective for foot and mouth disease control. *Rev Sci Tech* 21: 756–773. DOI 10.20506/rst.21.3.1378.
- Schmiedebach H-P (1999):** The Prussian State and microbiological research – Friedrich Loeffler and his approach to the “invisible” virus. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-6425-9_2 (Zugriff 24.04.2023).
- Segundo FD-S, Medina GN, Stenfeld C, Arzt J, de los Santos T (2017):** Foot-and-mouth disease vaccines. *Vet Microbiol* 206: DOI 10.1016/j.vetmic.2016.12.018.
- Shanafelt DW, Perrings C (2018):** The Effect of the Post 2001 Reforms on FMD Risks of the International Live Animal Trade. *Ecohealth* 15: 327–337. DOI 10.1007/s10393-018-1315-8.
- Sutawi, Wahyudi A, Malik A, Suyatno, Hidayati A, Rahayu ID, Hartatie ES (2023):** Re-emergence of foot and mouth disease outbreak in Indonesia: A review. *Adv Anim Vet Sci* 11(2): <https://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2023/11.2.264.271>.
- Utzmoller P, Barteling SS, Casas-Olascoaga RA, Sumption K (2003):** Control and eradication of foot-and-mouth disease. *Virus Research* 91(1): 101–144. DOI 10.1016/S0168-1702(02)00262-9.
- Valarcher J-F, Leforban Y, Rweyemamu M, Roeder PL, Gerbier G, Mackay DKJ, Sumption KJ, Paton DJ, Knowles NJ (2008):** Incursions of foot-and-mouth disease virus into Europe between 1985 and 2006. *Transbound Emerg Dis* 55: 14–34. DOI 10.1111/j.1865-1682.2007.01010.x.
- Van Goethem B (2003):** Foot and mouth disease crisis – chronology of main events and decisions taken by the European Commission. https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/ad_control-measures_fmd_ec-chronology_20030408.pdf (Zugriff 30.08.2022).
- Waldmann O, Kobe K (1934):** Die aktive Immunisierung des Rindes gegen Maul- und Klauenseuche. *Dtsch Tierärztl Zbl* 5: 318.
- WOAH (2022):** Terrestrial Manual 2022. Chapter 3.1.8. Foot and mouth disease (infection with foot and mouth disease virus). <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-manual-online-access/> (Zugriff 01.02.2023).

Korrespondenzadresse

Tatiana Marschik
 Veterinärmedizinische Universität Wien
 Abteilung für Öffentliches Veterinärwesen
 und Epidemiologie
 Veterinärplatz 1
 1210 Wien, Österreich
 tatiana.marschik@vetmeduni.ac.at