

Welcher EHV 1-Impfstoff ist wirksamer? Und: Wirkt überhaupt einer der Impfstoffe vorbeugend oder dient die Impfung nur – dem dennoch sinnvollen Ziel – die Virusausscheidung zu reduzieren?

Der Artikel in VETimpulse 5/2010 (siehe unten) über eine ATF-Fortbildungsveranstaltung in Baden Württemberg hat Fragen aufgeworfen. Eine Antwort finden Sie in diesem Leserforum.

**INHALT**

<b>Lebendimpfstoff besser</b>	<b>1</b>
Artikel aus VETimpulse 5/2010	
<b>Kein Impfstoff schützt</b>	<b>1</b>
Beitrag von Prof. Dr. Dr. Peter Thein	
<b>Porzellan zerschlagen</b>	<b>2</b>
Leserbeitrag von Dr. Eberhard Dähne	

Equine Herpesviren (EHV 1) – Artikel VETimpulse 5/2010

**Lebendimpfstoff ist doch die bessere Vakzine**

(Stuttgart/mf) – Zur Prophylaxe einer EHV 1-Infektion ist nach aktuellem Stand der Kenntnisse einer Lebendvakzine klar der Vorzug zu geben, postulierte Professor Dr. Klaus Osterrieder. Nur sie sorgt für eine ausreichende zellvermittelte Immunantwort.

Mit dem Plädoyer für die Lebendvakzine sorgte Professor Dr. Klaus Osterrieder vom Institut für Virologie der FU Berlin, auf einer Tagung in Baden Württemberg für Irritationen unter Praktikern. Die Akademie für Tierärztliche Fortbildung (ATF) die Landestierärztekammer sowie der Pferdegesundheitsdienst der Tierseuchenkasse hatten zur Vorbereitung auf die Pferdezuchtsaison 2010 eingeladen und wollten dabei auch aktuelle Erkenntnisse zur equinen Herpesvirusinfektion ansprechen. Noch vor wenigen Jahren war an selber Stelle die Lebendvakzine und vor allem aber die sogenannte »Notimpfung« als quasi nutzlos bezeichnet worden.

Challenge-Versuche mit einem inaktivierten Kombinationsimpfstoff sowie einer modifizierten Lebendvakzine zeigen aber, dass die Ausbildung einer zytotoxischen Immunantwort die entscheidende Rolle spielt und nicht etwa die Höhe der neutralisierenden Antikörper. Inaktivatvakzinen aber haben die Ausbildung komplementbindender und virusneutralisierender Antikörpertiter zum Ziel.

»Nur für die Lebendvakzine (Prevaccinol®) lässt sich eine zellvermittelte Immunantwort in ausreichendem Maße nachweisen. Deshalb halte ich zum jetzigen Zeitpunkt die Lebendvakzine für den Impfstoff der Wahl, um vor

einer Erkrankung mit EHV-1 zu schützen. Auch als »Notimpfung« für die nachweislich gesunden Tiere in gefährdeten Beständen«, erklärt Osterrieder deshalb. Er gibt allerdings zu bedenken, dass auch die Lebendvakzine bei weitem nicht perfekt sei. »Es ist nicht klar wie lange die Immunität anhält, oder ob die Vakzine auch vor der Reaktivierung einer Infektion schützt. Außerdem zeigen auch lebend vakzinierte Pferde eine Virämie, während der es zur Virusausscheidung kommt.« Erklärtes Ziel jeder Impfung gegen equine Herpesviren ist es aber die Virusausscheidung zu minimieren und damit die Verbreitung zu stoppen.

**Neurologische Verlaufsform**

Osterrieder bestätigt auch, dass in den letzten Jahren vermehrt die neurologische Verlaufsform der Herpesinfektion zu beobachten ist. »Eine Variation in der viralen Polymerase (Punktmutation) ist für die Ausprägung neurologischer Symptome verantwortlich. Diese Mutation hat eine wesentlich stärkere Ausprägung der leukozytenassoziierten Virämie zur Folge«, erklärt der Experte.

Um die Infektionskette zu unterbrechen, ist es nach wie vor das Ziel, eine möglichst hohe Zahl geimpfter Pferde innerhalb der Gesamt-

Atemwegsprobleme gehören zu den typischen Anfangssymptomen einer EHV 1-Injektion. Häufiger treten in letzter Zeit aber neurologische Verlaufsformen der Herpeserkrankung auf.



population zu erreichen. Dabei sind die vorliegenden Kombinationsimpfstoffe akzeptiert, die neben Influenzaviren auch die Herpesviren EHV 1 und EHV 4 enthalten. Darüber hinaus gibt es Einzelimpfstoffe (mono- und bivalent), in denen nur die Pferdeherpesviren EHV 1 und/oder EHV 4 in inaktivierter Form vorliegen. Der Lebendimpfstoff enthält nur bioologisch gewandelte und vermehrungsfähige EHV -Komponenten Für alle Impfstoffe vertritt beispielsweise Professor Dr. Peter Thein auf den Seiten der Gesellschaft für Pferdemedizin (GPM) die Meinung, dass sich der Immunschutz, unabhängig von der verwendeten Vakzine, gleicht (siehe [www.g-p-m.org/public/impfung.shtml](http://www.g-p-m.org/public/impfung.shtml)).

Für Virologe Osterrieder ist allerdings die Lebendvakzine als »einzige in der Lage auch dem Einzeltier den derzeit größtmöglichen Schutz zu bieten.« Dem Praktiker empfiehlt er allerdings, sich zum einen nach den Beipackzetteln der einzelnen Produkte zu richten und zum anderen nach den in Kürze zu erwartenden Empfehlungen der STIKO.

Sollten diese jedoch im totalen Widerspruch zu den größtenteils nur mühsam etablierten und bei weitem nicht flächendeckenden Impfregimen der letzten Jahre stehen, dürften sie vermutlich weder unter den praktizierenden Kollegen noch unter den Pferdebesitzern zu mehr Klarheit und Verständnis beitragen.

**Nachweismethoden**

- Bei EHV-1 Verdacht empfiehlt sich die Entnahme von Nasentupfern (Tupfer aus synthetischem Material und ohne Medium!). Diese können zunächst mittels einer PCR untersucht und bei entsprechendem Ergebnis für eine Zellkultur zum direkten Virusnachweis verwendet werden.
- Zusätzlich sollten Serumproben für den Neutralisationstest gewonnen werden (Tag 0, 4, 14, 21).
- Der Virusnachweis aus dem Blut erfolgt nicht mittels einer Serum-PCR, da das Virus an Leukozyten assoziiert ist. Der Nachweis einer Virämie kann daher nur durch eine buffy-coat PCR gelingen.
- Abortierte Fohlen sowie verendete oder euthanasierte Pferde sollten einer Sektion zugeführt werden.

Leserbeitrag Prof. Dr. Dr. Peter Thein – VETimpulse 6/2010 – ungekürzte Fassung

**Kein Herpesimpfstoff schützt vor Infektionen**

Zu: »Lebendimpfstoff ist doch die bessere Vakzine« (VETimpulse 5/2010)

Diese Meinung vertrat Professor Dr. Klaus Osterrieder, weil nach aktuellem Stand der Kenntnisse nur sie für eine ausreichende zellvermittelte Immunantwort Sorge. Im Artikel heißt es aber auch: »Noch vor wenigen Jahren war an selber Stelle die Lebendvakzine und vor allem die sogenannte Notimpfung als quasi nutzlos bezeichnet worden.«

Dankbar habe ich diesen Artikel zur Kenntnis genommen, gibt er mir doch – noch dazu ich namentlich erwähnt werde – die Möglichkeit, generell das Grundlegende zu den existierenden Herpesimpfstoffen für das Pferd zu sagen. Damit hoffe ich auch, die durch o.a. Beitrag vermutlich aufgetretenen Verunsicherungen bei den Anwendern zu beheben und ihnen die reale Situation gegenwärtig zu machen.

Wenn in Zusammenhang mit der Impfung der Begriff „des größtmöglichen Schutzes der Individuen“ verwendet wird, muss man prinzipiell fragen, wogegen dieser Schutz gerichtet

sein soll. Hier gibt es nur zwei Möglichkeiten:

1. Schutz vor Infektion
2. Schutz vor klinischer Manifestation mit und ohne Virusausscheidung

Ad1. Der Schutz vor Infektion ist bei keinem der im Markt befindlichen Herpesimpfstoffe möglich. Der Beweis dafür ist, dass die Pferde trotz Impfung nach der Infektion eine Virämie entwickeln können (Baker, 1983, Pusterla u. M., 2009, Smith u. M., 1992), in deren Gefolge es trotz stattgehabter Impfung wieder zur Etablierung einer persistenten Herpesvirusinfektion kommen kann. Diese kann auch unter Stress aktiviert werden und zu Virusausscheidung führen. Die zytotoxischen Lymphozyten (CTL) können das leider ebenso wenig verhindern wie Antikörper. Die CTL sind funktionell

zur Intervention innerhalb einer stattgehabten Infektion fähig, nicht jedoch zu deren Verhinderung. Auch kann man in einem derart komplexen Abwehrsystem wie dem der Herpesviren nicht con einem einzigen ex vivo nachgewiesene Laborparameter, der CTL-Teaktion, an deren Schutzfunktionen in vivo schließen. Dass dann vor allem bei den ohnehin meist persistent infizierten Impfungen. Schon seit Jahren bewirbt der Hersteller seinen Lebendimpfstoff u. a. auch mit der Induktion dieser CTL, geht aber ehrlicherweise bei der angegebenen Impfindikation (Produktinformation) dieser Vakzine darauf nicht mehr ein.

Ad 2. Die Verhinderung der klinischen Manifestation der Infektion durch Einsatz von EHV1 – Impfstoff kann nur der Virusabort sein. EHV1 ist das Abortvirus und „Prevaccinol“ wurde vor 42 Jahren dagegen entwickelt, daher enthält es nur den EHV1- Abortstamm RAC-H in attenuierter Form. Dieses Impfziel wurde jedoch durch Einsatz dieses Impfstoffes nie erreicht, die Abortquoten in der Pferdezucht konnten auch durch Jahrzehnte langen obligaten Einsatz – wie in der Vollblutzucht – nicht gesenkt werden. Es gibt Veröffentlichungen, die sogar von steigenden Abortquoten in den Impfbeständen berichten (Petzoldt u. M., 1997,

Steinhagen, 1988). Die Atemwegserkrankungen nach EHV1- Exposition sind unbedeutend. Diese werden vor allem bei Absetzfohlen und Jungpferden nach Infektion mit EHV4 beobachtet, daher heißt dieser Serotyp auch Rhinopneumonitisvirus.

Zwischen EHV1 und EHV4 besteht keine belastbare Kreuzimmunität, demzufolge auch kein Schutz vor heterologer Infektion (Heldens u. M., 2001). Dieser ist eher durch Vakzinen gegeben, in denen EHV1 und EHV4 gemeinsam vorliegen. Bezüglich der Induktion von CTL ist beschrieben, dass postvakzinal bezüglich der Lymphozytenblastogenese kein signifikanter Unterschied besteht zwischen Pferden, die mit attenuiertem EHV1 – Lebendvirusimpfstoff oder Kombinationsimpfstoff auf der Basis inaktivierter EHV1 und EHV4 geimpft wurden (Ellis u. M., 1995).

Als weiterer Nachteil von Lebendimpfstoff muss in Betracht gezogen werden, dass Pferde, die infolge Feldinfektionen oder Impfungen einen bestimmten Grad von Abwehr erworben haben, die für die Immunisierung essentielle, zeitlich limitierte Vermehrung des Impfvirus damit blockieren können (Baker, 1983).

Zweifel an der Wirksamkeit begleiten „Prevaccinol“ schon seit seiner Markteinführung (Bürki, 1987).

Im übrigen wird der Anwender von „Prevaccinol“ beim Studium der Produktinformation die folgende Impfindikation des Herstellers zu Kenntnis nehmen müssen:

„Wird der Impfstoff wie empfohlen verwendet, induziert er Komplement-bindende (CF) und Virus-neutralisierende (VN) Antikörper, die zu einer signifikanten Verringerung der Virämiehäufigkeit, der Dauer und Höhe der Virusausscheidung, der Körpertemperaturanstiege sowie der klinischen Symptome der Rhinopneumonitis führen, wie in einem Challengeversuch mit einem pathogenen EHV-1-Stamm gezeigt wurde. Eine Immunität wird innerhalb zwei bis vier Wochen nach der Grundimmunisierung erreicht. Wiederholungsimpfungen in 6-Monats-Intervallen führen zur Erhaltung der aktiven Immunität“.

Dieses angeführte Indikationsgebiet des Lebendimpfstoffes „Prevaccinol“ ist damit m.o.w. identisch mit dem des Kombinationsimpfstoffes „Resequin plus“ des gleichen Herstellers, in dem EHV-1 und EHV-4, beide inaktiviert, in Kombination mit drei Influenzastämmen vorliegen. Die Grundimmunisierungen mit beiden Impfstoffen sollen jeweils beim Fohlen ab dem 6. Lebensmonat erfolgen. Im Falle des Einsatzes von „Prevaccinol“ wird eine 2. Impfung zum Abschluss der Grundimmunisierung drei bis vier Monate nach der 1. Impfung empfohlen. Beim Einsatz von „Resequin“ erfolgt diese nach ca. 6 Wochen, zum Abschluss der GI ist hier eine 3. Impfung nach weiteren zwei bis sechs Monaten erforderlich. Für beide Impfstoffe sind Wiederholungsimpfungen in 6-monatigem Abstand durchzuführen.

Es wird also nach Anwendung von „Prevaccinol“ nur vom Schutz vor der klinischen Ma-

nifestation der Rhinopneumonitis infolge der Seroreaktion der Impflinge gesprochen. Damit wird also durch Anwendung eines Abortvirus EHV1 der Schutz vor einer Atemwegsinfektion zugesichert, die von EHV4 verursacht wird! Dies dürfte verstärkt durch die hohe Stammvariabilität von EHV4 (Thein u. Huselstein, 2000) noch unwahrscheinlicher werden.

Der Impfstoff ist seit 1970 unverändert, trotz des in dieser Zeit eminent gewachsenen Wissens um die Herpesviren des Pferdes, im Handel. Wir dürfen nicht vergessen, dass ca. 80% unserer Pferde ohnehin persistent mit EHV1 und /oder EHV4 infiziert sind. Dazu gesellen sich zu hohen Prozentsätzen persistente, möglicherweise infektionsbegünstigende EHV2 und EHV5 (Borchers u.M.,2006). In diese Situation alle 6 Monate noch einen EHV1-Lebendimpfstoff iatrogen zu verabfolgen, würde bei jeder anderen vergleichbaren Infektionslage und bei anderen Tierarten aus infektionsmedizinischen wie immunologischen Gründen unterlassen werden.

Per se kann es bei persistenten Herpesvirusinfektionen der angeführten Infektionsprozentätze keine Indikation für eine „Notimpfung“ geben. Diese führt man üblicherweise nur dann durch, wenn bei einer aufgetretenen Seuche noch nicht infizierte Tiere durch einen Impfgürtel abgesichert werden sollen, um eine Weiterverbreitung der Infektion dadurch zu stoppen. Im Falle der Pferdeherpesviren nun eine solche Empfehlung unter Verwendung des Lebendimpfstoffes zu geben, kann nicht nachvollzogen werden. Weder haben wir seuchenartige Infektionsverläufe, noch könnte eine derartige Impfung, unabhängig vom eingesetzten Impfstoff, etwas an der epizootologischen, ge-

schweige denn klinischen Situation verbessern. Von Luttmann und Petzold (1971) ist hierzu erstmals beschrieben, dass bei Stuten in Abortbeständen mit „Prevaccinol“ durchgeführte „Notimpfungen“ das Abortieren auch bei diesen nicht verhindern konnten. Daran hat sich bis heute nichts geändert, wie viele weitere Berichte belegen (Steinhagen, 1988, Thein,1996und 2007), wie auch insgesamt keine relevante Verbesserung der epizootologischen wie der klinischen Situation in den geimpften Pferdebeständen zu verzeichnen ist. Ich denke, an diesen Fakten kann niemand vorbei.

Noch ein Wort zur Myelopathie infolge EHV1- und EHV4 -Infektionen. Hierfür kann man nicht nur einen im Polymerase-Gen veränderten EHV1- Stamm verantwortlich machen, da diese Erkrankung auf immunologischen Gegebenheiten aufbaut und ätiologisch unterschiedliche EHV1 -und EHV4- Stämme allein oder gemeinsam beteiligt sein können (Borchers u.M.,2006, Thein u. Brown, 1987, Thein u.M., 1993). Bei dieser individuellen Sonderform der EHV-Infektion kann eine „Notimpfung“ möglicherweise zur Verschlechterung der ablaufenden klinischen Manifestation beitragen, davon kann also nur abgeraten werden. Bedauerlich ist die von Intervet vor einigen Jahren hierzu gegebene Empfehlung, in Beständen mit EHV- Myelopathie wahllos Pferde einer intratrachealen „Notimpfung“ mit Prevaccinol zu unterziehen. Das gleiche gilt für die dort empfohlene, sehr an einige BHV1 - Impfeempfehlungen beim Rind erinnernde Applikation des Lebendimpfstoffes in nahezu sämtliche Körperöffnungen der Pferde.

Amerikanische Untersuchungen eines Lebendimpfstoffes, dem das gleiche attenuierte

EHV1-Virus wie in „Prevaccinol“ zu Grunde liegt (Rhinommune), bescheinigen diesem seine Unwirksamkeit. Im direkten Vergleich schnitt hierbei eine Vakzine auf Basis inaktivierter EHV deutlich besser ab (Breathnach u.M.,2001).

Wie schon angeführt, von praktischer Relevanz für den Anbieter ist lediglich die aktuelle und zitierte Produktinformation.

Abschließend muss festgestellt werden, dass leider bei keinem der im Markt befindlichen Herpesimpfstoffe zu erwarten ist, dass das einzelne geimpfte Individuum dadurch vor Neu- oder Reinfektionen ob mit oder ohne klinische Folgen verlässlich geschützt wäre. An sich wäre das die Grundlage eines soliden und wirksamen Impfstoffes und der alleinige Grund für seinen Einsatz.

Die Gemeinsamkeit aller derzeitigen Herpesimpfstoffe besteht darin, dass sie diesen Anspruch nicht erfüllen können. Es bleibt auch fraglich, ob dieses Ziel bei diesen Viren auch durch Einsatz modernerer Techniken der Impfstoffherstellung überhaupt erreicht werden kann.

Diese Erkenntnis ist der Grund dafür, dass die Anwendung der derzeitigen Herpesvirusimpfstoffe beim Pferd nur noch damit begründet wird, dass geimpfte Pferde weniger Virus infolge homologer Feldinfektion oder reaktiver, persistenter Infektion ausscheiden als nicht geimpfte. Damit ist die Absicht verbunden, durch Bestandsimpfungen ablaufende Infektketten zu unterbrechen, die Viruslast in Impfbeständen quantitativ zu senken und in Folge dessen weniger klinisch manifeste Fälle zu erleben.

*Anschrift des Verfassers:*

*Prof. Dr. Dr. Peter Thein, Lindenstraße 2, 85250 Altomünster, (Literatur beim Verfasser)*

## Viel Porzellan zerschlagen

*Textstellen aus dem Artikel:*

»Die ATF, die Landestierärztekammer und der Pferdeggesundheitsdienst der Tierseuchenkasse Baden-Württemberg hatten zur Vorbereitung auf die Pferdesaison 2010 eingeladen. »Zur Prophylaxe einer EHV1-Infektion ist nach aktuellem Stand der Kenntnisse einer Lebendvakzine klar der Vorzug zu geben«, postulierte Prof. Dr. Klaus Osterrieder. Nur sie Sorge für eine ausreichende zellvermittelte Immunantwort.«

»Noch vor wenigen Jahren war an selber Stelle die Lebendvakzine und vor allem die sogenannte Notimpfung als quasi nutzlos bezeichnet worden.«

»Dem Praktiker empfiehlt er« (Prof. Osterrieder) »allerdings, sich zum einen nach den Beipackzetteln der einzelnen Produkte zu richten und zum anderen nach den in Kürze zu erwartenden Empfehlungen der STIKO« (Ständige Impfkommision).

Meine Frage: Wonach soll sich ein korrekt arbeitender Praktiker sonst richten?

»Sollten diese jedoch im totalen Widerspruch zu den größtenteils nur mühsam etablierten und bei weitem nicht flächendeckenden Impfregeime der letzten Jahre stehen, dürften sie vermutlich weder unter den praktizierenden Kollegen noch unter den Pferdebesitzern zu mehr Klarheit und Verständnis beitragen.«

Es steht einem Praktiker nicht zu, eine wissenschaftliche Wertung vorzunehmen. Dazu haben ohnehin sicherlich nur einige wenige Personen in Deutschland den theoretischen und praktischen Hintergrund mit den erforderlichen Erfahrungen.

Aber ich muss meine Empfindungen und Befürchtungen zum Artikel und der dort vertretenen Meinung mitteilen. Man kann regelrecht spüren, dass jetzt Irritationen unter den Tierärztinnen und Tierärzten und damit folgend unter den Pferdebesitzern wie ein Lauffeuer umgehen.

Wer nicht von seiner Sache überzeugt ist, kann auch anderen nicht durch logische Argumentation darlegen, dass sie seinen Gedanken folgen sollen.

Für mein Verständnis ist ja gerade deshalb die StIKO installiert worden, damit neue Erkenntnisse und Erfahrungen im Feld diskutiert, nach reiflicher Überlegung und gemeinsamer Meinungsbildung Strategien festgelegt und veröffentlicht werden. Umgekehrt zu verfahren, sollte ja unbedingt verhindert werden, weil damit die Impfmüdigkeit befördert und den Impfgegnern Munition gegeben wird nach dem Motto: wenn die Wissenschaftler schon konträre Meinungen haben, kann doch an den ganzen Impfkaktionen nicht viel dran sein!

Es ist eigentlich nicht zu fassen, wieviel Porzellan mit obiger Aussage zerschlagen worden ist und noch werden wird, die nun nicht nur in Südwestdeutschland, sondern in der gesamten Bundesrepublik als Meldung verbreitet worden ist.

In erster Linie geht es hier nicht darum, wer Recht hat, sondern auf welche Art und Weise von einem Verantwortlichen Meinungen zu diesem Thema geäußert werden ohne deren Wirkung zu berücksichtigen.

Und diese Mal war sie katastrophal. Es ist die Arbeit von 20 Jahren zumindest stark erschüttert worden. Haben wir mit dem Dopingwarr nicht schon genug Ärger?

Was unsere Klientel von veröffentlichten widersprüchlichen Aussagen zur Impfung hält, ist in der REITER REVUE 11/2007, S. 80 - 84, unter dem Titel »Der Streit der Wissenschaftler« zu lesen: »Ein Blick auf die Impfsituation in Deutschland macht deutlich: Es wird Zeit, dass sich Hersteller, Zulassungs- und Kontrollbehörden, Tierärzte und die Deutsche Reiterliche Vereinigung an einen Tisch setzen und ihre Arbeit besser koordinieren.«

Seidem sind mehr als 2 Jahre vergangen!

*Anschrift des Verfassers:*

*Dr. Eberhard Dähne, Wittenberger Str. 51, 06895 Zahna*