

Stellungnahme zur  
**Wirksamkeit und  
immunologischen Sicherheit von  
EHV-Impfstoffen bei Pferden**



## Zusammenfassung:

Im Februar 2021 kam es bei einer internationalen Pferdesportveranstaltung in Valencia zu einem schweren EHV-1-Ausbruch mit etlichen Folgeausbrüchen in verschiedenen, europäischen Ländern. Dies rückte die Impfung gegen EHV-1 sehr stark in den Fokus. Etliche Pferdesportverbände führten eine Pflichtimpfung gegen EHV-1 ein, und in unmittelbarer Folge des Ausbruchs kam es zu einem sprunghaften Anstieg der Nachfrage nach EHV-Impfungen. Die anfängliche Besorgnis ist mittlerweile verflogen. Ein Pferdesportverband hat die erst ein Jahr zuvor eingeführte Pflichtimpfung wieder abgeschafft, und es wird in vermehrtem Maße die Frage nach der Wirksamkeit und Verträglichkeit der EHV-Impfung diskutiert. Dazu beigetragen haben in internationalen Fachzeitschriften erschienene Metastudien, in denen veröffentlichte EHV-1-Impf- und -Infektionsstudien systematisch und umfassend nachuntersucht wurden. Dabei wurden für die Humanmedizin entwickelte Beurteilungsschemata von präklinischen Studien angelegt. Gemessen an diesen Beurteilungskriterien wurde geschlossen, dass die Qualität der veröffentlichten Daten nicht ausreicht, um die Wirksamkeit der EHV-Impfstoffe zweifelsfrei zu belegen. Der Umkehrschluss, dass die EHV-Impfstoffe nicht wirksam sind, lässt sich daraus nicht ableiten! Im Gegenteil, eines der Autorenteam dieser Metastudien hält daran fest, dass die Impfung ihren Platz im EHV-Management behalten muss.

Die StIKo Vet hat die Diskussion und die Metastudien aufmerksam zur Kenntnis genommen. Die Kommission geht nicht davon aus, dass in näherer Zukunft andere, den für humanmedizinische, präklinische Laborstudien entwickelten Bewertungskriterien genügende Infektionsstudien an Pferden durchgeführt werden. Aufgrund der Tatsache, dass EHV-Infektionsstudien an Pferden erhebliche ethische, logistische und ökonomische Herausforderungen bergen, ist dies auch nicht uneingeschränkt zu fordern. Stattdessen hat die StIKo Vet die existierenden Impf- und Infektionsstudien zu EHV-Impfstoffen im Rahmen der hier vorliegenden Stellungnahme einer eigenen Sichtung unterzogen. Zudem wurden veröffentlichte EHV-Ausbruchsuntersuchungen mit Blick auf die Rolle der EHV-Impfung als ein Risikofaktor für die Entstehung schwerer klinischer Verläufe überprüft.

Auch wenn die Impfung gegen EHV-1 dem geimpften Einzeltier keinen absoluten Schutz vor Infektion und Erkrankung vermittelt, zeigen die Studien in der Gesamtschau hochsignifikante Unterschiede zwischen geimpften und ungeimpften Tieren: Die Impfung reduziert die Schwere der Erkrankung und vor allem die Dauer und Höhe der Virusausscheidung. Durch die konsequente Impfung ganzer Bestände kann die Viruslast gesenkt, und es können so mögliche Infektionsketten unterbrochen werden. Ein gesicherter Zusammenhang zwischen der EHV-Impfung und dem Auftreten neurologischer Symptome nach EHV-Infektion lässt sich aus den beschriebenen Ausbruchsuntersuchungen nicht ableiten. Dagegen zeigt eine umfassende Analyse mehrerer unterschiedlicher Ausbruchsgeschehen, dass eine Impfquote von über 40% im Bestand das Risiko neurologische Symptome zu entwickeln um etwa die Hälfte senken kann. Unabhängig von der Bewertung der o.g. Metastudien sei auch darauf hingewiesen, dass für alle Impfstoffe im Rahmen der Zulassung experimentelle Studien vorgelegt wurden, die den Vorgaben der entsprechenden Monographie der Europäischen Pharmakopöe genügen müssen. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien finden ihren Niederschlag in den Gebrauchsinformationen. Dort sind ausschließlich Sachverhalte aufgeführt, die entsprechend belegt wurden.

**Die StIKo Vet hält daher an der Empfehlung zu einer möglichst flächendeckenden EHV-Impfung fest. Nach Möglichkeit soll jedes Pferd zu jeder Zeit über einen Impfschutz gegen EHV-1 verfügen.** Bei einer hohen Viruslast und zusätzlichen, prädisponierenden Faktoren kann es trotz Impfung zu EHV-

Ausbrüchen kommen. Neben der Impfung dürfen daher andere Maßnahmen der Seuchenprävention nicht außer Acht gelassen werden. Dazu gehören eine transparente Ausbruchskommunikation, allgemeine Hygienemaßnahmen, die Vermeidung gemeinsamer Aufstallung in nicht ausreichend belüfteten Innenräumen, insbesondere bei Veranstaltungen mit Pferden, soweit möglich die Separierung von Tieren aus verschiedenen Beständen und v.a. die Absonderung bereits erkrankter oder besonders infektionsgefährdeter Pferde.

## Einleitung

Seit dem 01.01.2023 mussten Pferde, die an Pferdeleistungsschauen der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. (FN) teilnehmen, über einen gültigen Impfschutz gegen das Equine Herpesvirus vom Typ-1 (EHV-1) verfügen [1]. Mit der Entscheidung zog die FN die Konsequenz aus dem gravierenden EHV-1-Ausbruch, der sich im Februar 2021 bei einem internationalen Reitturnier in Valencia ereignet hatte [2]. Überraschend wurde die Entscheidung der Deutschen Reiterlichen Vereinigung e.V. (FN) Anfang 2024 widerrufen [3]. Die seit Langem im Bereich der Vollblutzucht und seit März 2021 für deutsche Galopprennpferde und Trabrennpferde eingeführte Impfpflicht gegen EHV-1 bleibt dagegen in Kraft [4, 5]. Die Impfung gegen EHV-1 ist gemäß StIKo-Vet-Leitlinie zur Impfung von Pferden eine Core-Komponente der Impfung von Pferden [6]. Der Einsatz derzeit im Handel befindlicher Impfstoffe kann die Schwere des klinischen Verlaufes beim Einzeltier (respiratorische Erkrankung, Abort, paretisch/paralytische Verlaufsform) vermindern und reduziert die Dauer und Intensität der Virusausscheidung [7-9]. Die Impfstoffe schützen das Einzeltier nicht so sicher, wie das z.B. bei der Impfung gegen Tetanus erwartet werden kann. Das übergeordnete Ziel ist daher, durch konsequente Impfung der gesamten Pferdepopulation, insbesondere häufig reisender Pferde, zu einer Reduktion der Menge von zirkulierenden Herpesviren beizutragen. Damit können Infektionsketten unterbrochen und die Morbiditätsquoten gesenkt werden. Aus diesem Grund unterstützt die StIKo Vet die Entscheidungen der Pferdesportverbände, die sich für eine Impfpflicht aussprechen.

Im August 2022 erschien eine Metastudie, in der verschiedene Publikationen zur Wirksamkeit von EHV-1 Impfstoffen zusammengefasst wurden. Die Autoren kamen in ihrer Analyse zu dem Schluss, dass verschiedene, zum Teil auch experimentelle EHV-1 Impfstoffe insgesamt einen nur unzureichenden Schutz vor Infektionen bieten [7]. In einer weiteren Metastudie, die 2023 veröffentlicht wurde und auf einem für die Humanmedizin entwickelten Beurteilungsschema von präklinischen Studien basierte, welches z.B. die Gruppengrößen, die Direktheit der Messparameter sowie den Grad der Randomisierung und der Verblindung gewichtet, kamen die Autoren primär zu dem Schluss, dass das niedrige Evidenzniveau der untersuchten Studien keine belastbare Aussage über die Schutzwirkung von EHV-1 Impfstoffen erlaubt [10]. Die Autoren zogen nicht den Umkehrschluss, dass die Impfung unwirksam ist. Im Gegenteil, dieselbe Autorengruppe veröffentlichte im März 2024 ein Consensus Statement des *American College of Veterinary Internal Medicine* (ACVIM) zu EHV-1. Auch dieses Consensus Statement bemängelt die insgesamt unzureichende Datenlage. Die Impfung gegen EHV-1 wird darin für entsprechende Risikopopulationen aber nach wie vor für indiziert gehalten [11].

Insgesamt waren diese Veröffentlichungen Anlass, die verfügbare Literatur noch einmal systematisch zu sichten. Dabei ist sich die StIKo Vet der Tatsache bewusst, dass EHV-1 Infektionsstudien an Pferden aus ethischen, experimentellen und ökonomischen Gesichtspunkten eine enorme Herausforderung darstellen. Es werden daher auch in absehbarer Zukunft keine Studien durchgeführt werden, die in ihrer statistischen

Robustheit den stringenten Bewertungskriterien evidenzbasierter Medizin genügen können. Aus diesem Grund wurden für die hier vorgelegte Stellungnahme die in den jeweiligen Studien beschriebenen Primärdaten direkt reanalysiert. Auf eine Gewichtung der Daten, so wie es z.B. im GRADE Ansatz gehandhabt wird [12], wurde daher verzichtet. Neben experimentellen Infektionsstudien nach Impfung wurde besonderes Augenmerk auf Risikofaktoren gelegt, die mit der neurologischen Ausprägung einer EHV-1 Infektion in Verbindung stehen.

### Informationen zum Erreger und zur Pathogenese der Herpesvirus-Myeloenzephalopathie

Insgesamt werden beim Pferd neun unterschiedliche Herpesviren unterschieden, die ihrerseits verschiedenen Genera zuzuordnen sind. Der wichtigste Vertreter ist EHV-1, der Erreger der Equinen-Herpesvirus-Myeloenzephalopathie (EHM) sowie des seuchenhaften Stutenaborts. Die respiratorische Form der Equinen Rhinopneumonitis kann auch von einem eng verwandten Virus, EHV-4, ausgelöst werden. Diese beiden Erreger sind serologisch einheitlich. Sie induzieren nach überstandener Infektion eine Kreuzimmunität, die aber nur wenige Wochen bis Monate anhält und keinen belastbaren Schutz vermittelt. Die Infektion erfolgt durch direkten Kontakt oder hohe Viruslasten in einem gemeinsam genutzten Luftraum. Die aerogene Übertragung über größere Distanzen spielt eine untergeordnete Rolle. Nach einer initialen Virämie kommt es zur Ausbildung einer latenten Infektion im Trigeminalganglion. Einmal infizierte Pferde bleiben somit lebenslang Virusträger. Wie auch bei Herpes simplex Infektionen des Menschen stehen protektive Immunmechanismen in einem fragilen Gleichgewicht mit der Tendenz des Virus zu reaktivieren. Stressfaktoren, wie sie gerade bei Leistungsprüfungen häufig auftreten, z.B. Transporte, sozialer Stress, physische Anstrengungen etc., können dieses Gleichgewicht zugunsten einer Reaktivierung der Viren verschieben. Ebenso erhöht sich in solchen Situationen die Empfänglichkeit gegenüber Neu- bzw. Superinfektionen [13].

Obwohl sie antigenetisch einheitlich sind, zeigen verschiedene EHV-1 Stämme deutliche Unterschiede hinsichtlich ihrer Pathogenität. Ein mögliches Unterscheidungsmerkmal ist eine Punktmutation in der viralen DNA-Polymerase: Es gibt Hinweise, dass Stämme, die mit Abortgeschehen in Verbindung stehen, an Position 752 eher die Aminosäure Asparagin (N) tragen, während Stämme, die neurologische Verlaufsformen verursachen, eher ein Aspartat (D) an dieser Position aufweisen. Sehr strikt ist diese Unterscheidung allerdings nicht. So gibt es N-Stämme, die auch neurologische Symptomatiken auslösen können. In einem umfassenden Übersichtsartikel von Hussey und Giessler wurden zentrale Aspekte der Pathogenese der EHM, der neurologischen Verlaufsform, zusammengefasst [14]: In *in-vitro* Studien wurden Hinweise darauf gewonnen, dass die neurotrophen Stämme schneller die respiratorische Schleimhautbarriere überwinden und eher in der Lage sind, eine Lymphozyten-assoziierte Virämie zu etablieren [15, 16]. Zellassoziiert gelangen die Viren mit dem Blutstrom z.B. in das zentrale Nervensystem. Nach Adhäsion infizierter Zellen an Endothelzellen kommt es zur Virusreplikation und zu lokalen Entzündungsreaktionen. Im Zuge der daraus resultierenden Vaskulitiden und Mikrothromben kommt es zu ischämischen Gewebläsionen, die je nach Lokalisation ihrerseits klinische Erscheinungen hervorrufen. So verursachen Läsionen in der grauen Substanz des Rückenmarks die typischen Hinterhandpareesen [17-19]. Prädisponierend für die Entstehung einer EHM sind alle Faktoren, die zu einer hohen Viruslast am sekundären Infektionsort beitragen. Entscheidend für die Eindämmung des Virus ist ein zeitlich ausbalanciertes Interferon- und Zytokinnetzwerk. Während eine verzögerte Typ-1 Interferonantwort mit einer verzögerten Kontrolle der Virusreplikation und damit höheren Viruslasten im

Blut einhergeht, ist ein Ungleichgewicht zugunsten proinflammatorischer Zytokine im zentralen Nervensystem zu einem späteren Zeitpunkt ebenfalls Ausdruck einer mangelnder Viruskontrolle und geht mit Immunpathologie einher [20, 21]. Mucosale, neutralisierende Antikörper spielen während der initialen Infektionsphase eine wichtige Rolle. Sobald allerdings das Virus in den Organismus eingedrungen ist, und eine zell-assoziierte Virämie etabliert hat, sind sie von untergeordneter Bedeutung. Dagegen ist die Anzahl zytotoxischer T Zellen (ZTLs), die EHV-infizierte Zellen erkennen und abtöten können, negativ mit dem Entstehen einer EHM assoziiert und gilt damit als Korrelat eines Immunschutzes gegen EHM [22-24]. EHV moduliert die Expression von Adhäsionsmolekülen auf infizierten, mononukleären Zellen [25, 26]. Umgekehrt können hormonell- oder auch zytokin-bedingte Unterschiede in der Expression von Adhäsionsmolekülen auf Endothelzellen im Rückenmark das Anheften infizierter Monozyten und damit das Risiko der Entstehung einer EHM beeinflussen [27, 28].

### Zugelassene Impfstoffe gegen EHV

Erste Versuche, einen Impfstoff gegen EHV-1 zu entwickeln, basierten auf der Serien-Passage eines Isolats aus einem abortierten Fetus in Hamstern [29]. Bis in die 70er Jahre wurde dieses hamster-adaptierte Isolat in einzelnen Bundesstaaten der USA in großem Umfang zur Abortprophylaxe eingesetzt. Da es eine erhebliche Restvirulenz aufwies, musste streng darauf geachtet werden, die Stuten das erste Mal in einem frühen Stadium der Trächtigkeit bis zu drei Monaten und anschließend noch einmal im siebten Monat zu impfen [30]. Zudem durften ungeimpfte Stuten nicht in geimpfte Herden zugesellt werden, da immer die Gefahr der Zirkulation des Impfvirus bestand [31]. Es wurde daher parallel in den USA und in Deutschland damit begonnen Lebendimpfstämme durch Passagierung des hamster-adaptierten Virusisolates, Rac-H, in Zellkultur weiter zu attenuieren. 1968 erfolgte die Beschreibung eines auf Schweinenierenzellen attenuierten Virus [32]. Dieser Lebendimpfstoff wurde viele Jahre durch die Behringwerke in Marburg hergestellt und von der Firma Hoechst unter dem Markennamen Prevaccinol vertrieben. Unter diesem Markennamen wird der Impfstoff bislang noch von der Firma MSD Intervet produziert und vermarktet. Vertreter der Firma haben gegenüber der StIKo Vet leider angekündigt, dass die Firma plant, den Impfstoff vom Markt zu nehmen. In den USA erfolgte parallel die Serienpassage des ursprünglichen, hamster-adaptierten Stammes auf Pferdezelllinien. Zulassungsinhaber des daraus entwickelten Impfstoffs Rhinomune<sup>1</sup> [33] ist in den USA aktuell Boehringer Ingelheim. Über Jahrzehnte wurde der Impfstoff zum Schutz vor Rhinopneumonitis und dem seuchenhaften Stutenabort eingesetzt. Obwohl Publikationen aus den frühen 80er Jahren darauf hindeuten, dass unter Verwendung unterschiedlicher EHV-Impfstoffe die Zahl seuchenhafter Abortgeschehen deutlich zurückging, liegen keine statistisch belastbaren Daten vor, die die Schutzwirkung von Prevaccinol gegen Stutenabort zweifelsfrei belegen. 1971 bewarb die Hoechst AG den Impfstoff als „Schutz vor Virusabort und Rhinopneumonitis“. Im Zuge der Neuzulassung wurde 2004 auf das Anwendungsgebiet Stutenabort verzichtet. Die aktuelle Gebrauchsinformation von Prevaccinol weist als spezielle Indikation „die Verringerung der Virämiehäufigkeit, der Dauer und Höhe der Virusausscheidung, der Körpertemperaturanstiege sowie der klinischen Symptome der Rhinopneumonitis“ aus, „wie in einem Challenge-Versuch mit einem pathogenen EHV-1 Stamm gezeigt wurde“ [34]. Veröffentlichte Infektionsstudien für Prevaccinol liegen nicht vor. In zwei verblindeten Infektions-Studien wurde die Wirksamkeit des Rac H-Lebendimpfstoffes unter Verwendung des amerikanischen Impfstammes allerdings bestätigt: In der ersten Studie wurden

<sup>1</sup> Die Zulassung von Rhinomune beinhaltet in den USA eine Indikation zum Schutz vor EHV-1 bedingten, respiratorischen Erkrankungen, aber nicht vor EHM oder Stutenabort.

fünf EHV-1-naive Pferde zweimal im Abstand von 30 Tagen intramuskulär mit dem Lebendimpfstoff immunisiert und nach weiteren 29 Tagen intranasal mit  $5 \times 10^6$  PFUs des klinischen EHV-1 Isolates OH03 infiziert. Als Kontrolle dienten fünf Pferde, denen anstelle des Impfstoffes zweimal Placebo appliziert wurde. Anschließend wurden die Tiere ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit von Tierärzten klinisch untersucht sowie Proben zur Bestimmung der Viruslast im Blut und in der Nasenschleimhaut entnommen [35]. Die zweite Studie war ähnlich aufgebaut. Allerdings wurden die Pferde hier an Tag 0, an Tag 27 und an Tag 97 immunisiert und nach weiteren 24 Tagen mit  $5 \times 10^7$  PFU des gleichen Isolates, OH03, infiziert [8]. Beide Studien weisen eine signifikant kürzere Dauer des Fiebers sowie eine geringere Dauer und Höhe der Virusausscheidung bei den geimpften im Vergleich zu den Kontrollpferden aus. In der zweiten Studie, in der Pferde nach der dritten Immunisierung infiziert wurden, wurde überdies ein signifikanter Unterschied in der klinischen Beurteilung der Pferde festgestellt.

Parallel zum hamster-adaptierten Lebendimpfstoff wurde mit der Entwicklung von Formalin-Inaktivaten begonnen. Diese erwiesen sich zunächst als nicht immunogen und vermittelten keinerlei Schutz [29]. Ende der 1970er Jahre kam in den USA ein mit einem Mineralöl versetztes Formalin-Inaktivat auf den Markt, Pneumabort K. In einem dreijährigen Feldeinsatz in Kentucky wurde eine signifikant niedrigere Abortrate in geimpften Stuten im Vergleich zu ungeimpften Tieren festgestellt [36]. Allerdings zeichnete sich damals bereits ab, dass ein hoher Infektionsdruck den partiellen Schutz, der durch den Impfstoff vermittelt wird, durchbrechen kann [31]. Ein weiterer EHV-Inaktivatimpfstoff, der zunächst von der Firma Solvay-Duphar (später Fort Dodge) entwickelt und produziert wurde, war Duvaxyn EHV 1,4. Dieser Impfstoff, dessen Zulassung mittlerweile auf die Firma Zoetis übergegangen ist, und der unter dem Markennamen Equip EHV 1,4 auch in Deutschland vermarktet wird, enthält sowohl ein inaktiviertes EHV-1-Isolat wie auch ein EHV-4-Inaktivat sowie Carbopol als Adjuvans. Gemäß Gebrauchsinformation dient der Impfstoff „zur aktiven Immunisierung gesunder Pferde gegen respiratorische Erkrankungen hervorgerufen durch EHV1 und/oder EHV4 sowie zur Anwendung bei gesunden, immunkompetenten Stuten als Maßnahme zur Verhütung eines Abortes, der durch EHV-Infektionen ausgelöst wird“ [37]. Auch für diesen Impfstoff liegen keine veröffentlichten Studien vor, die den Schutz vor dem Stutenabort eindeutig belegen. In einer veröffentlichten Studie wurde der Impfstoff aber in drei Versuchsdurchgängen im Infektionsversuch getestet [9]: Zunächst wurden zwei Gruppen von jeweils 10 Fohlen geimpft und anschließend entweder mit  $10^5$  PFUs eines EHV-1- oder mit  $10^6$  PFUs eines EHV-4-Feldstammes infiziert. Jeweils 5 ungeimpfte Fohlen dienten als Kontrollgruppen. Zwei Wochen nach der zweiten Immunisierung wurden die Fohlen mit einem aus einem abortierten Fetus isolierten EHV-1 Stamm, bzw. mit einem EHV-4 Stamm infiziert. Obwohl auch die geimpften Tiere klinisch erkrankten, wurden mittels zweifaktorieller Varianzanalyse signifikante Unterschiede in den Fieberkurven zwischen geimpften und ungeimpften Tieren beobachtet. Die Verläufe waren bei geimpften Tieren insgesamt milder: Der Vergleich der klinischen Scores ergab eine klare Tendenz, die im Fall der EHV-1-Infektion aber knapp das Signifikanzniveau verfehlte. Nach EHV-1 Infektion unterschied sich die Dauer der Virämie sowie die Dauer und Höhe der Virusausscheidung signifikant zwischen geimpften und ungeimpften Tieren. Im Mittelwert schieden geimpfte Fohlen das Virus ca. 5 Tage aus, während ungeimpfte Pferde das Virus 10 Tage ausschieden. Nach EHV-4 Infektion zeigte sich in der Höhe der Virusausscheidung ebenfalls ein signifikanter Unterschied, während die Dauer der Ausscheidung bei beiden Gruppen in etwa gleich war.

In einem dritten Versuchsdurchgang wurden fünf tragende Stuten jeweils im fünften, siebten und neunten

Monat der Trächtigkeit geimpft. Zusammen mit vier ungeimpften, tragenden Kontrollstuten wurden sie vier Wochen nach der letzten Impfung mit  $10^6$  PFU des virulenten, neuropathogenen EHV-1 Stammes Ab4 infiziert. Alle neun Stuten erkrankten. Der klinische Verlauf der Infektion war bei den geimpften Stuten aber milder als bei den ungeimpften Stuten. Eine ungeimpfte Stute entwickelte eine leichte, transiente Ataxie in der Hinterhand. Wieder schieden die geimpften Stuten kürzer und weniger Virus aus als die ungeimpften Stuten. Alle ungeimpften Stuten verfohlten, während nur eine der fünf geimpften Stuten abortierte. Die anderen vier brachten gesunde Fohlen zur Welt [9]. Von denselben Autoren wurde anschließend eine Folgestudie veröffentlicht, in der die Dauer der Immunität nach EHV-1,4 Immunisierung im EHV-4-Infektionsversuch untersucht wurde. Sechs Monate nach der dritten Impfung zeigten dreifach immunisierte Tiere einen deutlich reduzierten klinischen Score, weniger Fieber und eine kürzere sowie niedrigere Virusausscheidung im Vergleich zu den ungeimpften Kontrollen. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass der Challenge in diesem Fall ausschließlich mit einem EHV-4 Isolat durchgeführt wurde [38].

Neben Prevaccinol und Equip EHV 1,4 ist in Deutschland ein dritter EHV-1-Impfstoff zugelassen. Es handelt sich dabei um EquiShield EHV. Das Produkt wird von der Firma Bioveta hergestellt, die für dasselbe Produkt über eine Zulassung unter dem Markennamen BioEquin H verfügt. Der Impfstoff enthält inaktiviertes EHV-1 und ist mit dem ölhaltigen Adjuvans, Montanide ISA 35 VG, versetzt. Laut Gebrauchsinformation dient der Impfstoff „zur aktiven Immunisierung von Pferden zur Verminderung klinischer Symptome und zur Reduzierung der Virusausscheidung bei durch das Equine Herpesvirus Typ 1 (EHV-1) verursachten respiratorischen Infektionen“ sowie „zur aktiven Immunisierung trächtiger Stuten, um das Auftreten von Aborten zu reduzieren, die durch EHV-1-Infektionen ausgelöst werden“ [39]. Veröffentlichte Studien liegen für diesen Impfstoff nicht vor. Aufgrund der relativ potenten Adjuvantierung ist aber davon auszugehen, dass die Schutzwirkung mindestens derjenigen der anderen Impfstoffe entspricht. Ohnehin wurden für alle Impfstoffe im Rahmen der Zulassung experimentelle Studien vorgelegt, die den Vorgaben der entsprechenden Monographie der Europäischen Pharmakopöe genügen müssen. So müssen beispielsweise, um den Impfschutz vor EHV-bedingten, respiratorischen Symptomen durch einen Inaktivimpfstoff zu belegen, mindestens zehn Pferde in die Studie aufgenommen werden: Davon müssen mindestens sechs immunisiert werden und mindestens vier als Kontrollen ungeimpft verbleiben. Ein Impfschutz gilt als belegt, wenn die geimpften Tiere nach experimenteller Infektion allenfalls milde, und deutlich geringere Symptome zeigen als die Kontrolltiere. Überdies muss die Dauer und der Titer der Virusausscheidung bei den geimpften signifikant niedriger sein als bei den Kontrolltieren [40]. Die Zulassungsstudien sind nicht öffentlich zugänglich, liegen aber dem Paul-Ehrlich-Institut vor und wurden dort beurteilt. Die Ergebnisse der Studien finden ihren Niederschlag in den Gebrauchsinformationen. Dort sind nur Sachverhalte aufgeführt, die auch entsprechend belegt wurden. Bei keinem der drei Impfstoffe ist in der Gebrauchsinformation der Schutz vor der EHM, der neurologischen Verlaufsform, erwähnt. Dass die Impfung möglicherweise trotzdem einen gewissen Schutz vermittelt, lässt sich aus einer der beiden Studien erkennen, in denen der Lebendimpfstamm Rac-H getestet wurde. Für die Infektion wurde in dieser Studie ein neurotroper EHV-1-Stamm verwendet. Nach der Infektion entwickelten von den fünf Kontrolltieren drei neurologische Symptome. Die mit dem Lebendimpfstoff immunisierten Pferde entwickelten keinerlei neurologische Ausfälle [35]. Für die Ausprägung der neurologischen Krankheitsform ist die Virämie ausschlaggebend. Im Umkehrschluss lässt sich folgern, dass jeder Impfstoff, der zu einer reduzierten Virämie beiträgt, das Potential hat, das Risiko einer EHM zu reduzieren.

## Untersuchungen zur Risikoabschätzung schwerer Verläufe nach EHV-1-Infektion

Herpesviren haben evolutionär zahlreiche Immunevasionsmechanismen entwickelt, um viruspezifische Immunantworten zu umgehen [41]. Trotz latenter Infektion kann es zu Superinfektionen und bei entsprechenden prädisponierenden Faktoren zum Ausbruch klinischer Symptome kommen. Wie auch aus den beschriebenen Infektionsversuchen eindeutig hervorgeht, kann nach einer Impfung gegen EHV-1 daher kein absoluter Schutz vor einer Infektion erwartet werden. Ausbruchsuntersuchungen zeigen, dass auch geimpfte Pferde zum Teil an schweren, neurologischen Symptomen erkranken können. Dies war auch bei dem Valencia-Ausbruch der Fall. Es wird in diesem Zusammenhang immer wieder die Frage gestellt, ob die Impfung gegen EHV-1 möglicherweise sogar einen Risikofaktor für schwere klinische Verläufe der Infektion darstellt. Im Folgenden sollen einige dieser Ausbruchsstudien kurz beschrieben und diskutiert werden:

Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer EHM werden hier am Beispiel einer experimentellen Infektionsstudie rekapituliert. Drei Gruppen von je 12 Pferden - eine Gruppe aus jungen Stuten (< 15 Jahre), zwei Gruppen ältere Stuten (> 20 Jahre) - wurden entweder mit einem Abortstamm (12 alte Pferde) oder mit einem neurotrophen Infektionsstamm (12 junge, 12 alte Pferde) infiziert. Neben klinischen Symptomen wurden auch verschiedene Laborparameter erhoben. Neurologische Symptome entwickelten ausschließlich Pferde, die mit dem neurotrophen Virus infiziert worden waren, und vornehmlich ältere Stuten [22]. Für die vorliegende Stellungnahme wurde das Quotenverhältnis, d.h. die Odds Ratio, eine EHM zu entwickeln, anhand der veröffentlichten Daten für die unterschiedlichen Risikofaktoren berechnet. Nach dieser experimentellen Studie sind die wesentlichen Risikofaktoren für die EHM das Fehlen EHV-1-spezifischer, zytotoxischer T Zellantworten, das Alter der Tiere und der Neurotropismus des infizierenden Virus. Eine untergeordnete Rolle spielt in diesem Zusammenhang das Vorhandensein neutralisierender Serumantikörper (siehe Abbildung 1).

**Risiko einer EHM nach exp. EHV-1-Infektion**  
im Bezug auf genannte Risikofaktoren

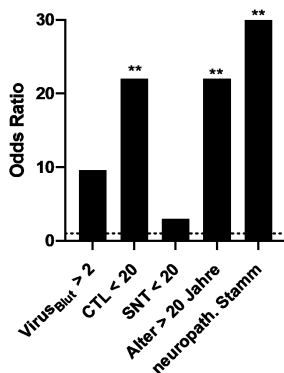


Abbildung 1

Das Risiko, eine neurologische Verlaufsform nach experimenteller EHV-1-Infektion zu entwickeln, wurde anhand veröffentlichter Daten [22] für verschiedene Risikofaktoren berechnet<sup>2</sup>. Die Signifikanzabschätzung der errechneten Odds Ratio erfolgte mittels Fisher's exact test.

2011 kam es in den Vereinigten Staaten bei einem Turnier der National Cutting Horse Association in Ogden, UT, zu einem Ausbruch eines neurotrophen EHV-1-Stammes. Infizierte abreisende Pferde verursachten zahlreiche Folgeausbrüche. In Zusammenarbeit mit dem Veterinary Service des US

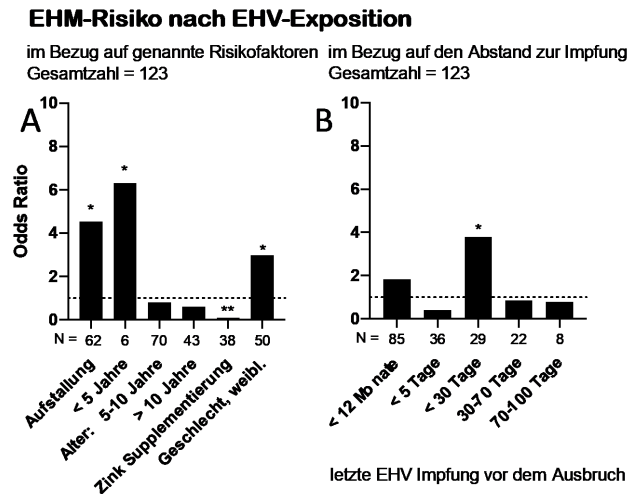
<sup>2</sup> Für die Berechnung der Odds Ratio für die ersten vier Risikofaktoren wurden jeweils die zwölf alten sowie die zwölf jungen, mit dem neuropathogenen Stamm infizierten Stuten herangezogen. Für die Untersuchung der Rolle des Infektionsvirus wurden zwölf alte, mit dem neurotrophen Virus infizierte und zwölf alte mit einem Abortstamm infizierte Stuten verglichen. Die Höhe der Virämie wurde in der Originalpublikation nach der  $\Delta\Delta Ct$ -Methode mittels qPCR als relativer Wert ermittelt. Logarithmiert bewegen sich die Werte zwischen 0 und 4,5. CTL-Antworten wurden mittels Grenzverdünnung bestimmt. Die Angaben beziehen sich auf  $1 \times 10^6$  PBMCs. Die Werte bewegen sich zwischen 0 und 160. Neutralisierende Antikörper wurden mittels Mikroneutralisationstest bestimmt. Die Werte bewegen sich zwischen 0 und 70.



Department of Agriculture wurde der Ausbruch, der mehrere Bundesstaaten und Teile Westkanadas umfasste, epidemiologisch aufgearbeitet. Eine Analyse der unmittelbar betroffenen Pferde wurde von Traub-Dargatz et al. 2013 veröffentlicht [42]. Obwohl die Studie im Wesentlichen auf einer Befragung der Besitzer beruhte, und die Impfanamnese bei einem unbekanntem Anteil der Pferde nicht zweifelsfrei nachvollzogen werden konnte, wurden die wesentlichen Daten für die vorliegende Stellungnahme extrahiert und graphisch dargestellt (siehe Abbildung 2).

**Abbildung 2**

Das Risiko, eine neurologische Verlaufsform zu entwickeln, wurde anhand veröffentlichter Daten eines EHV-1 Ausbruchs in den USA [42] für verschiedene Risikofaktoren berechnet. Die Gesamtzahl der betroffenen Pferde betrug 123. Die Anzahl der Pferde, die einen bestimmten Risikofaktor ausgesetzt waren, ist jeweils mit N angegeben. Für die Berechnung der Odds Ratio wurden Pferde, die eine EHM entwickelten, der Gruppe der EHV-1-Infizierten ohne neurologische Symptome und der ohne Anzeichen einer EHV-1-Infektion gegenübergestellt. Die Signifikanzabschätzung erfolgte mittels Fisher's exact test.



123 Pferde, die bei dem Turnier anwesend waren, wurden in die Studie aufgenommen. 19 Pferde erkrankten an einer EHM, 14 Pferde entwickelten anderweitige Symptome einer EHV-1-Infektion und 90 Pferde zeigten keine Anzeichen einer Infektion. Wie in Abbildung 2A dargestellt, waren Pferde, die auf dem Turniergelände in einem Stall und nicht auf offenen Koppeln untergebracht waren, einem signifikant höheren Risiko ausgesetzt, eine EHM zu entwickeln. Der Zusammenhang mit der höheren Virusexposition ist ersichtlich. Im Gegensatz zu der oben beschriebenen Prädisposition älterer Pferde war die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung einer EHM bei dem Ausbruch in Ogden bei Pferden unter fünf Jahren signifikant erhöht. Da nur sechs Tiere in der Gruppe der unter Fünfjährigen waren, mag dieser Befund aber dem Zufall geschuldet sein. Ein signifikant erhöhtes Risiko wurde für Stuten beschrieben. Hierbei kann die hormonelle Beeinflussung der Expression von Adhäsionsmolekülen in Blutgefäßen des Zentralen Nervensystems eine Rolle spielen. Eine zentrale Beobachtung, die sich aus der Auswertung des Ogden Ausbruchs ergab, war die Feststellung, dass von den 19 Pferden, die eine EHM entwickelten, laut Besitzerangabe 15 gegen EHV-1 geimpft waren. Von den 104 Pferden, die keine EHM entwickelten, waren 70 Pferde im Jahr vor dem Ausbruch gegen EHV-1 geimpft worden. Diese Beobachtung zeigt nicht nur, dass die Impfung bei einem entsprechenden Infektionsdruck nicht sicher vor der Infektion und vor einer EHM schützt. Die Odds Ratio, eine EHM zu entwickeln, war sogar etwas größer als 1 (OR = 1,17). Bei der Gesamtbetrachtung aller geimpfter Pferde erreichte dieser Wert aber keine Signifikanz. Signifikant erhöht war die Odds Ratio dagegen, wenn nur Pferde betrachtet werden, die in einem Zeitraum von weniger als 30 Tagen (und mehr als 5 Tage) vor dem Turnier geimpft wurden (siehe Abbildung 2B).

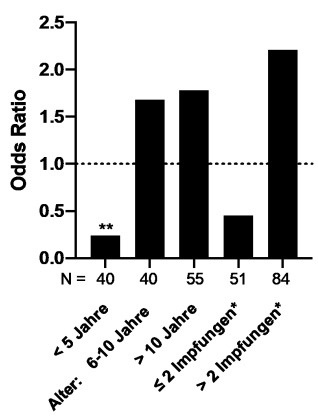
Ähnliche Beobachtungen wurden nach dem Valencia-Ausbruch gemacht. Ursprünglich waren 752 Pferde an dem Turnier beteiligt. Die meisten Reiter verließen nach Bekanntwerden der ersten EHV-Fälle mit ihren Pferden das Turniergelände. Als das Gelände von den Veterinärbehörden gesperrt wurde, befanden sich noch 160 Pferde vor Ort. Für eine retrospektive Auswertung, die 2023 im *Journal of Equine Veterinary Science* veröffentlicht wurde, konnten letztlich nur 60 Pferde ausgewertet werden [43]. Davon

zeigten 20 eine EHM, 30 zeigten nicht-neurologische Zeichen einer EHV-Infektion und 10 Pferde zeigten keine klinischen Anzeichen. Von den Pferden, die an einer EHM erkrankten, waren in dieser Teilpopulation 15 gegen EHV geimpft, fünf waren ungeimpft. Von den Pferden, die zwar klinische Erscheinungen aber keine EHM entwickelten, waren 17 geimpft und 13 ungeimpft. Daraus ergibt sich eine erhöhte Odds Ratio für geimpfte Pferde, eine EHM zu entwickeln. Gleichzeitig waren von den 20 Pferden, die eine EHM entwickelten, 14 im Inneren eines der die Infektion begünstigenden Stallzelte untergebracht, sechs Tiere standen am Rand des Zeltes oder außerhalb. Bei den Pferden mit klinischen Anzeichen, die keine EHM entwickelten, standen 17 im Inneren und 13 außerhalb. Daraus ergibt sich ebenfalls eine erhöhte Odds Ratio zuungunsten der aufgestellten Pferde. Ob es sich um dieselben Pferde handelt und welcher Faktor den größeren Einfluss auf die Entstehung der EHM hatte, lässt sich aus den verfügbaren Daten nicht ableiten. Ähnliche Veränderungen ergeben sich, wenn weitere Risiko Faktoren, wie z.B. Alter oder Geschlecht, betrachtet werden. Keiner der Werte erreicht Signifikanz.

In einer weiteren EHM-Ausbruchsuntersuchung beschreiben Henninger et al. den Ausbruch eines hochvirulenten, neuropathogenen EHV-1-Stammes in einem großen Reitbetrieb [44]. Von 135 Pferden erkrankten 117. 46 entwickelten Anzeichen einer EHM, zwölf Pferde mussten euthanasiert werden. In Übereinstimmung mit der Beobachtung von Allen [22] und im Gegensatz zu der Analyse von Traub-Dargatz et al. [42] war in diesem Fall das Risiko, eine EHM zu entwickeln, bei Pferden unter fünf Jahren signifikant geringer als bei älteren Pferden. Fast alle Pferde waren in dem Jahr vor dem Ausbruch z.T. mehrfach - und mehrheitlich mit einem Inaktivimpfstoff- gegen EHV immunisiert worden. Hierbei ist zu bedenken, dass in den USA Kombinationsimpfstoffe zugelassen sind, die unter vielen anderen auch EHV-Komponenten beinhalten. Die Verwendung dieser Kombinationsimpfstoffe erschwert es, retrospektiv die genaue Impfanamnese festzustellen und vor allem auch zu klären, ob das jeweilige Pferd zum Zeitpunkt des Ausbruchs über einen Impfschutz gegen EHV verfügte. Unabhängig von dieser Frage waren im hier untersuchten Ausbruch geimpfte Pferde ganz offensichtlich nicht vor der Infektion und vor schweren klinischen Erscheinungen geschützt. Eine vergleichende Risikoabschätzung zwischen geimpften und ungeimpften Pferden ist hier nicht möglich. Es kann also keine Aussage darüber getroffen werden, wie der Ausbruch verlaufen wäre, wenn ein größerer Anteil an Pferden nicht geimpft gewesen wäre. In Abbildung 3 wurden die Daten dieses Ausbruchs für die vorliegende Stellungnahme extrahiert und graphisch dargestellt. Die erhöhte Odds Ratio bei mehrfach immunisierten Pferden war nicht signifikant.

**Risiko einer EHM bei EHV exponierten im Bezug auf genannte Risikofaktoren**  
Gesamtzahl = 135

Abbildung 3



*EHM-Fallzahlen bei einem EHV-Ausbruch in einem Reitbetrieb wurden hinsichtlich der Altersverteilung und der Impfhäufigkeit im vorausgegangenen Jahr untersucht [44]. Die Gesamtzahl der betroffenen Pferde betrug 135. Die Anzahl der Pferde, die einem bestimmten Risikofaktor ausgesetzt waren, ist jeweils mit N angegeben. Für die Berechnung der Odds Ratio wurden Pferde, die eine EHM entwickelten, der Gruppe der EHV-1-Infizierten ohne neurologische Symptome und der ohne Anzeichen einer EHV-1-Infektion gegenübergestellt. Die Signifikanzabschätzung erfolgte mittels Fisher's exact test.*

\* Anzahl der EHV Impfungen innerhalb von 12 Monaten vor dem Ausbruch

Interessant ist an dieser Studie die Betrachtung der Impfhäufigkeit: Pferde, die innerhalb des vorausgegangenen Jahres mehr als zweimal gegen EHV geimpft worden waren, waren einem höheren Risiko ausgesetzt als Pferde die zwei- oder einmal geimpft worden waren. Die Odds Ratio beträgt 2,21. Sie erreicht allerdings keine Signifikanz. Als mögliche, kausale Erklärung für diese Tendenz können Beobachtungen einer Studie dienen, bei der Pferde innerhalb von acht Monaten fünfmal mit einem EHV-1-Impfstoff immunisiert wurden. Durch die frequenten Wiederholungsimpfungen kam es bei diesen Pferden nicht zu einem proportionalen Antikörperanstieg. Im Gegenteil, bei kurzen Impfintervallen kam es sogar zu einem Titerabfall [45]. Auch von Impfungen gegen Equine Influenza ist bekannt, dass Wiederholungsimpfungen im Abstand von weniger als 6 Monaten nicht zu einer optimalen Titerentwicklung beitragen [46]. Eine Verkürzung der Impfintervalle unter die empfohlenen Abstände stört daher möglicherweise die Ausprägung einer optimalen, wirksamen Immunantwort.

Obwohl in der Gesamtschau in beiden Fallstudien kein signifikant erhöhtes Risiko bei geimpften Pferden festgestellt wird, wurde aufgrund dieser Studien immer wieder postuliert, dass die EHV-Impfung möglicherweise einen Risikofaktor für die Ausprägung einer EHM darstellt. Zu einem gänzlich anderen Schluss kam hingegen eine Gruppe von Autoren, deren Analyse sich nicht auf einen isolierten EHV-Ausbruch konzentrierte, sondern insgesamt dreizehn Ausbruchsbetriebe in verschiedenen europäischen Ländern umfasste [47]. Als allgemeine Risikofaktoren wurde auch in dieser Studie ein zunehmendes Alter, das Geschlecht (weiblich) und Fieber identifiziert. Darüber hinaus stellten die Autoren gewisse Rassedispositionen fest. In der Studie wurde auch der Zusammenhang zwischen Impfung und EHM untersucht: Die Studie umfasste insgesamt 772 Pferde. Davon waren 77 Pferde gemäß Herstellerinformationen gegen EHV-1 geimpft. Während von den ungeimpften Pferden 148 eine EHM entwickelten, war dies nur bei 14 geimpften Fall. Daraus ergibt sich für geimpfte Pferde ein leicht reduziertes Risiko (OR=0,82). Einem deutlich reduzierten Risiko, eine EHM zu entwickeln, waren in dieser Studie dagegen Pferde ausgesetzt, die in einem „Impfbetrieb“ standen: Die Impfquote in den dreizehn untersuchten Betrieben lag im Mittelwert bei 11%. In zwei Betrieben lag die Impfquote dagegen bei 41 bzw. 54 %. In diesen beiden Betrieben standen insgesamt 133 Pferde, bei 17 kam es zu einer EHM. Vergleicht man die Situation in den beiden „Impfbetrieben“ mit der der übrigen elf Bestände, so war das Risiko eine EHM zu entwickeln, signifikant etwa um die Hälfte reduziert (OR=0,49, p<0,01; siehe Abbildung 4).

### EHM-Risiko nach EHV-Exposition

nach Impfung bzw. in Impfbetrieb stehend  
Gesamtzahl = 772

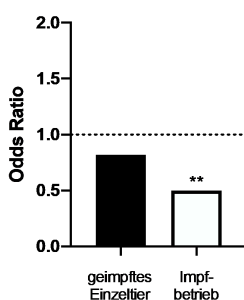


Abbildung 4

*EHM-Fallzahlen aus insgesamt dreizehn Ausbruchsbetrieben wurden hinsichtlich des Impfstatus der betroffenen Pferde untersucht [47]. Die Odds Ratio, an neurologischen Symptomen zu erkranken, wurde für alle dreizehn Betriebe bezogen auf das geimpfte Einzeltier berechnet (Linker Balken). Anschließend wurde die Odds Ratio an neurologischen Symptomen zu erkranken in Bezug auf den Status des Betriebes (Impfquote > 40%) errechnet (weißer, rechter Balken). Die Signifikanzabschätzung erfolgte mittels Fisher's exact test.*

Die Aussagekraft solcher ex-post Analysen ist generell mit einer gewissen Unsicherheit behaftet. Auch handelt es sich nur um zwei Impfbetriebe. Es ist daher durchaus möglich, dass auch andere Faktoren, wie z.B. Virulenz des Ausbruchstammes, Betriebsstruktur etc. zu dem verminderten Risiko beigetragen haben. Die hier gemachte Beobachtung widerspricht aber zumindest nicht der Wahrnehmung, dass der Erfolg der EHV-1-Impfung am ehesten durch eine breite Impfabdeckung erreicht wird.

## Schlussfolgerungen

Nach dem schweren EHV-1-Ausbruch in Valencia mit etlichen Folgeausbrüchen in verschiedenen, europäischen Ländern stieg die Nachfrage nach Impfungen gegen EHV-1 sprunghaft an. Die anfänglich sehr hohe Bereitschaft, die Pferde gegen EHV impfen zu lassen, ist mittlerweile wieder verfliegen. Stattdessen wird, z.T. auch in deutschsprachigen, veterinärmedizinischen Fachjournalen die Wirksamkeit und Verträglichkeit der EHV-Impfung grundsätzlich in Zweifel gezogen. Die Diskussion wurde zusätzlich durch Metastudien angefacht, die systematisch veröffentlichte EHV-1-Impf- und Infektionsstudien nachuntersuchten. Die Metastudien basierten auf für die Humanmedizin entwickelten Beurteilungsschemata von präklinischen Studien und konstatierten insgesamt ein niedriges Evidenzniveau der veröffentlichten EHV-Impfstudien. D.h. diese Metastudien kamen zu dem Schluss, dass die veröffentlichten Daten nicht ausreichen, um die Wirksamkeit der EHV-Impfstoffe zweifelsfrei zu belegen. Der Umkehrschluss, dass die Impfstoffe unwirksam sind, lässt sich daraus nicht ableiten! Die Bewertungskriterien sind für präklinische Studien in der Humanmedizin entwickelt worden und gewichten die Validität eines Experiments anhand von Kriterien wie z.B. der Gruppengrößen, der Direktheit der Messparameter sowie des Grades der Randomisierung und Verblindung. Obwohl es grundsätzlich wünschenswert wäre, wenn auch Studien in der Veterinärmedizin solchen Kriterien genügen würden, ist nicht zu erwarten, dass in absehbarer Zukunft entsprechende EHV-Infektionsversuche an Pferden durchgeführt werden. Die StIKo Vet hat sich daher im Rahmen einer eigenen Sichtung davon überzeugt, dass die hier untersuchten Studien, die in namhaften Journalen erschienen sind, von den beteiligten Wissenschaftlern gewissenhaft durchgeführt und nach den Regeln guten wissenschaftlichen Publizierens veröffentlicht wurden. Auf eine Bewertung anhand des GRADE Schemas oder vergleichbarer Ansätze [12] wurde bewusst verzichtet.

Leider existieren keine veröffentlichten Studien zu exakt denselben Impfstoffen, die derzeit in Deutschland auf dem Markt erhältlich sind. Es stehen lediglich Daten zur Verfügung, die den verwandten US-amerikanischen Lebendimpfstoff, bzw. ein Vorgängerprodukt des in Deutschland am häufigsten eingesetzten Inaktivimpfstoffes beschreiben. In diesen Studien ergibt sich für beide Impfstoffe über alle gemessenen Parameter, das sind Grad der klinischen Erscheinungen, Dauer des Fiebers, Dauer der Virämie sowie Höhe und Dauer der Virusausscheidung, ein sehr deutlicher Unterschied zwischen ungeimpften und geimpften Tieren. Auch wenn das geimpfte Einzeltier nicht absolut vor Infektion und klinischen Symptomen geschützt ist, ist die Impfung sehr wohl in der Lage, die Schwere der Erkrankung und vor allem die Dauer und Höhe der Virusausscheidung zu reduzieren. Die frühen epidemiologischen Hinweise auf den Rückgang von Abortgeschehen mit Einführung der Impfung und der Hinweis auf den Herdenschutz, der in der dritten, hier beschriebenen Ausbruchsstudie vor allem in Impfbeständen beobachtet wurde, untermauern Empfehlungen, wonach durch die konsequente Impfung ganzer Bestände die Viruslast reduziert wird und so Infektionsketten unterbrochen werden können.

Immer wieder wurde die Vermutung geäußert, dass die Impfung gegen EHV nicht schützt, sondern im Gegenteil eher einen Risikofaktor bei der Entstehung schwerer, neurologischer Verlaufsformen darstellt [48]. Im Jahr 2023 hat die StIKo Vet in einer Stellungnahme die Anzahl von Impfnebenwirkungen beim Pferd anhand der vom Paul-Ehrlich-Institut veröffentlichten Pharmakovigilanzdaten untersucht [49]. Diese veröffentlichten Zahlen geben keinen Anlass, die Verträglichkeit der EHV-Impfung in Zweifel zu ziehen. Auch die in der vorliegenden Stellungnahme dargestellten Ausbruchsuntersuchungen liefern keinen gesicherten Hinweis darauf, dass EHV-geimpfte Pferde einem gesteigertem EHM-Risiko ausgesetzt sind. Allenfalls lässt sich feststellen, dass eine zu häufige Impfung (d.h. kürzere Impfintervalle als die empfohlenen 6 Monate) mit einer gewissen Häufung von neurologischen Verläufen einhergeht. Stattdessen deuten die Ergebnisse einer umfassenden Untersuchung mit insgesamt 772 Pferden daraufhin, dass sowohl das geimpfte Einzeltier, vor allem aber Pferde, die in einem Impfbetrieb mit einer Impfabdeckung von über 50% stehen, einem verringerten Risiko ausgesetzt sind.

**Die StIKo Vet hält daher an ihrer Sichtweise fest, dass die möglichst flächendeckende Impfung gegen EHV eine zentrale Komponente in der Prophylaxe der Erkrankung darstellt. Gerade Pferde, die im Rahmen von Pferdesportveranstaltungen, in stark frequentierten Reitbetrieben oder im Rahmen der Zucht einem hohen Expositions- und Erkrankungsrisiko ausgesetzt sind, sollen zu jeder Zeit über einen ausreichenden Impfschutz gegen EHV verfügen.**

Gleichwohl ist klar, dass es bei einer hohen Viruslast und zusätzlichen, prädisponierenden Faktoren trotz Impfung zum Ausbruch der Erkrankung kommen kann. Neben der Impfung dürfen daher andere Maßnahmen der Seuchenprävention nicht außer Acht gelassen werden. Dazu gehören eine transparente Ausbruchskommunikation, allgemeine Hygienemaßnahmen, die Vermeidung gemeinsamer Aufstallung in nicht ausreichend belüfteten Innenräumen, insbesondere bei Veranstaltungen mit Pferden, soweit möglich die Separierung von Tieren aus verschiedenen Beständen und v.a. die Absonderung bereits erkrankter oder besonders infektionsgefährdeter Pferde. Inwieweit antigenetische Unterschiede zwischen den z.T. vor über sechzig Jahren etablierten Impfstämmen und heute zirkulierenden Feldisolaten die Wirksamkeit der Impfung beeinträchtigen, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Es gibt eine Reihe weiterer Ansätze zur Entwicklung neuer, besserer EHV-Impfstoffe [50-54]. Aus Sicht der StIKo Vet wäre es sehr wünschenswert, wenn vielversprechende Ansätze weiterentwickelt, zur Zulassung geführt und zuverlässige Marktverfügbarkeit erlangen würden.

## Literatur

1. Zumnorde-Mertens, E. & Lagershausen, H., Informationen zur Impfpflicht gegen das Equine Herpesvirus 1 (EHV-1) bei Turnierpferden ab dem Jahr 2023. (2022) *Der Praktische Tierarzt* **103**: 1138-1143.
2. Report into outbreak of Neurological Equine Herpes Virus (EHV-1) in Mainland Europe February 2021. (2022), heruntergeladen am: 16.01.2023, <https://inside.fei.org/>.
3. Herpes-Impfpflicht aufgehoben – FN-Beirat Sport fällt Entscheidung gegen die Herpes-Impfpflicht. (2024), heruntergeladen am: 2.04.2024, <https://www.pferd-aktuell.de/>.
4. Deutscher Galopp e.V. ; Zuchtprogramm in der Neufassung vom 1. November 2018 mit Änderungen bis Januar 2024. (1960), heruntergeladen am: 21.11.2024, <https://www.deutscher-galopp.de/>.
5. Informationen zu den Schlussfolgerungen für den Rennsport in Deutschland nach dem Ausbruch des equinen Herpesvirus in Valencia. (2021), heruntergeladen am: 5.03.2021, <https://www.deutscher-galopp.de/>.
6. Leitlinie zur Impfung von Pferden. (2023), Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet) am Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald - Insel Riems.
7. Marenzoni, M. L., De Waure, C. & Timoney, P. J., Efficacy of vaccination against equine herpesvirus type 1 (EHV-1) infection: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled challenge trials. (2022) *Equine Vet J.* **55**: 389-404
8. Goehring, L. S. et al., Control of EHV-1 viremia and nasal shedding by commercial vaccines. (2010) *Vaccine* **28**: 5203-5211.
9. Heldens, J. G. M. et al., Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV1,4). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares. (2001) *Vaccine* **19**: 4307-4317.
10. Osterrieder, K. et al., Vaccination for the prevention of equine herpesvirus-1 disease in domesticated horses: A systematic review and meta-analysis. (2024) *J Vet Intern Med* **38**: 1858-1871.
11. Lunn, D. P. et al., Updated ACVIM consensus statement on equine herpesvirus-1. (2024) *J Vet Intern Med* **38**: 1290-1299.
12. Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Schunemann, H. J., Tugwell, P. & Knottnerus, A., GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. (2011) *J Clin Epidemiol* **64**: 380-382.
13. Osterrieder, N., Equine Herpesviren. (2015) In Selbitz, H. J., Truyen, U. and Valentin-Weigand, P. (Eds.) *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*, 10. aktualisierte Auflage. Enke Verlag, Stuttgart pp 427 ff.
14. Hussey, G. S. & Giessler, K. S., Contribution of the immune response to the pathogenesis of equine herpesvirus-1 (EHV-1): Are there immune correlates that predict increased risk or protection from EHV-1 myeloencephalopathy? (2022) *Vet J* **282**: 105827 ff.
15. Poelaert, K. C. K. et al., Abortigenic but Not Neurotropic Equine Herpes Virus 1 Modulates the Interferon Antiviral Defense. (2018) *Front Cell Infect Microbiol* **8**: 312 ff.
16. Vandekerckhove, A. P. et al., Replication kinetics of neurovirulent versus non-neurovirulent equine herpesvirus type 1 strains in equine nasal mucosal explants. (2010) *J Gen Virol* **91**: 2019-2028.
17. Holz, C. L. et al., Histopathologic Findings Following Experimental Equine Herpesvirus 1 Infection of Horses. (2019) *Front Vet Sci* **6**: 59 ff.
18. Hussey, G. S. et al., Experimental infection with equine herpesvirus type 1 (EHV-1) induces chorioretinal lesions. (2013) *Vet Res* **44**: 118 ff.
19. Edington, N., Bridges, C. G. & Patel, J. R., Endothelial cell infection and thrombosis in paralysis caused by equid herpesvirus-1: equine stroke. (1986) *Arch Virol* **90**: 111-124.
20. Zarski, L. M. et al., Identification of Host Factors Associated with the Development of Equine Herpesvirus Myeloencephalopathy by Transcriptomic Analysis of Peripheral Blood Mononuclear Cells from Horses. (2021) *Viruses* **13**: 356 ff.

21. Holz, C. L. et al., Viral genes and cellular markers associated with neurological complications during herpesvirus infections. (2017) *J Gen Virol* **98**: 1439-1454.
22. Allen, G. P., Risk factors for development of neurologic disease after experimental exposure to equine herpesvirus-1 in horses. (2008) *Am J Vet Res* **69**: 1595-1600.
23. Kydd, J. H., Watrang, E. & Hannant, D., Pre-infection frequencies of equine herpesvirus-1 specific, cytotoxic T lymphocytes correlate with protection against abortion following experimental infection of pregnant mares. (2003) *Vet Immunol Immunopathol* **96**: 207-217.
24. O'Neill, T. et al., Determination of equid herpesvirus 1-specific, CD8+, cytotoxic T lymphocyte precursor frequencies in ponies. (1999) *Vet Immunol Immunopathol* **70**: 43-54.
25. Spiesschaert, B. et al., Role of gB and pUS3 in Equine Herpesvirus 1 Transfer between Peripheral Blood Mononuclear Cells and Endothelial Cells: a Dynamic In Vitro Model. (2015) *J Virol* **89**: 11899-11908.
26. Laval, K., Favoreel, H. W., Poelaert, K. C., Van Cleemput, J. & Nauwynck, H. J., Equine Herpesvirus Type 1 Enhances Viral Replication in CD172a+ Monocytic Cells upon Adhesion to Endothelial Cells. (2015) *J Virol* **89**: 10912-10923.
27. Smith, D. J., Hamblin, A. S. & Edington, N., Infection of endothelial cells with equine herpesvirus-1 (EHV-1) occurs where there is activation of putative adhesion molecules: a mechanism for transfer of virus. (2001) *Equine Vet J* **33**: 138-142.
28. Smith, K. C., Mumford, J. A. & Lakhani, K., A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. (1996) *J Comp Pathol* **114**: 231-247.
29. Doll, E. R., Immunization against viral rhinopneumonitis of horses with live virus propagated in hamsters. (1961) *J Am Vet Med Assoc* **139**: 1324-1330.
30. Doll, E. R. & Bryans, J. T., A planned infection program for immunizing mares against viral rhinopneumonitis. (1963) *Cornell Vet* **53**: 249-262.
31. Allen, G. P. & Bryans, J. T., Molecular epizootiology, pathogenesis, and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. (1986) *Prog Vet Microbiol Immunol* **2**: 78-144.
32. Mayr, A., Pette, J., Petzoldt, K. & Wagener, K., [Studies on the development of a live vaccine against rhinopneumonitis (mare abortion) of horses]. (1968) *Zentralbl Veterinarmed B* **15**: 406-418.
33. Gerber, J. D., Marron, A. E., Bass, E. P. & Beckenhauer, W. H., Effect of age and pregnancy on the antibody and cell-mediated immune responses of horses to equine herpesvirus 1. (1977) *Can J Comp Med* **41**: 471-478.
34. Gebrauchsinformation – Prevaccinol. (2004), heruntergeladen am: 16.01.2023, [www.pei.de](http://www.pei.de).
35. Goodman, L. B. et al., Comparison of the efficacy of inactivated combination and modified-live virus vaccines against challenge infection with neuropathogenic equine herpesvirus type 1 (EHV-1). (2006) *Vaccine* **24**: 3636-3645.
36. Bryans, J. T. & Allen, G. P., Application of a chemically inactivated, adjuvanted vaccine to control abortigenic infection of mares by equine herpesvirus I. (1982) *Dev Biol Stand* **52**: 493-498.
37. Gebrauchsinformation – Equip EHV 1,4 (1997), heruntergeladen am: 16.01.2023, [www.pei.de](http://www.pei.de).
38. Heldens, J. G., Kersten, A. J., Weststrate, M. W. & van den Hoven, R., Duration of immunity induced by an adjuvanted and inactivated equine influenza, tetanus and equine herpesvirus 1 and 4 combination vaccine. (2001) *Vet Q* **23**: 210-217.
39. Gebrauchsinformation – EquiShield EHV. (2018), heruntergeladen am: 16.10.2023, [www.pei.de](http://www.pei.de).
40. Monograph 01/2017:1613. EQUINE HERPESVIRUS VACCINE (INACTIVATED), *European Pharmacopoeia*. 9th ed.
41. Laval, K. et al., The Pathogenesis and Immune Evasive Mechanisms of Equine Herpesvirus Type 1. (2021) *Front Microbiol* **12**: 662686.
42. Traub-Dargatz, J. L. et al., Case-control study of a multistate equine herpesvirus myeloencephalopathy outbreak. (2013) *J Vet Intern Med* **27**: 339-346.
43. Courouce, A. et al., Equine Herpesvirus-1

Outbreak During a Show-Jumping Competition: A Clinical and Epidemiological Study. (2023) *J Equine Vet Sci* **128**: 104869.

44. Henninger, R. W. et al., Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus-1 at a university equestrian center. (2007) *J Vet Intern Med* **21**: 157-165.
45. Wagner, B. et al., Antibody and cellular immune responses of naive mares to repeated vaccination with an inactivated equine herpesvirus vaccine. (2015) *Vaccine* **33**: 5588-5597.
46. Heldens, J. G., van Loon, A. A. & van de Zande, S., Is there a benefit from an early booster vaccination in the control of equine influenza? (2007) *Vet J* **174**: 592-598.
47. Klouth, E. et al., Epidemiological Aspects of Equid Herpesvirus-Associated Myeloencephalopathy (EHM) Outbreaks. (2022) *Viruses* **14**: 2576 ff.
48. Düe, M. & Thein, P., Impfpflicht gegen Equine Herpes Virus-1 (EHV-1) Infektionen – Eine kritische Bewertung der von Pferdesportverbänden in Deutschland vorgeschriebenen Impfung. (2024) *Pferdeheilkunde* **40**: 229-239.
49. Stellungnahme zu Impfkomplicationen bei Pferden. (2023), Ständige Impfkommission

Veterinärmedizin (StIKo Vet) am Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald - Insel Riems.

50. Kydd, J. H., Hannant, D., Robinson, R. S., Bryant, N. & Osterrieder, N., Vaccination of foals with a modified live, equid herpesvirus-1 gM deletion mutant (RacHDelta gM) confers partial protection against infection. (2020) *Vaccine* **38**: 388-398.
51. Schnabel, C. L. et al., An Equine Herpesvirus Type 1 (EHV-1) Ab4 Open Reading Frame 2 Deletion Mutant Provides Immunity and Protection from EHV-1 Infection and Disease. (2019) *J Virol* **93**: e01011-19
52. Van de Walle, G. R. et al., A vectored equine herpesvirus type 1 (EHV-1) vaccine elicits protective immune responses against EHV-1 and H3N8 equine influenza virus. (2010) *Vaccine* **28**: 1048-1055.
53. Tsujimura, K. et al., Equine herpesvirus type 1 mutant defective in glycoprotein E gene as candidate vaccine strain. (2009) *J Vet Med Sci* **71**: 1439-1448.
54. Patel, J. R., Didlick, S. & Bateman, H., Efficacy of a live equine herpesvirus-1 (EHV-1) strain C147 vaccine in foals with maternally-derived antibody: protection against EHV-1 infection. (2004) *Equine Vet J* **36**: 447-451.

**Die Stellungnahme wurde vom Arbeitskreis Pferde der StIKo Vet erstellt. Dem Arbeitskreis gehören an:**

Prof. Dr. K. Feige; TiHo Hannover

Prof. Dr. K. Lohmann; Universität Leipzig

Dr. M. Köhler; prakt. Tierarzt, Wusterhausen

Dr. S. Mueller; Tiergesundheitsdienst Baden-Württemberg

Prof. Dr. U. Truyen; Universität Leipzig

PD Dr. M. Venner; prakt. Tierärztin, Destedt

Prof. Dr. A. Volz; TiHo Hannover

Dr. P. Witzmann; prakt. Tierarzt, Leinfelden-Echterdingen



Ständige Impfkommision Veterinärmedizin (StIKo Vet)  
am Friedrich-Loeffler-Institut,  
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit

Südufer 10

D-17493 Greifswald - Insel Riems

StIKo Vet Geschäftsstelle

Leiter der Geschäftsstelle  
Dr. Max Bastian

Telefon +49 (0) 38351 7-1026  
Telefax +49 (0) 38351 7-1151

E-Mail: [stikovet@fli.de](mailto:stikovet@fli.de)  
Web: [www.stiko-vet.de](http://www.stiko-vet.de)