

# Verdacht einer ungenügenden Wirksamkeit bei Impfstoffen

## Eine neue RHDV-Variante als Beispiel

Neben den klassischen Nebenwirkungen von Impfstoffen, die als Lokalreaktionen oder generalisierte Erscheinungen bei Tieren und Menschen auftreten, werden noch weitere Geschehnisse unter den Pharmakovigilanzmeldungen erfasst. Dies betrifft Überschreitungen der Wartezeit, Beeinträchtigungen der Umwelt und den Verdacht auf ungenügende Wirksamkeit. Letztere wird hier anhand einer neuen RHDV-Variante näher betrachtet.

Tab. 1: Mögliche Abweichungen von der Gebrauchsinformation („Off-Label-Use“)

	Art der Abweichung	Beispiele
<b>Anwendung</b>	Applikationsart	Verwechslung oder Fehlinjektion
	Injektionsstelle	Ist bei vielen Impfstoffen festgelegt
	Injektionsvolumen	Unterdosierung
	Impfschema/Wiederholungsimpfungen	Deutliche zeitliche Abweichungen der vorgegebenen Impfintervalle
<b>Lagerung</b>	Verwendbarkeit	Überschreitung des Haltbarkeitsdatums
	Falsche Lagertemperatur	Zimmertemperatur anstatt Kühlschrantemperatur
<b>Zeitgleiche Anwendung anderer Arzneimittel</b>	Pharmazeutika	Immunsuppressive Arzneimittel

Bei den Impfstoffen spielt der Verdacht einer ungenügenden Wirksamkeit (Lack of Expected Efficacy) eine wichtige Rolle. Die Impfung erfolgt in aller Regel als vorbeugende Maßnahme bei gesunden Tieren. Alle Impfmaßnahmen werden dokumentiert und sind bei Kleintieren

und Pferden über den Impfpass, bei Nutztieren über die vorgeschriebenen Aufzeichnungen des Tierarztes bzw. des Landwirtes nachvollziehbar. Die Beurteilung der Wirksamkeit von Impfstoffen ist allerdings ein besonders schwieriges Gebiet. Sehr viele unterschiedliche Faktoren können eine Rolle spielen, die einerseits im Impfstoff selbst, häufig aber auch in der Anwendung des Impfstoffs, bei dem Impfling oder Bestand selbst (z. B. subklinische Infektionen, andere Behandlungen) oder in einer besonderen epidemiologischen Situation (z. B. besonders hoher Infektionsdruck oder eine neue Erregervariante) bedingt sein können. Wesentlich ist, ob die Wirksamkeit beim Einzeltier oder bei Nutztieren auf Bestandsebene beurteilt werden muss.

Grundsätzlich kann die zugesicherte Wirksamkeit eines Tierarzneimittels nur nach bestimmungsgemäßer Anwendung entsprechend der Gebrauchsinformation erwartet werden. Abweichungen von der Gebrauchsinformation („Off-Label-Use“) sind in vielen Bereichen möglich (Tab. 1).

Die zugesicherte Wirksamkeit der jeweiligen Anwendungsgebiete wird für die Impfstoffe im Zulassungsverfahren anhand der vorgelegten Unterlagen festgelegt. Auch wenn einige Impfstoffe (z. B. gegen Tetanus oder Tollwut) eine

sehr gute Wirksamkeit nachweisen können, ist ein 100-prozentiger Schutz von keinem Impfstoff zu erwarten. Vielmehr sind die Aussagen zur Wirksamkeit je nach Erreger unterschiedlich. Selbst bei Impfstoffen zur Bekämpfung der gleichen Infektionskrankheit können die Aussagen zur Wirksamkeit zwischen den Impfstoffen verschiedener Hersteller voneinander abweichen.

An einem Einzelfall lässt sich eine unzureichende Wirksamkeit eines Impfstoffs kaum bewerten. In der Regel ergeben erst mehrere gleichartige, aber unabhängig voneinander auftretende Ereignisse ein Pharmakovigilanzsignal für ein verstärktes Monitoring oder gezielte Untersuchungen. So trägt das Pharmakovigilanz-Meldesystem durch eine Kontrolle der Nebenwirkungsmeldungen nach der Zulassung und Markteinführung von Tierimpfstoffen zur kontinuierlichen Überprüfung der Wirksamkeit bei.

Hierbei tauschen sich die zuständigen nationalen Behörden auf europäischer Ebene regelmäßig in der Pharmakovigilanz-Arbeitsgruppe der Europäischen Arzneimittelagentur untereinander aus. Beispielsweise hatte die französische Behörde auf das Auftreten einer neuen RHDV-Variante bei Kaninchen hingewiesen. Das PEI hat gemeinsam mit dem Friedrich-

## Hinweis

Die in dieser Rubrik aufgeführten Informationen basieren auf Spontanmeldungen von Verdachtsfällen, welche die in der veterinärmedizinischen Praxis tatsächlich auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nur zum Teil erfassen.

UAW werden nur dann erwähnt, wenn mindestens drei unabhängige Meldungen zu einer Substanzklasse erfolgt sind. Die Auflistung hat deskriptiven Charakter und kann nur als Orientierung dienen. Rückschlüsse auf Inzidenzen (Verhältnis der UAW zur Zahl der Behandlungen) sind, basierend auf dem Spontanmeldesystem, nicht möglich.

Es sei darauf hingewiesen, dass es bei einer häufigen Anwendung auch zu einer häufigeren Meldung von UAW kommen kann.

Loeffler-Institut (FLI) darauf im Deutschen Tierärzteblatt aufmerksam gemacht (DTBL 6/2011, S. 746). Nach mehr als zwei Jahren ist jetzt der erste Fall in Deutschland aufgetreten.

Wir möchten betonen, dass sich anhand des bisher einzigen Falles in Deutschland noch keine Aussage über die Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe gegenüber dieser RHDV-Variante treffen lässt. Auffallend ist, dass auch junge Kaninchen unter zwei Monaten erkrankt sind. Es ist deshalb wichtig, dass bei weiteren Verdachtsfällen einer RHD-Erkrankung in geimpften Beständen ein Erregernachweis durchgeführt wird.

Bei einem Nachweis von RHDV sollte Probenmaterial (am besten eignet sich Lebergewebe) zur Virusdifferenzierung an das FLI eingeschickt werden.

Auf unsere Bitte hin, hat Dr. Horst Schirrmeyer vom FLI im nachfolgenden Beitrag die aktuellen Informationen zu dem ersten Fall von RHD-2 in Deutschland zusammengestellt.

*Klaus Cufßler, PEI*

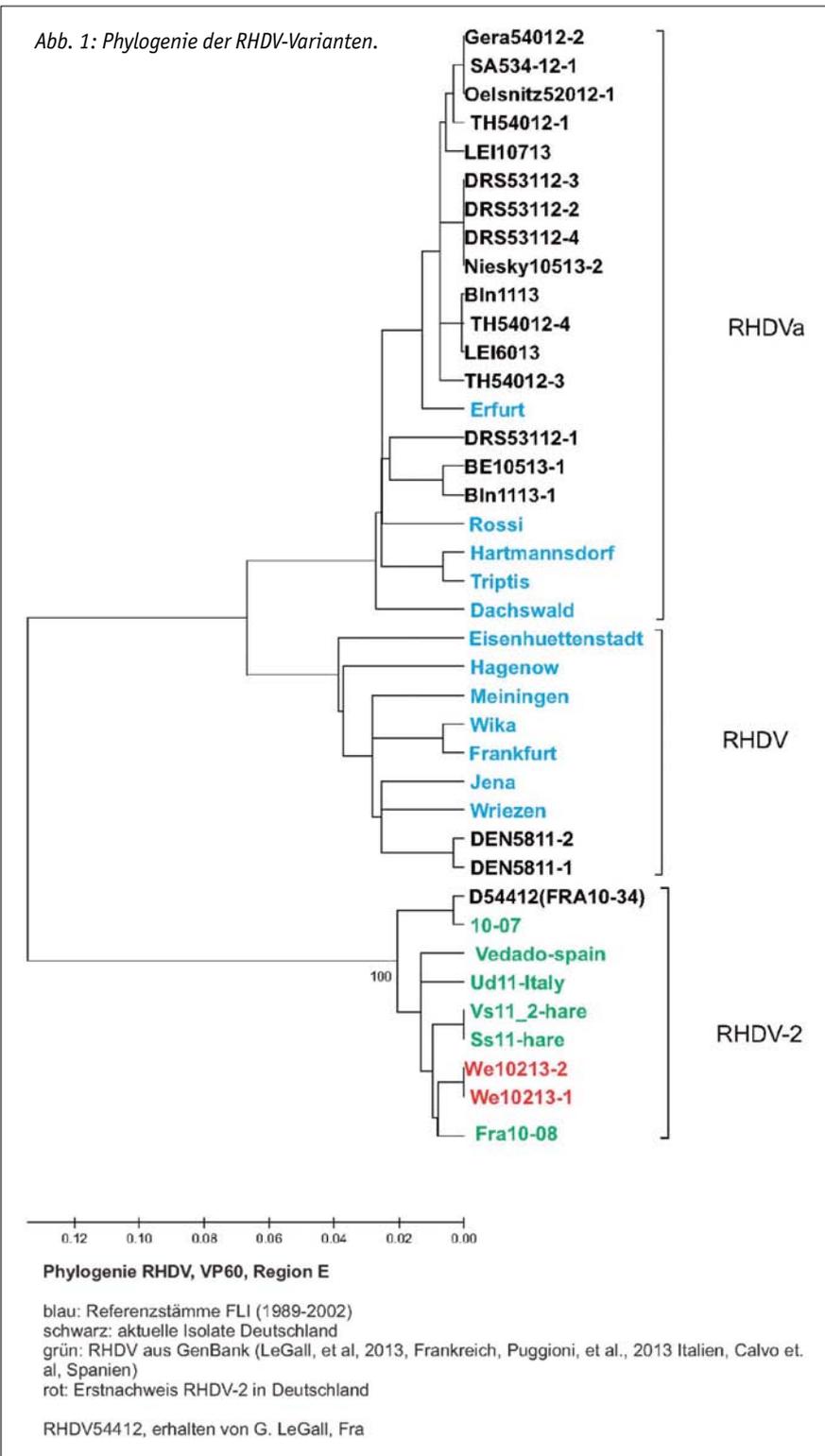
## Neue Variante des RHD-Virus nun auch in Deutschland entdeckt

In Frankreich wurde im Jahr 2010 eine neue Variante des Virus der hämorrhagischen Kaninchenkrankheit (Rabbit Haemorrhagic Disease – RHD) festgestellt [1], gegen die in Frankreich verfügbaren Impfstoffe keinen oder nur einen sehr eingeschränkten Schutz induzierten. Nunmehr wurde diese Virusvariante, die von den französischen Erstbeschreibern aktuell als RHDV-2 bezeichnet wird, erstmals auch in Deutschland in einem Kaninchenbestand im Kreis Unna, Nordrhein-Westfalen, nachgewiesen. In dem Bestand waren Ende Juni 2013 bei Kaninchen, die Ende Mai mit einem handelsüblichen RHD-Impfstoff geimpft worden waren, Todesfälle aufgetreten. Insgesamt starben zehn von 23 geimpften Tieren im Alter zwischen drei und sechs Monaten. Darüber hinaus verendeten mehrere zwischen vier und sieben Wochen alte Jungtiere, die zum Zeitpunkt der Bestandsimpfung noch zu jung für eine Vakzination waren. Anhand von Klinik und Pathologie wurde am Untersuchungsamt in Münster die Verdachtsdiagnose RHD gestellt. Im Ergebnis einer weitergehenden Untersuchung am FLI wurde mittels Hämagglutinationstest, Elektronenmikroskopie und ELISA bestätigt, dass es sich um ein RHDV handelt.

Die in der diagnostischen Routine angewendete und als OIE-Standardmethode ausgewiesene real-time RT-PCR [2] war jedoch negativ. Sequenzierungen ergaben, dass eine hohe Homologie auf Nukleinsäureebene (98 Prozent im für die hypervariable Region E des Hauptstrukturproteins kodierenden Bereich, **Abb. 1**) zu dem erstmals im April 2010 in Nord-West-Frankreich bei Wild- und Hauskaninchen aufgetretenen RHDV besteht, während die Ver-

Anzeige

Abb. 1: Phylogenie der RHDV-Varianten.



wandtschaft zu den klassischen RHDV wesentlich geringer ist (ca. 80 Prozent). Eine nach Sequenzangaben der französischen Kollegen vorsorglich etablierte, an diese Virusvariante angepasste RT-PCR war positiv. Somit kann der Erstnachweis für Deutschland als gesichert angesehen werden.

**Die RHDV-Varianten im Vergleich**

Das RHDV-2 unterscheidet sich von den klassischen RHDV und RHDVa durch eine geringere

Virulenz, einen etwas protrahierteren Krankheitsverlauf und die Tatsache, dass auch jüngere Tiere empfänglich sind. Das Virus hat in Frankreich die herkömmlichen Stämme inzwischen weitgehend verdrängt und wurde mittlerweile auch in Italien [3], Spanien [4] und Portugal (unveröffentlicht) nachgewiesen, jedoch ohne dort die starke Verbreitung erreicht zu haben wie in Frankreich. Interessanterweise wurde das Virus auch im Zusammenhang mit RHD-ähnlichen Erkrankungen bei Sardischen

Feldhasen (*Lepus capensis mediterraneus*) festgestellt [5]. Somit scheint mit der neuen Virusvariante auch eine Speziesbarriere übersprungen worden zu sein, denn Feldhasen erkranken normalerweise nicht nach Kontakt mit den klassischen RHD-Virusstämmen.

Die Mortalitätsrate unter geimpften Kaninchen in Frankreich lässt vermuten, dass die bisherigen kommerziellen Impfstoffe nur einen teilweisen Schutz vermitteln [1]. Die Tatsache, dass beim ersten deutschen Seuchenausbruch ältere, bereits mehrfach vakzinierter Zuchttiere nicht betroffen waren, deutet darauf hin, dass eine geboosterte Immunität auch protektiv ist.

Die Pathologie ist der der klassischen RHD-Infektion vergleichbar, infolge des Exitus nach subakutem und chronischem Verlauf sind Bilder eines ausgeprägten Ikterus häufiger zu finden. Die Erregerdiagnostik mittels Hämagglutinationstest und Elektronenmikroskopie ist möglich, allerdings gibt es kaum Daten über die Treffsicherheit bei prolongierten Verläufen. Der kommerziell erhältliche Antigen-ELISA (INgezim RHDV DAS®, Ingenasa) ist für den Nachweis ebenso geeignet wie die vom FLI bereitgestellten monoklonalen Antikörper (vgl. AVID-Methodensammlung). Unterscheidungen zwischen den Varianten sind derzeit jedoch lediglich mittels differenzierender RT-PCR-Protokolle am FLI möglich.

In Deutschland ist die RHD seit 1988 bekannt. In jedem Jahr gibt es eine beträchtliche Zahl von Seuchenausbrüchen mit saisonalen Gipfeln. Das Virus hat sich im Laufe der Jahre stetig verändert. Während bis Ende der 1990er Jahre überwiegend relativ einheitliche RHD-Viren nachgewiesen wurden, finden wir in den letzten Jahren v. a. eine als RHDVa bezeichnete Virusvariante, die erstmals 1996 zeitgleich in Italien und Deutschland nachgewiesen wurde und in Deutschland heute dominant auftritt. Nunmehr hat das Virus offenbar einen weiteren Schritt in seiner evolutionären Entwicklung gemacht.

Horst Schirrmeyer, FLI

**Literatur**

[1] Le Gall-Reculé, G.; Zwingelstein, F.; et al. (2011): Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in France. *Vet Rec* 20 168: 137–138.

[2] Gall, A.; Hoffmann, B.; et al. (2007): Detection of viral RNA in rabbits which overcome an experimental RHDV infection detected by a highly sensitive multiplex real-time RT-PCR. *Veterinary Microbiol.* 120: 17–32.

[3] Le Gall-Reculé, G.; Lavazza, A.; et al. (2013): Emergence of a new lagovirus related to Rabbit Haemorrhagic Disease Virus. *Vet Res.* 44(1): 81.

[4] Dalton, K. P.; Nicieza, I.; et al. (2012): Variant rabbit hemorrhagic disease virus in young rabbits, Spain. *Emerg Infect Dis.* 18(12): 2009–2012.

[5] Puggioni, G.; Cavadini, P.; et al. (2013): The new French 2010 Rabbit Hemorrhagic Disease Virus causes an RHD-like disease in the Sardinian Cape hare (*Lepus capensis mediterraneus*). *Vet Res.* 44(1): 96.

[6] Calvo, J. H.; Sarto, P.; Calvete, C. (2012): Detection of a new variant of rabbit haemorrhagic disease virus in Spain. unpublished, GenBank JQ627641

# Intradermal impfen, aber richtig!

## Die Gebrauchsinformation schreibt die Applikationsstellen vor

In der Haut befinden sich zahlreiche immunologisch hochaktive Zellen und Mediatoren [1]. Das Immunsystem der Haut wird daher schon seit längerer Zeit für Immunisierungen genutzt. In der Humanmedizin wird Tollwutimpfstoff aus Zellkulturen in vielen außereuropäischen Ländern aus Kostengründen auch intradermal appliziert, was die WHO als sicher und wirksam einstuft [2]. In der Veterinärmedizin sind einige Impfstoffe gegen Kaninchen- (RHD und Myxomatose) und Schweinekrankheiten (Aujeszky-, PRRSV-, *Mycoplasma hyopneumoniae*-Infektionen) für die intradermale Applikation zugelassen. Bei Tieren kommt hier überwiegend die nadellose Impfung mit Applikatoren zum Einsatz (Abb. 1); die Impfstoffdosis wird mit hohem Druck in die Haut appliziert [3]. Dazu sind spezielle Handgeräte notwendig, deren Eignung für die entsprechenden Impfstoffe belegt sein muss. Entweder ist der Applikator in der Gebrauchsanweisung genannt, oder die Produktbeschreibung des Applikators nennt produktspezifisch die einsetzbaren Impfstoffe.



Abb. 1: Impfung beim Ferkel mit einem intradermalen Applikator.

Foto: LSZ Boxberg

### Applikationsort bestimmungsgemäß wählen

Bei der intradermale Injektion ist der Applikationsort besonders wichtig. Die Hautpartien, für die eine sichere und effiziente Impfung während des Zulassungsverfahrens dokumentiert wurde, werden deshalb in der Gebrauchsinformation aufgeführt (Tab. 1). Abweichungen von diesen vorgegebenen Applikationsstellen gelten als nicht bestimmungsgemäße Anwendung („Off-Label-Use“). Beispielsweise ist die intradermale Impfung bei größeren Schweinen im Perianalbereich nicht durch die Gebrauchsinformation abgedeckt und somit „off-label“. Diese Anwendungsform wird teil-

weise bei Text, Bild- und Videomaterial für ein Applikationssystem dargestellt.

Bei der Abgabe von Impfstoffen zur Anwendung durch den Tierhalter, hat der abgebende Tierarzt den Tierhalter oder die von diesem beauftragte Person in der Anwendung des Mittels eingehend zu unterweisen (§ 44 Abs. 1 Tierimpfstoff-Verordnung). Dazu gehört naturgemäß auch der Hinweis auf die in der Gebrauchsinformation festgelegten Applikationsstellen. Nach der Anwendung des Impfstoffs durch den Tierhalter muss der Tierarzt weiterhin den Bestand klinisch auf Impfreaktionen untersuchen. Dies setzt voraus, dass die Applikationsstellen festgelegt sind.

Um Missverständnissen vorzubeugen, empfiehlt es sich für den bestandsbetreuenden Tierarzt bei der Belehrung im Rahmen der Impfstoffabgabe auch den genannten Applikationsort im Anwendungsplan zu dokumentieren.

Klaus Cußler, PEI

### Literatur

- [1] Enk, A.; Knop, J. (2002): Das Immunsystem der Haut. Die gelben Hefte 42: 1–10.
- [2] WHO (2010): Rabies vaccines: WHO position paper – Recommendations. *Vaccine* 28(7): 140–142.
- [3] Chase, C. C. L.; Daniels, C. S.; et al. (2008): Needle-free injection technology in swine: Progress toward vaccine efficacy and pork quality. *J Swine Health Prod.* 16: 254–261.

Tab. 1: Hinweise der Gebrauchsinformationen zu Impfstoffen für die intradermalen Anwendung

Tierart	Impfstoff	Injektionsstelle	Applikator
Kaninchen	Cunivak JET	Innenseite der Ohren	Injektor DERMOJET
	Dercunimix	Intradermal am Ohr	Der Applikator ist entsprechend den Angaben des Herstellers einzusetzen
	Lapimed Myxo id	Die Injektion erfolgt intradermal	Der Applikator ist entsprechend den Angaben des Herstellers einzusetzen
	RIKA-VACC® Myxo jet	Die intradermale Impfung erfolgt an der Innenseite der Ohren. Es kann auch an der seitlichen Brustwand hinter dem Schulterblatt oder in die Muskulatur der Hinterextremität geimpft werden	Injektor DERMOJET
Schwein	Porcilis M Hyo ID ONCE	Im Bereich des seitlichen Nackens oder entlang der Rückenmuskulatur	Mit einem intradermalen Applikator
	Porcilis PRRS	Im Bereich des Nackens (dorsal, links- oder rechtsseitig) oder entlang der Rückenmuskulatur	

## Informationen in Kürze

### Veränderte Verkehrsfähigkeit von Veracin compositum® und Streptocombin®

Zusätzlich zu den bereits bekannten Informationen möchte das BVL noch einmal auf die veränderte Verkehrsfähigkeit von Veracin compositum und Streptocombin hinweisen. Bei beiden Produkten der Firma Albrecht GmbH bestand bisher nur eine fiktive Zulassung, aufgrund einer Klage gegen die Teil-Versagung aus der Nachzulassung. Mit den beiden Beschlüssen des Oberverwaltungsgerichts Niedersachsen vom 16. Mai 2013 sind diese Teilversagungen nun rechtskräftig. Demnach gibt es Einschränkungen bei den Zieltierarten, den Indikationen und verlängerte Wartezeiten, die zu beachten sind. Die Produkte sind nun wie folgt zugelassen:

**Veracin compositum:** Zur Behandlung von durch Penicillin- und Streptomycin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Atemwegserkrankungen bei Rindern (Kälber bis 150 kg Körpergewicht) und Schweinen bis 50 kg Körpergewicht. Wartezeiten: Rind (Kalb) essbares Gewebe 110 Tage und Schwein essbares Gewebe 130 Tage.

**Streptocombin:** Zur Behandlung von durch Benzylpenicillin- und Dihydrostreptomycin-empfindliche Erreger hervorgerufenen Atemwegserkrankungen bei Rindern und Kälbern. Wartezeiten: Rind essbares Gewebe 45 Tage, Milch sechs Tage und Rind (Kalb) essbares Gewebe 45 Tage.

Die bis zu diesem Zeitpunkt noch fiktiv zugelassenen Produkte (u. a. mit weiteren Zieltierarten, weiteren Indikationen und erheblich kürzeren Wartezeiten) sind so nicht mehr verkehrsfähig, vgl. § 30 Abs. 4 Arzneimittelgesetz. Diese Produkte dürfen nicht mehr angewendet oder verschrieben werden. Die Rückgabe der Arzneimittel an den pharmazeutischen Unternehmer unter entsprechender Kenntlichmachung ist zulässig. BVL

### Belgien: Veröffentlichung des Pharmakovigilanz Public Bulletins 2012

Die 1970 gegründete Gesellschaft der Pharmakologieprofessoren belgischer Universitäten (C.B.I.P.) veröffentlichte auf ihrer Homepage einen „Pharmakovigilanz Public Bulletin“ für das Jahr 2012. Demzufolge gingen bei der zuständigen belgischen Behörde AFMPS (Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé) im letzten Jahr 442 Berichte über Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) ein. Insgesamt 5093 Tiere und 34 Menschen waren betroffen. Über 50 Prozent der Meldungen betreffen Rinder, wobei sich mehr als die Hälfte dieser Meldungen auf das Auftreten Boviner Neonataler Panzytopenie bezieht. Die meisten Fälle wurden zwar im Jahr 2012 an die belgische Behörde übermittelt, traten jedoch schon in vorherigen Jahren auf. Der Bulletin beinhaltet außerdem eine Statistik zur Verteilung der Meldungen auf die einzelnen Arzneimittelgruppen. Der gesamte Bericht kann im Internet in französischer oder niederländischer Sprache unter [www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/13FVF2c.php](http://www.cbip-vet.be/fr/frinfos/frfolia/13FVF2c.php) eingesehen werden.

Quelle: [www.cbip-vet.be](http://www.cbip-vet.be)

### Doxycyclinkonzentration bei längerer Lagerung von Tabletten zur oralen Anwendung bei Tieren

In einer Untersuchung wurde die Konzentration über 28 Tage Lagerungszeit von Doxycyclin aus Doxycyclinhydrochlorid-haltigen Tabletten zur oralen Anwendung beim Tier überprüft. Die Tabletten wurden zerrieben und in einer 50 : 50-Mischung aus Sirup und Suspension gebunden. Es wurden zwei Zubereitungen (33,3 und 166,7 mg/ml) in jeweils drei Chargen für die Untersuchung hergestellt. Die Zubereitungen wurden lichtgeschützt in temperierten Räumen (22–26 °C und 2–8 °C) aufbewahrt. Die Konzentration des Doxycyclins wurde an den Tagen 1, 4, 7, 14, 21 und 28 gemessen.

An den Tagen 0–7 blieb die Konzentration des Doxycyclins in der Zubereitung nahezu unverändert (93–109 Prozent). Jedoch war die Konzentration am Tag 14 rapide gesunken und lag so an den Tagen 14, 21 und 28 mit <20 Prozent in der Zubereitung vor. Gemäß dieser Untersuchung sind Doxycyclinzubereitungen also nicht länger als sieben Tage verwendbar. Ein Einfluss durch die Lagerungstemperatur konnte nicht festgestellt werden.

Mark G. Papich, Gigi S. Davidson, Lisa A. Fortier (2013): Doxycycline concentration over time after storage in a compounded veterinary preparation. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 242(12): 1674–1678, doi: 10.2460/javma.242.12.1674

### Antibiotika-assoziierte Diarrhö bei Pferden

Assoziiert mit Durchfallgeschehen beim Pferd wird in der Literatur häufig das Auffinden von *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile* und *Salmonella* spp. in Fäzes beschrieben. Antibiotika sind in der Pferdemedizin wichtig und unverzichtbar. Interessant sind jedoch deren Einflüsse auf die gastrointestinale Mikrobiota des Pferdes. In einer Untersuchung aus den USA wurde dieser Einfluss näher untersucht.

15 Pferde wurden für die Untersuchung herangezogen. Fünf Tiere gehörten der Kontrollgruppe an, die übrigen erhielten Trimethoprim/Sulfadiazin oder Ceftiofur (eine Woche). Die Untersuchung der Kotproben ergab in der Antibiotika-Gruppe eine Reduktion von Cellulose abbauenden Bakterien um >99 Prozent während der Behandlung und auch noch eine Woche nach dem Absetzen des Arzneimittels. Die Proben der mit Ceftiofur behandelten Tiere zeigten am Ende der Behandlungszeit 75 Prozent weniger Laktobazillen als die der Kontrolltiere. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war die Anzahl von *Salmonella*-positiven Proben in der mit Antibiotika behandelten Tiergruppe höher, wohingegen auf die Anzahl der *C. perfringens*-Isolate kein Effekt beobachtet werden konnte. In den Proben der Kontrollgruppe war kein *C. difficile* nachweisbar, während bei allen behandelten Tieren ca. 10<sup>4</sup> KbE/g Kot gemessen werden konnten. Auch eine Woche nach dem Absetzen des Arzneimittels war *C. difficile* noch nachweisbar.

Diese Ergebnisse zeigen, dass Antibiotika die natürliche gastrointestinale Mikrobiota stören und die Ausbreitung von *Salmonella* spp. und *C. difficile* erlauben.

Brittany E. Harlow, Laurie M. Lawrence, Michael D. Flythe (2013): Diarrhea-associated pathogens, lactobacilli and cellulolytic bacteria in equine feces: Responses to antibiotic challenge. *Veterinary Microbiology*, 166: 255–232