



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI  
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

Institut für Virologie und Immunologie IVI



**TIERPARK BERN**  
Dählhölzli + BärenPark



  
**ZOO BASEL**

**u<sup>b</sup>**

**UNIVERSITÄT  
BERN**

# Impfung von Zoovögeln gegen hochpathogene aviäre Influenzaviren (H5N1) mit einem vermehrungsunfähigen Vektorimpfstoff

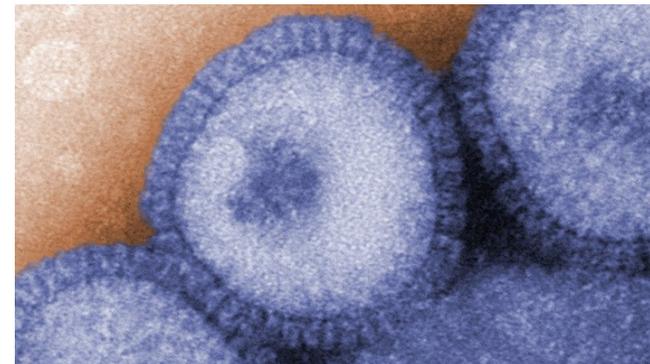
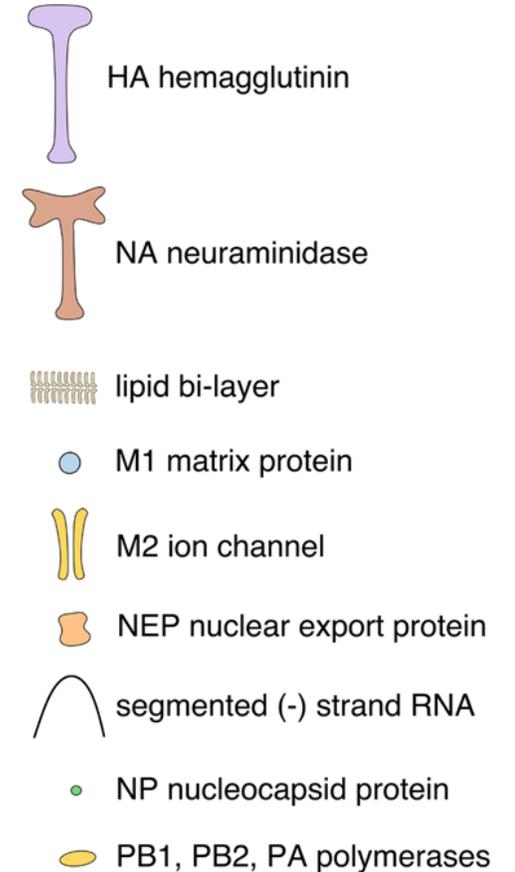
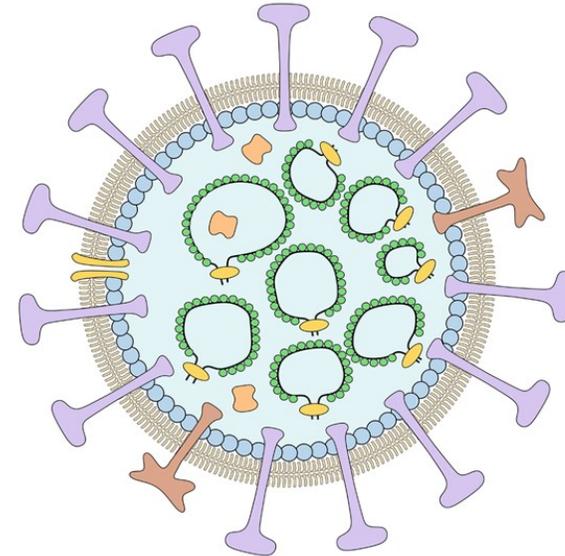
Marion Stettler

07.03.2024, Geflügeltagung 2024



# Aviäre Influenza A Viren (Vogelgrippe)

- Hämagglutinin (HA) und Neuraminidase (NA) kommen in unterschiedlichen Subtypen vor.
  - Vögel: H1-H16, H19; N1-N9
- Reservoir: Wasservögel
- Faeco-orale Übertragung
- Niedrigpathogen vs. hochpathogen



www.bioedonline.org





# Hochpathogene aviäre Influenza A Viren

- Subtypen H5Nx und H7Nx
- Geflügel:
  - Systemische Infektion: Lethargie, Schwierigkeiten beim Atmen, Schwellung im Kopfbereich, Diskoloration auf Grund von Störung der Blutzirkulation, akuter Tod, ...
  - Mortalität bis zu 100%
  - = klassische Geflügelpest
- Wasservögel:
  - Vermehrt auch verschiedene Wildvogelarten betroffen!

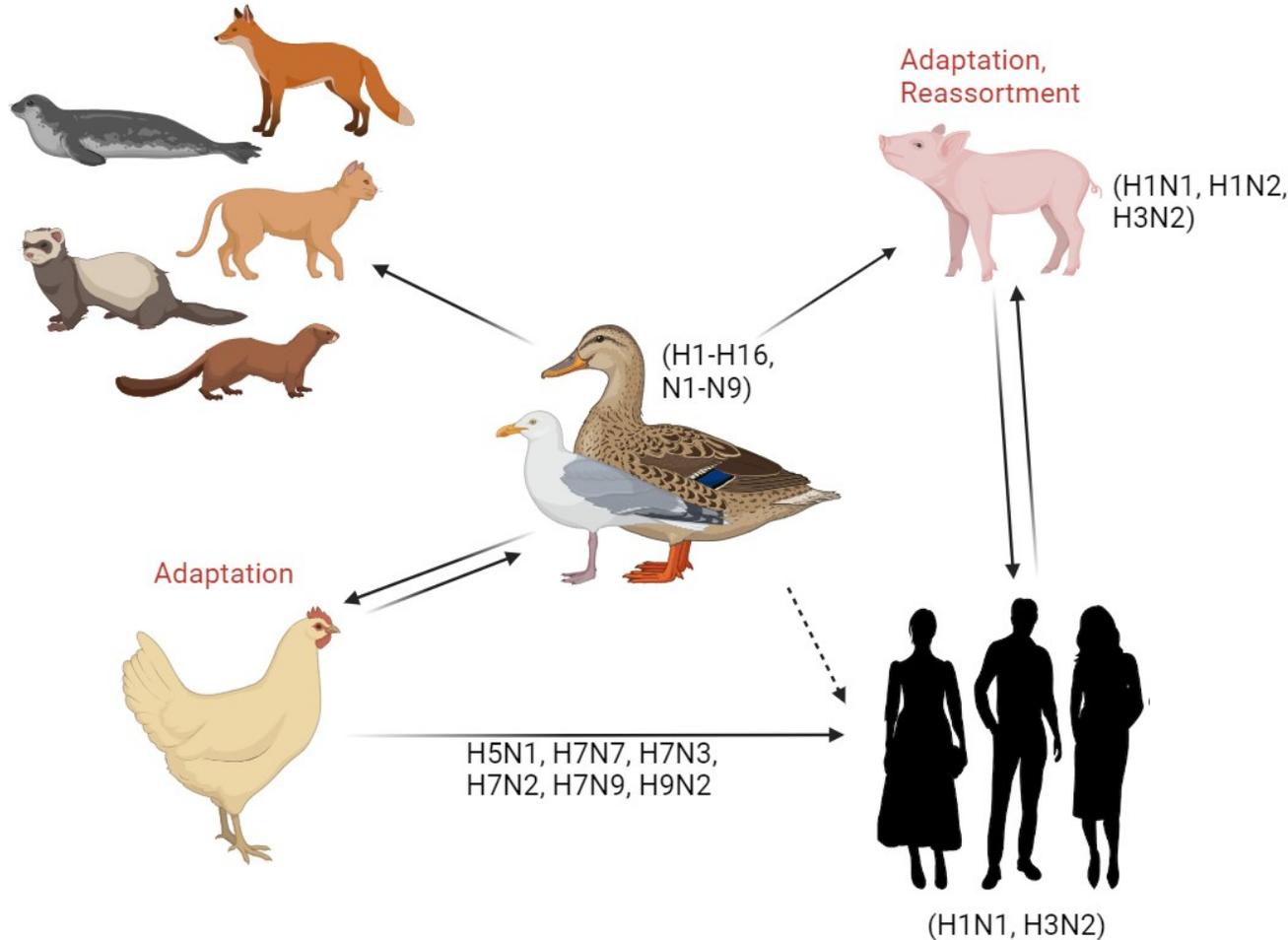


[<https://www.cdc.gov/flu/avianflu/wildbirds.htm>]





# Übertragung der Viren auf andere Spezies



Wirt	Subtypen	H/N Kombinationen
Vögel	H1-H16, H19 N1-N9	Mehrere Kombinationen
Menschen	H1, H2, H3 N1, N2	H1N1, H3N2, H2N2
Schweine	H1, H2, H3 N1, N2	H1N1, H3N2, H1N2, H2N3, H3N1
Pferde	H3, H7; N7, N8	H7N7, H3N8
Fledermäuse	H17, H18 N10, N11	H17N10, H18N11, H9N2



# Aktuelle HPAI (H5N1)-Lage in Europa

Aviäre Influenza

## Geflügelpest in Ungarn: Mehr als 70.000 Stockenten betroffen

Das ungarische Amt für Lebensmittelsicherheit (Nébih) meldet zwei schwere Geflügelpest-Ausbrüche im Osten des Landes binnen zwei Tagen. Betroffen waren jeweils Geflügelbetriebe mit einem großen Entenbestand.

von DGS Redaktion / Quelle Nemzeti Élelmiszerlánc-biztonsági Hivatal (Nébih) / erschienen am 13.11.2023



## 5. Februar 2024: Ausbruch der Vogelgrippe in Nutzgeflügelbeständen in Schleswig-Holstein und Hessen

Im Kreis Steinburg in Schleswig-Holstein wurde in einem Putenmastbetrieb die **Geflügelpest** nachgewiesen. Das berichtet der Kreis Steinburg am 3. Februar 2024. Betroffen sind rund **11.000 Puten** unterschiedlichen Alters. In einem Stall waren bereits am 3. Februar mehr als 1.000 Tiere an der Vogelgruppe verendet. Einen Tag zuvor meldete der Tierhalter einen entsprechenden Verdacht. Die zuständigen Amtstierärzte führten daraufhin die entsprechenden Untersuchungen durch. Das Friedrich-Loeffler-Institut bestätigte schließlich den Verdacht.

Quelle: <https://www.agrarheute.com/tier/vogelgrippe-ausbrueche-schleswig-holstein-hessen-529519>

## Bird flu causing 'catastrophic' fall in UK seabird numbers, conservationists warn

Report by RSPB and British Trust for Ornithology finds H5N1 has caused a loss of 75% of the great skua population and a 25% decline in northern gannets



Gannets nest in a small number of large colonies, making them more vulnerable to disease. The UK has more than half of the world's northern gannets. Photograph: Mark Smith/Getty

The UK has lost more than three-quarters of its great skuas on surveyed sites since bird flu struck, according to the **first report** quantifying the impact of H5N1 on seabird populations.

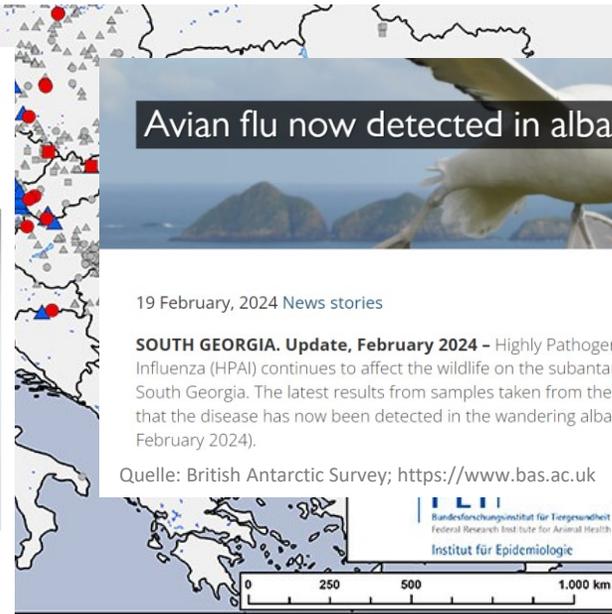
Quelle: <https://www.theguardian.com/environment>

## Avian flu now detected in albatrosses on South Georgia

19 February, 2024 News stories

**SOUTH GEORGIA. Update, February 2024** - Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI) continues to affect the wildlife on the subantarctic islands of South Georgia. The latest results from samples taken from the islands reveal that the disease has now been detected in the wandering albatross (as at 9 February 2024).

Quelle: British Antarctic Survey; <https://www.bas.ac.uk>



Press Office

Contact the Press Office

Share this



## Over 1.5 million chickens lost in cases of 2024

Avian influenza is confirmed in four commercial poultry operations – in California – in early January.

Roy Graber  
January 9, 2024

Quelle: <https://www.wattagnet.com/poultry-meat/diseases-health/avian-influenza>



Quelle: ADIS, W



TIERPARK BERN  
Dählhölzli + BärenPark



ZOO BASEL



UNIVERSITÄT BERN



# Tierpark Bern



07.März 2024 - Geflügeltagung 2024

6



**TIERPARK BERN**  
Dählhölzli + BärenPark



**ZOO BASEL**



**UNIVERSITÄT  
BERN**



# Tierpark Bern 2022/2023

- 2022: Zwei tote Graureiher und ein Krauskopfpelikan wurden positiv auf HPAI (H5N1) getestet
- 28.02.2022 – 31.03.2022: offiziell verordnete Quarantäne der Vögel
- 11.2022 – 01.05.2023: offiziell verordnete Quarantäne der Vögel **fast ein halbes Jahr!**



# Tierpark Bern: Massnahmen und Folgen





# Tierpark Bern: Massnahmen und Folgen





# Tierpark Bern: Weiteres Vorgehen

- Längerfristiges Einstellen von Zoovögeln nicht geeignet
- Erneute Präventionsmassnahmen sind zu erwarten
- Impfung in den meisten europäischen Ländern für Wirtschaftsgeflügel nicht zugelassen – somit keine Entwicklung/Zulassung kommerzieller Impfstoffe
- Serologische Unterscheidung geimpfter von infizierten Vögeln ist bei inaktivierten Impfstoffen schwierig.
- Impfung ausgewählter Zoovögel mit inaktiviertem Impfstoff H5N2 Nobilis Influenza hat gezeigt, dass nicht alle Vogelarten mit einer ausreichenden Immunantwort reagieren [Furger et al, 2008].

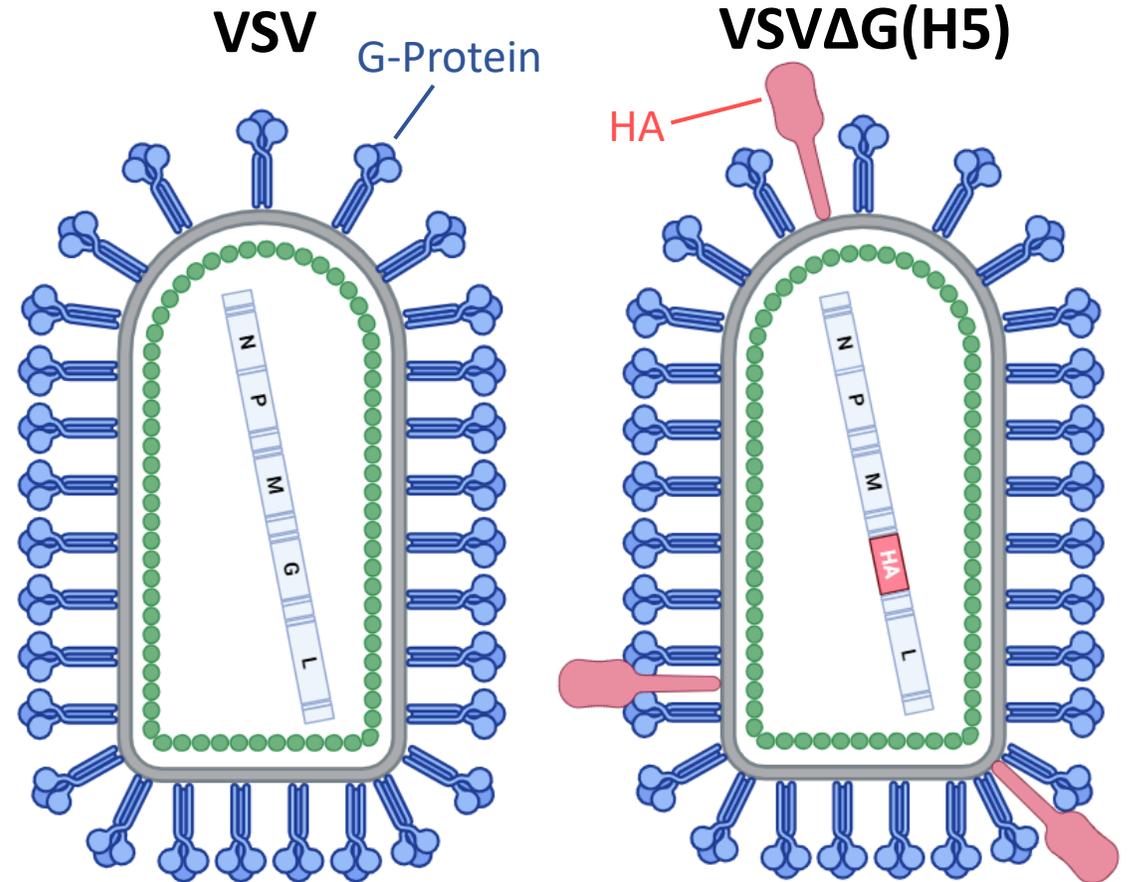




# VSV $\Delta$ G(H5)

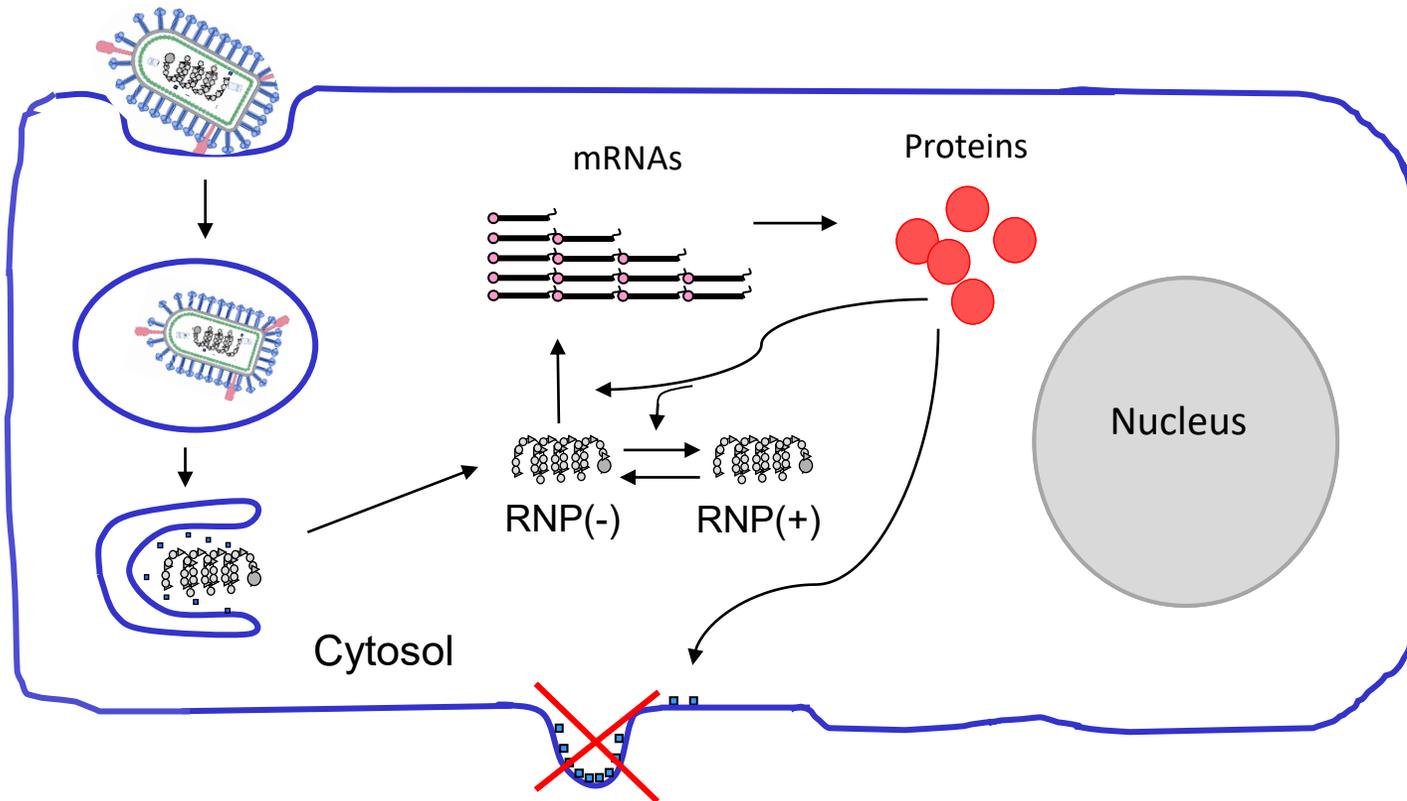


- Das Virus der vesikulären Stomatitis (VSV) ist kein natürliches Pathogen von Vögeln
- HA Antigen von A/Pelican/Bern/1/2022 (H5N1, clade 2.3.4.4b)
- Vermehrung von VSV $\Delta$ G(H5) nur auf Helferzellen möglich, die das G-Protein exprimieren.
- Immunisierung von Hühnern mit VSV-Replikon-Partikeln führte zu 100% Schutz gegen H5N1 [Halbherr et al, 2013]





# Das Prinzip der Replikon-Partikel



- Effektives Einschleusen in die Zelle durch das G-Protein
- Transkription/Replikation im Zytoplasma
- Amplifikation der RNA → hohe Expression des HA Antigens
- Virale RNA stimuliert das angeborene Immunsystem
- Keine Herstellung weiterer infektiöser Partikel, da das nötige G-Protein fehlt!

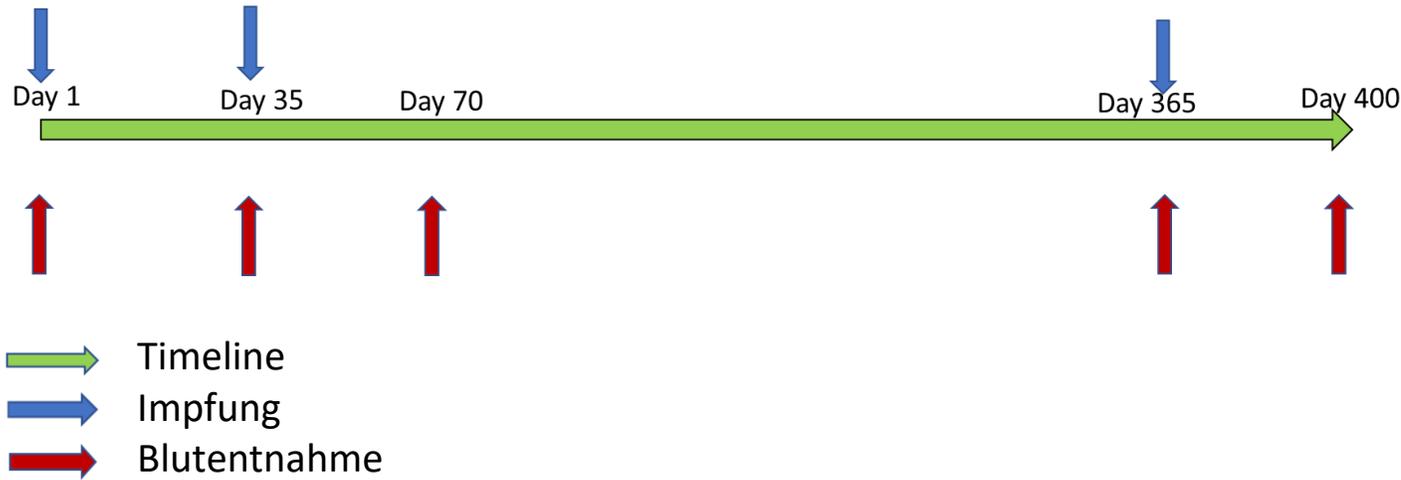


# Voraussetzungen für den Versuch

- Genehmigung durch das BAFU zur Freisetzung eines gentechnisch veränderten Organismus (GVO)
- Genehmigung durch kantonale Tierversuchskommission (Tierversuchsantrag)
- Im Rahmen eines wissenschaftlichen Projekts mit folgenden Fragen:
  - Ist die Impfung unter Zoo-Bedingungen praktikabel?
  - Schützt die Impfung gegen hochpathogene H5N1 unter natürlichen Bedingungen?
  - Gibt es artspezifische Unterschiede in Umfang und Dauer der spezifischen Antikörperantwort gegen das HA-Antigen?
  - Gibt es Nebenwirkungen aufgrund der Impfung?
  - Wird der Vektorimpfstoff ausgeschieden?



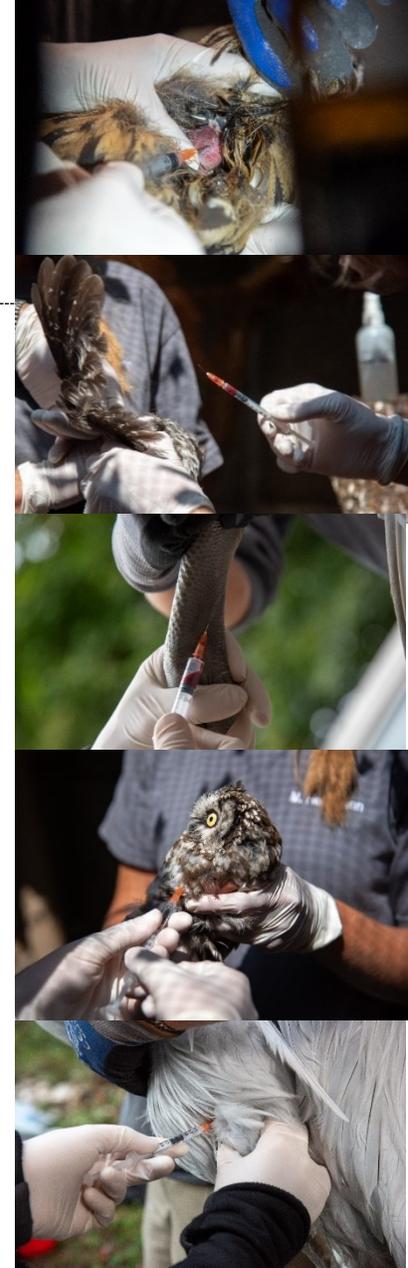
# Versuchsablauf



- Timeline
- Impfung
- Blutentnahme

- Blutentnahme: Von der rechten Jugularvene, der Ulnarvene oder der medialen Metatarsalvene
- Impfung: Intramuskulär in die Pektoral- oder Tibiotarsalmuskulatur mit  $1 \times 10^8$  ffu (KGW >1.5kg) resp.  $5 \times 10^7$  ffu (KGW <1.5kg)

	Total
Anzahl Vögel	348
Geimpft	317
Kontrolltiere (Blutentnahme, aber keine Impfung)	31
Arten	24





# Untersuchungen

- Klinische Untersuchung vor jeder Blutentnahme
- Sieben Tage Monitoring der Vögel auf mögliche Nebenwirkungen
  - Es konnten **keine Nebenwirkungen** der Impfung beobachtet werden.
- Wasser- & Kot-Proben: RT-qPCR (VSV)
  - Bisher **keine Ausscheidung des Impfstoffs** festgestellt
- Diagnostik:
  - NP- und ggf. H5-ELISA
  - Virusneutralisationstest



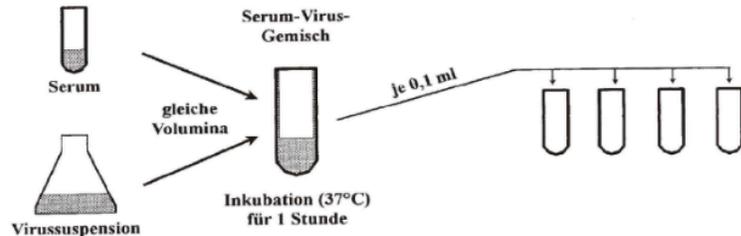
Krauskopfpelikan (AAX), 16.03.2022



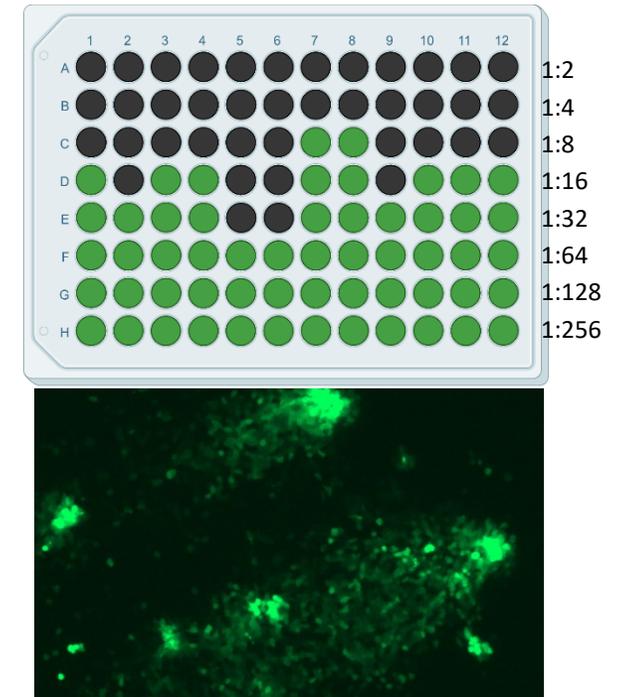
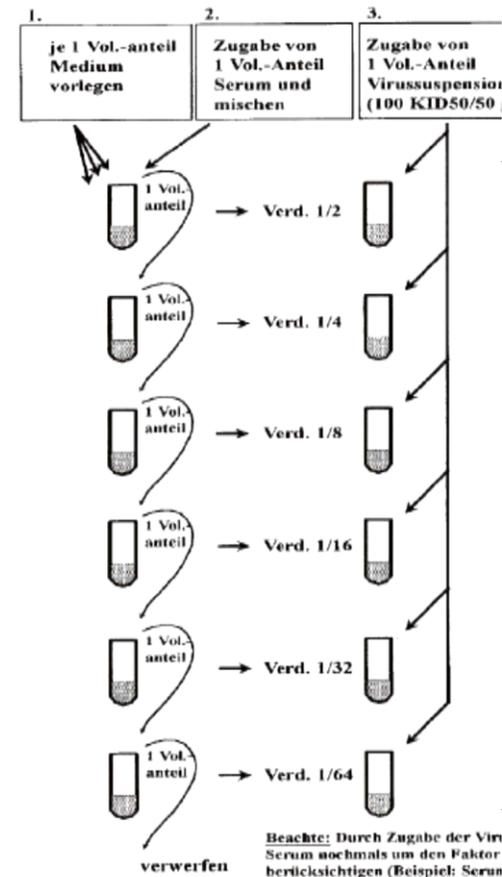
Krauskopfpelikan (AAX), 30.08.2023



# Virusneutralisationstest



- ND50 = neutralisierende Dosis 50%  
→ Definition: Reziproker Wert der Serumverdünnung, die eine vollständige Virusneutralisation in 50% der Proben bewirkt.
- ND50 zwischen 10 bis 20 führte bei geimpften Hühnern zu einem vollständigen Schutz vor H5N1- Influenzaviren [Halbherr et al, 2013]

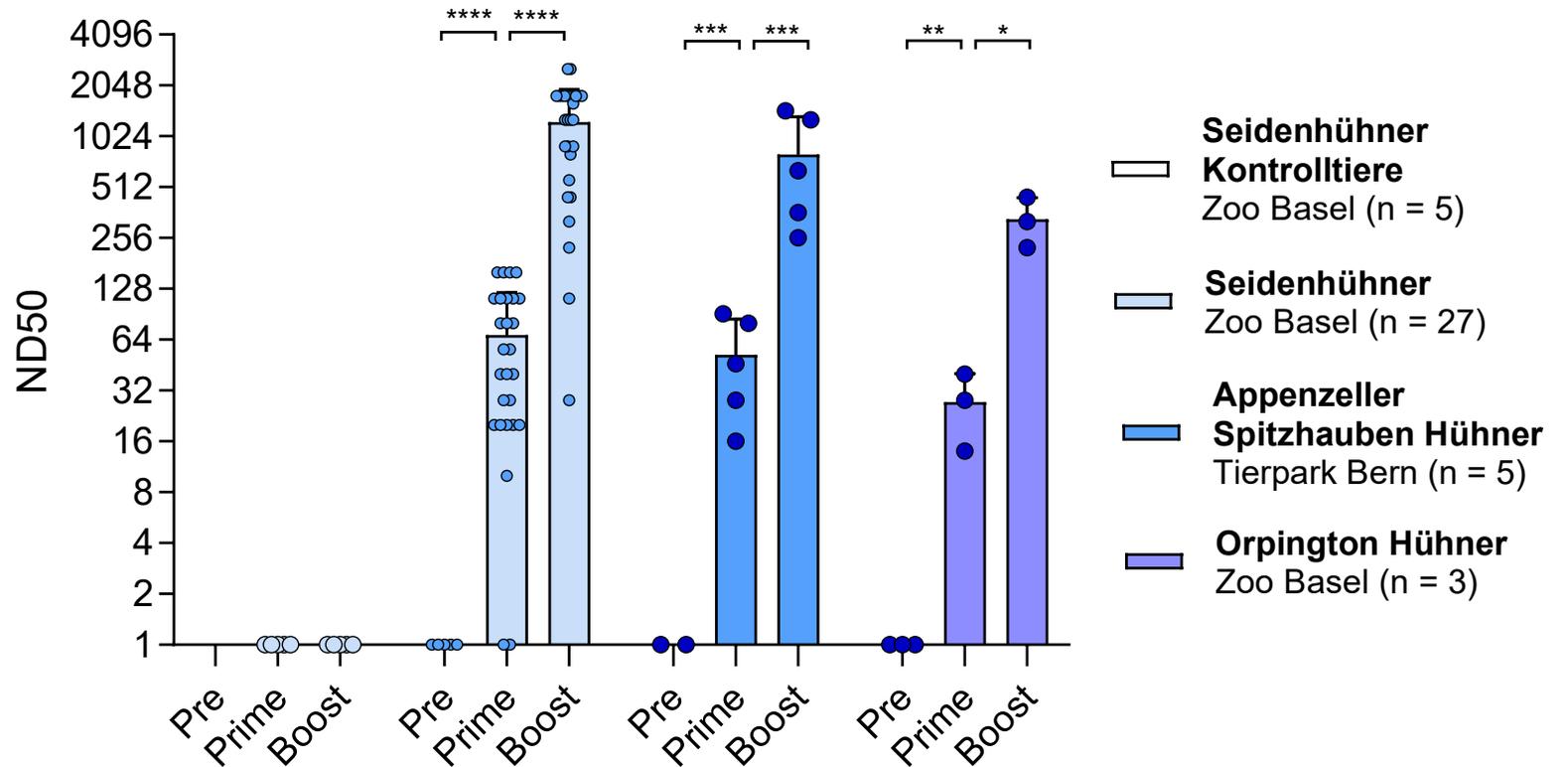




# Hühner im Tierpark Bern und Zoo Basel



Foto ©Zoo Basel



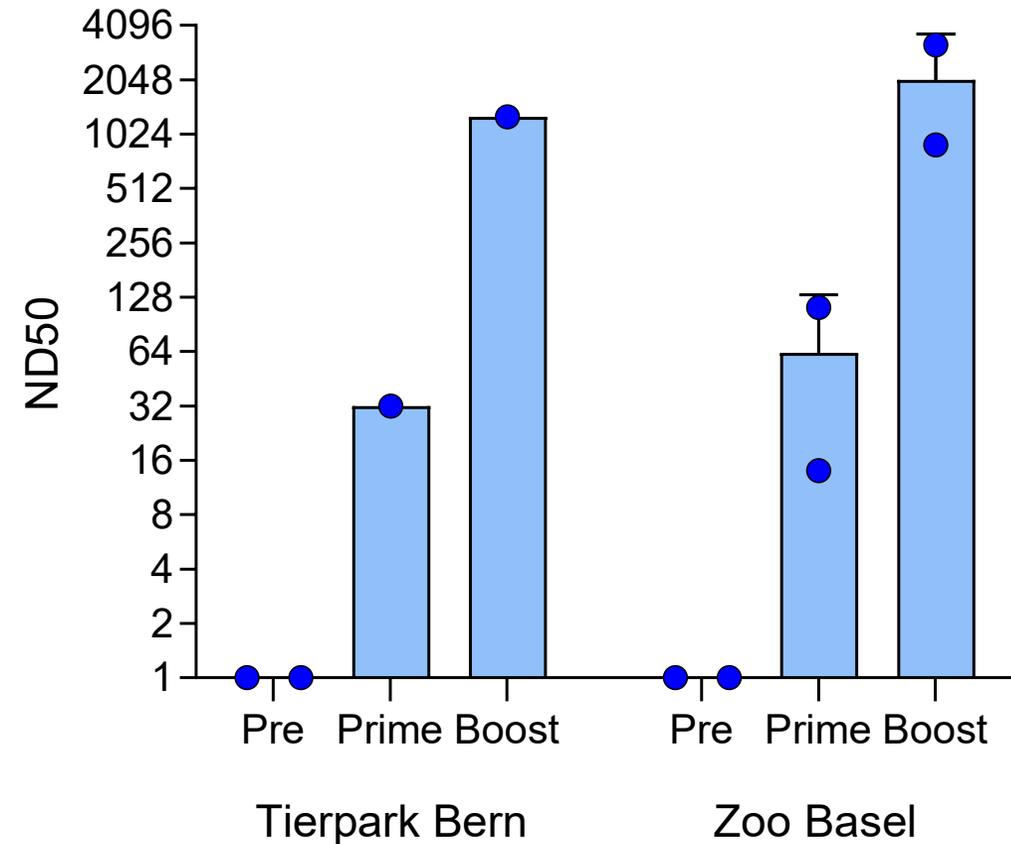




# Steinkauz im Tierpark Bern und Zoo Basel



Foto: <https://www.mein-schoener-garten.de/tiere/voegel/steinkaeuze/steinkauz>





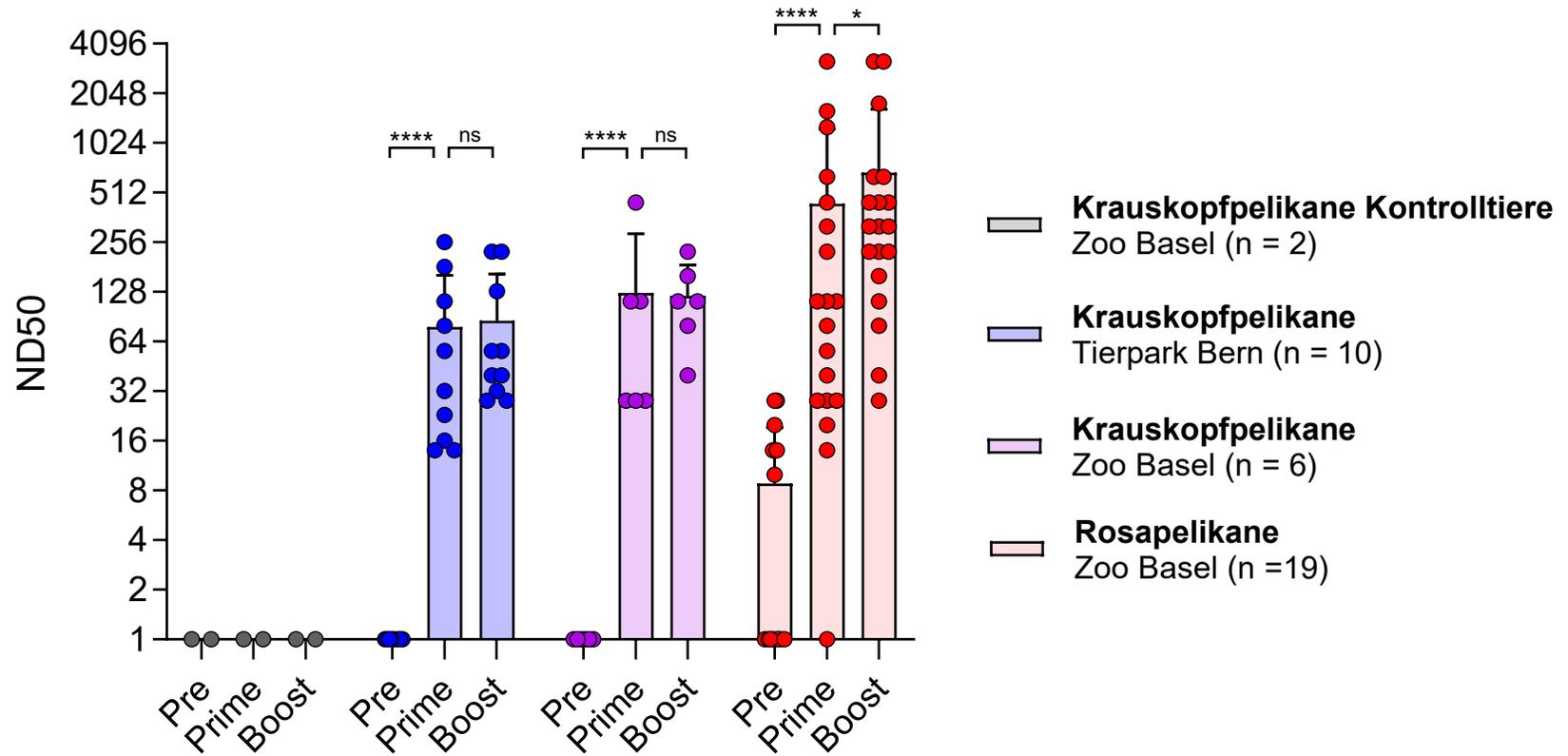
# Krauskopfpelikane und Rosapelikane



Foto ©Tierpark Bern



Foto ©Zoo Basel

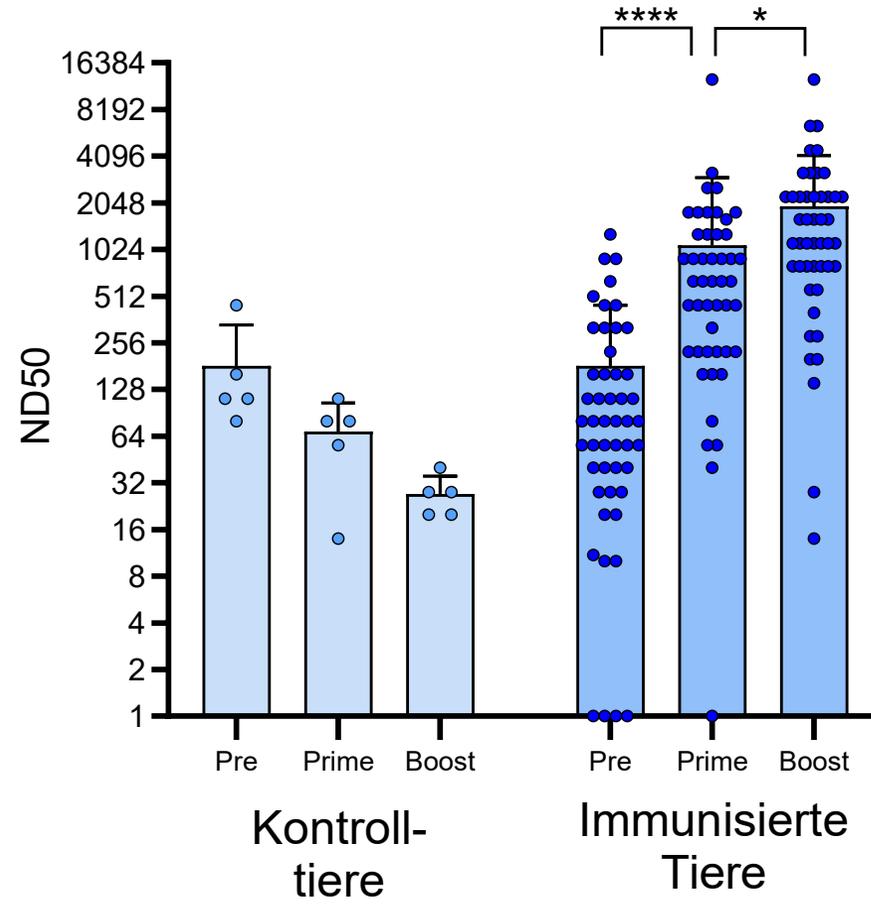




# Rosaflamingos im Tierpark Bern und Zoo Basel



Foto ©Tierpark Bern





# Zusammenfassung

---

- HPAI (H5N1) stellt auch zukünftig eine ernstzunehmende Bedrohung sowohl für das Nutzgeflügel wie auch für Wildvögel dar!
- VSVΔG(H5) ist ein multiplikations-inkompetentes Vektorvakzin, welches:
  - Unter Zoo-Bedingungen praktikabel ist
  - Bei allen getesteten Vogelarten zur Bildung von spezifischen, neutralisierenden Antikörper gegen das HA-Antigen führt.
  - Keine Nebenwirkungen zeigt.
  - Nicht ausgeschieden wird.



# Ausblick

Gibt es artspezifische Unterschiede in Umfang und **Dauer** der spezifischen Antikörperantwort gegen das HA-Antigen?

- Blutentnahme und dritte Immunisierung nach einem Jahr

Zulassung für Zoovögel...?

.... Es bleibt spannend!



Foto ©Tierpark Bern



# Vielen Dank!

## IVI Mittelhäusern/Bern

Gert Zimmer  
Barbara Wieland  
Nathalie Rochat  
Karin Darpel  
Claudia Bachofen  
Sushila Gordon-Lennox  
Fabrizio Troia  
Lisa Buttica

## Tierpark Bern

Stefan Hoby  
Friederike von Houwald  
Elisabeth Heiderich  
Tierpflegende

## Zoo Basel

Christian Wenker  
Fabia Wyss  
Andrea Cassani  
Tierpflegende

## BAFU

Bernadette Guenot



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

## Stiftung Tierspital in Basel