

Bestandsimpfung beim Pferd: 44 Jahre Impfungen im Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. Lauter (1972–2015) – Infektionsmedizinische Aspekte

Peter Thein¹ und Albert Röhm²

¹ Veterinärmedizinische Fakultät der Ludwig - Maximilians- Universität München

² Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. Lauter

Zusammenfassung: Im Zeitraum 1972 bis 2015 wurden im Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. Lauter Bestandsimpfungen der gesamten Pferdepopulation unter infektionsmedizinischer Kontrolle durchgeführt. Dies betraf insgesamt 13.332 Pferde, davon im Beobachtungszeitraum durchgeführte und kontrollierte 23.860 Impfungen. Zum Einsatz kamen in der Chronologie der zur Verfügung stehenden Vakzinen der Influenzaimpfstoff Prevacun® im Zeitraum 1972 bis Herbst 1976, im gleichen Zeitraum der EHV1-Lebendimpfstoff Prevaccinol®. Mit diesen Impfstoffen wurden die Zuchtpferde (Stuten und Hengste) sowie die Pferde der Reitschule einmal/Jahr geimpft. Ab Herbst 1976-1981 kam die experimentell hergestellte funktionell Synergistische Kombinationsvakzine bei allen Pferden in 9-monatigen Abständen zum Einsatz, danach deren Nachfolgeprodukte der 3 Generationen von Resequin®. Nachdem Resequin NNplus® nicht mehr zur Verfügung stand, wurde ab diesem Zeitpunkt Duvaxyn EHV1/4® und der Influenzaimpfstoff Prequenza® eingesetzt. Ab Juli 1981 wurden mit den verfügbaren Vakzinen Wiederholungsimpfungen in 6-monatigen Abständen jeweils als komplette Bestandsimpfungen durchgeführt. Ab dem gleichen Zeitpunkt wurden auf Grund durchgeführter serologischer Kontrolluntersuchungen die Absetzfohlen der Erstimpfung nicht vor abgeschlossenem 9. Lebensmonat unterzogen, das Intervall zwischen den beiden ersten Impfungen der Grundimmunisierung wurde von 4 bis 6 auf 8 Wochen verlängert. Dieser Impfrhythmus ist bis heute gültig. Mikrobiologische und serologische Untersuchungen begleiten das Impfprogramm. Das strikte Halts- und Managementsystem mit räumlicher Trennung der Jahrgänge, separater Aufstallung der Hengst- und Stutfohlen nach dem Absetztermin, Säuberungs- und Desinfektionsmaßnahmen, Quarantäne usw. wird beschrieben. Das Absetzen der Fohlen erfolgt zu zwei Terminen (September, November). Die Fohlen werden um diese Termine herum je 3-mal mit Paramunitätsinducer (Baypamun®, Zylexis®) präventiv behandelt. Alle Aborte wurden routinemäßig erfasst und mikrobiologisch sowie patho-histologisch auf ihre Ursachen untersucht. Im Zeitraum 1972–2015 ergaben sich aus 2.012 Trächtigkeiten bei 1.925 Abfohlungen insgesamt 19 Aborte, von denen bei 13 EHV1 ursächlich nachgewiesen wurde. Dies entspricht 0,65% der tragenden Stuten. Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden auch die trächtigen Stuten unabhängig von ihrem Trächtigkeitsstadium zunächst einmal jährlich (Prevaccinol®), danach alle 9 Monate (F.S.K. Vakzine), sowie ab 1989 alle 6 Monate mit Resequin® oder Nachfolgevakzinen der Bestandsimpfung unterzogen. Die bzgl. EHV1 als nachgewiesene Abortursache vorliegenden Daten auf Basis des beschriebenen Impfprogramms entsprechen den vergleichbaren Daten aus der Vollblutzucht mit dort den Hygienevorschriften entsprechend anders und häufiger durchgeführten EHV1-Impfungen der Zuchtpferde, insbesondere der trächtigen Stuten. Die im Gestüt isolierten EHV1 stammen, unabhängig von den Abortisolaten, aus Atemwegsproben von geimpften Absetzfohlen. Darüber hinaus wurde 1975 und 1976 erstmals EHV3 (Coitalexanthemvirus) von erkrankten Stuten isoliert, der Infektionsweg über einen Deckhengst als Überträger konnte geklärt werden. Herdenmäßig auftretende Atemwegserkrankungen als Folge bakteriell dominierter Mischinfektionen waren nur bei den Absetzfohlen und hier speziell den Hengstabsetzern zu verzeichnen. Diese sind im Gegensatz zu den Stutfohlenherden besonders epizootologisch belastet durch über Monate dauernde Einstellungen von Hengstfohlen aus anderen Betrieben und Gegenden. Bezüglich Influenza wurde virologisch ein endobronchialer Challengeversuch (H3/N8) im Zusammenhang mit einer Impfstoffbelastungsprüfung durchgeführt. Die beschriebenen Impfungen hatten zu einer belastbaren Immunität geführt (Junghengstherde). Bezüglich Tetanusimpfungen wurden getrennt von der Anwendung anderer Impfstoffe die jeweils verfügbaren Impfstoffe eingesetzt. Innerhalb des Berichtszeitraumes ergab sich trotz vielfacher Verletzungen vorwiegend der jungen Pferde kein Anlass für eine Tetanusmetaphylaxe. Bestandsimmunität durch serologische Untersuchungen (ELISA, Fassisi Teta check®) wurde nachgewiesen, der Einfluss maternaler Kolostralkörper auf die serologisch überprüfte Immunantwort der Saugfohlen und die Konsequenzen für die Fohlenimpfungen werden beschrieben. Das seit 44 Jahren in Verbindung mit dem geschilderten Halts- und Managementsystem der Pferde des Gestütes durchgeführte Impfprogramm des gesamten Bestandes hat sich bis heute bewährt; dies vor allem wohl auch wegen des in mancher Hinsicht notwendigen, von den Gebrauchsanweisungen – speziell der EHV-Impfungen – abweichenden Vorgehens. Die erhaltenen Ergebnisse zu den einzelnen eingesetzten Vakzinen und deren antigenen Bestandteilen werden in Synthese zu vorliegenden anderslautenden Impfempfehlungen einer „Impfleitlinie Pferd“ des BpT diskutiert. Manche der dort gegebenen Anwendungsempfehlungen folgen weder dem aktuellen Wissensstand noch den jeweiligen Gebrauchsanweisungen. Damit entsprechen sie einem „Off Label Use“ (O.L.U.). Diese Situation in Verbindung mit einem entsprechenden Landgerichtsurteil zur exklusiven Anwendung von Impfstoffen gemäß Gebrauchsanweisung wird dargestellt.

Schlüsselwörter: Bestandsimpfung und -kontrolle / Haltung / Management / Impfstoffe / Impfregime / Virusaborte / Atemwegsinfektionen / Virusisolierungen / Impfpraktiken / Impfleitlinie

Stock vaccination in the horse: Vaccination of horses at Governmental Main Stud Marbach/Lauter (1972–2015) – Aspects of infectious medicine

The whole horsestock of the Governmental Main Stud Marbach/Lauter had been vaccinated between 1972 and 2015, accompanied and controlled by virological, bacteriological and serological investigations. In total 13.332 horses of different breeds had been treated thus by using 23.860 vaccinations. The different vaccines used during the observation period from 1972 until autumn 1976 were a killed Influenza vaccine (Prevaccun®) and a modified live EHV1-vaccine (Prevaccinol®). These vaccines had been used once a year only for breeding mares, stallions and riding horses. Later on a killed combination vaccine (Influenza H7/N/7, H3/N8, EHV1-killed, Reovirus types 1 and 3 killed) had been used for the whole stock with booster vaccinations every 9 months, followed by the successive products (different Resequin® vaccines). The Fluvaccine Prequenza® and the killed EHV1/4 vaccine Duvaxyn EUV1/4® were implemented, when Resequin® was no longer

on the market. The booster vaccinations with this two vaccines had been performed every six months independent of the stage of pregnancy of the breeding mares. Foals weren't vaccinated before the 9th month of age, basic immunizations were performed 8 weeks apart. Tetanus revaccinations were performed according to the product descriptions independent of other vaccinations. The strict management and hygienic system used at the stud, separating the different horse generations, separating stabling of the stallion- and mare foals after weaning, are described as well as the hygienic measurements, the microbiological and serological investigations. Every single case of abortion had been investigated virologically, bacteriologically and patho-histologically. The EHV1 - abortion rate (13 virologically confirmed EHV1-abortions) during the documented 44 years of investigation was 0,65% – despite the twice year vaccination with killed EHV1/4 – vaccines of the 2.012 pregnant mares. The comparable percentage of EHV1-abortions in the German Thoroughbred with a totally different EHV-vaccination regime (3 vaccinations during the pregnancies within the last trimester) was 0,37%, on the basis of 29.116 foalings between 1992 and 2014. Beside EHV1-isolates from abortions, EHV1 were isolated from nasal swabs of weaned vaccinated foals. More over EHV3 (Coitalexanthema) from diseased mares was isolated for the first time between 1975 and 1976. The carrier was found in a stallion. In an influenza H3/N8-challenge trial (endobronchial challenge infection) four regularly vaccinated 2,5 year old stallions were infected. After their release into the stallion herd no clinical signs of influenza in the contact horses or virus isolation occurred. There was no outbreak of Equine Influenza in the Marbach stud for 44 years. No metaphylactic treatment for tetanus had been necessary – despite multiple injuries especially in the young horse herds. Immunity of the whole stock against tetanus could be demonstrated by serological tests (ELISA, Fassisi Teta check®) including the influence of maternally derived antibodies on the basic immunization of foals. The elected, described vaccination regime together with the hygienic measurements and the management program for young and adult horses have demonstrated its effectiveness at the Marbach stud. The data obtained and the vaccination program are discussed in relation to an existing German "Impfleitlinie für Pferde" with a given "OFF LABEL USE" for EHV1 vaccines and false recommendations for the tetanus vaccination. Existing directions for the use of vaccines on the basis of product descriptions are discussed.

Keywords: Herd vaccination / control / stud management / vaccines / vaccination regimes / virus induced abortions / respiratory tract infections / virusspecimens / vaccinations in equine practice / german "guidelines for equine vaccinations" / directions for use of vaccines

Zitation: Thein P, Röhm A. (2016) Bestandsimpfung beim Pferd: 44 Jahre Impfungen im Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. Lauter (1972–2015) – infektionsmedizinische Aspekte. *Pferdeheilkunde* 32, 200-211

Korrespondenz: Prof. Dr. Dr. habil. Peter Thein, Lindenstraße 2, 85250 Altomünster

Einleitung

Im nationalen wie internationalen Kontext wird auf Basis regionaler Impfeempfehlungen auch auf die Notwendigkeit hingewiesen, Impfungen von Pferden als Bestandsimpfungen zu verstehen und durchzuführen. Ob und wie eine derartige Empfehlung in der Praxis durchführbar ist, wird weder geprüft noch existieren repräsentative Untersuchungen darüber, ob eine derartige Empfehlung jeweils angebracht und realisierbar ist und welche immunpräventiven Notwendigkeiten und/oder Vorteile sie beinhaltet. In Folge dessen existieren keine Daten darüber, ob derartige Empfehlungen zu einer signifikanten Verbesserung der spezifischen Immunitätslage sowie epizootiologischen Situation in hypothetisch durchgeimpften Pferdehaltungen versus anders geimpfter Populationen geführt hätte, dies vor allem auch auf Basis der Qualität der jeweils dafür vorgeschlagenen, resp. verfügbaren Impfstoffe und deren klinischer Indikation.

Die Pauschalierung des variablen Begriffes „Pferdebestand“ lässt einige wichtige Faktoren, die diesen Begriff definieren, außer Acht. Dazu zählen u.a. die Homo- oder Heterogenität der jeweiligen Population bezogen auf Alter und Verwendungszweck der Pferde, das Haltings- und Hygienemanagement des jeweiligen Betriebes mit der Frequenz im Wechsel des Bestandes, die homo- oder heterogene Betreuung dieses Bestandes durch einen oder mehrere impfende Tierärzte in der Verantwortung eines oder mehrerer Besitzer/ Halter der Pferde mit unterschiedlicher Auffassung bezüglich Impfverständnis, -kenntnis und -bereitschaft usw.. Das beinhaltet eine weitere unabdingbare Voraussetzung zur Durchführung sinnvoller Bestandsimpfungen – die Kenntnis der epizootiologischen Situation, der Zusammensetzung und immunologischen sowie immunprotektiven Potenz der einzusetzenden Impfstoffe, deren Verfügbarkeit und Anwendungserlaubnis in einem, dem jeweiligen Alter und Verwendungszweck (z.B. Reisen, sportliche Wettbewerbe etc.) der Pferde angepassten und

synchronisierten Impfrhythmus in einem bestimmten Zeitraum mit dem Ziel, eine tunlichst homogen belastbare Impfmunität im Bestand zu erreichen, soweit dies mit den jeweiligen Impfstoffen überhaupt möglich ist. Eine aus diesen Fakten resultierende, fachkompetente Beratung ausschließlich auf Basis der genannten und wissenschaftlich relevanten Grundlagen ist essentiell.

Als Beitrag zu dieser Problematik ist das Folgende gedacht. Dazu wird eine systematische, infektionsmedizinische Auswertung an insgesamt 13.332 geimpften Pferden des Haupt- und Landgestütes Marbach a. d. Lauter im Zeitraum von 1972 bis 2015 vorgenommen und in Beziehung gesetzt zu den im Gestüt praktizierten Management- und Hygienemaßnahmen mit den als Teil dieses Programms als Bestandsimpfung praktizierten Präventivmaßnahmen. Hierfür wurde ein den Gegebenheiten des Betriebes entsprechendes Impfprogramm unter Einsatz der jeweils verfügbaren Impfstoffe erarbeitet und konsequent praktiziert, das sich in einzelnen Teilen von den Anwendungsempfehlungen der jeweiligen Vakzinen unterscheidet. Erhaltene Ergebnisse werden in Relation zu existenten Gebrauchsanweisungen der Hersteller sowie Empfehlungen der ehemaligen Ständigen Impfkommision des BpT („Impfleitlinie Pferd“) diskutiert. Dies betrifft im einzelnen die Impfungen gegen Equine Herpesviren der Serotypen 1 und 4 (EHV1 und EHV4), Equine Influenzaviren und Tetanus.

Material und Methoden

Pferde

Die vorliegende Untersuchung umfasst im Untersuchungszeitraum 1972 mit 2015 insgesamt 13.332 Pferde. Deren Zuordnung, Verwendungszweck und Jahrgangsgroupierung ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Es handelt sich um die im

Gestüt gezüchteten und gehaltenen Pferde der Rassen Deutsches Reitpferd, Vollblutaraber (AV) und Schwarzwälder Füchse (Schwarzwälder Kaltblut). Der numerische Anteil an Warmblut- und AV-Stuten war in etwa gleich, die Zahl der Warmblutzuchthengste betrug mit geringen Schwankungen ca. 80% des Hengstbestandes.

Haltung und Management der Pferde im Gestüt

Zu dem Haupthof in Marbach gehören sechs weitere, z.T. über mehrere Kilometer auseinanderliegende Gestütshöfe, auf denen die Pferde jeweils getrennt nach Alter und Geschlecht (z. B. Absetzfohlen, Hengstjahrgänge) sowie Verwendungszweck (Zuchtstuten, Zuchthengste) gehalten werden. Damit wird eine, auch unter epizootologischen Gesichtspunkten wichtige, räumliche Trennung der jungen und der älteren Pferde verschiedener Jahrgänge und insbesondere der Zuchtstuten erzielt. Die Mutterstuten werden in einer eigenen Herde auf einem speziellen Gestütshof mit Offenstallhaltung bis etwa 4 Wochen vor dem erwarteten Abfohltermin gehalten. Danach kommen sie nach Marbach in den zuvor mechanisch gereinigten und oberflächendesinfizierten Abfohlstall in Einzelboxenhaltung mit permanenter tierärztlicher Überwachung bis in die neonatale Phase ihrer Fohlen.

Nach dem Abfohlen erfolgt eine totale mechanische Reinigung der Abfohlboxen mit Oberflächendesinfektion. Die Mutterstuten gehen – getrennt nach Rassen AV und Warmblut – ab Ende der ersten Lebenswoche ihrer Fohlen mit diesen bei Fuß in die angeführten, vorher hygienisch vorbereiteten Laufställe. Alle Laufställe, auch die der Absetzfohlen und jungen Jahrgänge, werden jährlich ein Mal einer Totalreinigung und Desinfektion unterzogen. Ab Mai kommen die Mutterstuten mit Fohlen bei Fuß in die Sommerlaufställe mit Weidegang. Nach den beiden Absetzterminen der Fohlen, i.d. R. September/Oktober und November, erfolgt die Trennung der Hengst- von den Stutfohlen und deren Verbringung auf räumlich weit von einander getrennt liegende Gestütshöfe.

Zukäufe von Hengstanwärterfohlen ebenso wie Pensionsfohlen, die aus unterschiedlichen Gegenden und Betrieben stammen, werden in diese Fohlenherden integriert. Danach kommen die Pferde jahrgangsmäßig in jeweils andere Gestütshöfe, auf denen sie bis zur Ingebrauchnahme (Anreiten, Arbeiten etc.) in gemeinsamen Laufställen verbleiben. Quarantänemaßnahmen bei Neuaufstellungen werden eingehalten. Der Fremdkontakt zu Pferden anderer Herkunft beginnt bei den Absetzfohlenherden und setzt sich fort mit der

Beschickung der Hengste auf die Beschälplatten des Landes, der Aufnahme von Fremdstuten zur Bedeckung, Besamung (EU-Besamungsstation), den im Gestüt abgehaltenen Hengstleistungsprüfungen, im Gestüt veranstalteten nationalen und internationalen Turnieren, Beteiligung von Pferden des Gestüts an nationalen wie internationalen Wettbewerben usw.. Nicht zuletzt herrscht im Gestüt offener Personenverkehr.

Infektionsrelevante Untersuchungen

Prinzipiell wurden und werden alle im Untersuchungszeitraum anfallenden Aborte – mit Ausnahme derer, die keine mikrobielle Ursache haben konnten (prä- oder peripartale Komplikationen, Zwillinge) – einer virologischen und bakteriologischen Untersuchung unterzogen. Schwerpunkt hierbei ist der Nachweis der ursächlichen, pathogenetischen Beteiligung von EHV1 und/oder EHV4 durch Untersuchung in der indirekten Immofluoreszenz (IFT) an maternalen sowie foetalen Gewebeanteilen und die direkte Anzucht dieser Gewebeproben in empfänglichen Gewebekulturen. Die bakteriologischen Untersuchungen erfolgten mit den etablierten BU-Methoden. Routinemäßig wurden des Weiteren in klinischen Verdachtsfällen Proben des betroffenen Organsystems (z. B. Atemwegstupfer, Genitalschleimhautproben usw.) ebenfalls virologisch durch Anzucht in entsprechenden Kultursystemen (Gewebekulturen: RK13-Zellen, Verozellen, E-derm. Zellen sowie bebrütetes Hühnerei) untersucht und in positiven Fällen weiterführende Untersuchungen zur Klassifizierung und Typisierung des jeweiligen Isolates unternommen. Begleitet waren diese direkten Untersuchungen von den indirekten serologischen Untersuchungen der Patienten mittels Virusneutralisationstests (V-NT) und Hämagglutinationshemmungsreaktion (HAH). Untersuchungen dieser Art wurden auch an jeweils repräsentativen Pferdezahlen der einzelnen Jahrgänge zur Bestandsdiagnose vorgenommen. Patientenserum wurden in der Regel als Serumpaare untersucht. Darüber hinaus wurden im Rahmen von Impfstoffprüfungen (Funktionell Synergistische Kombinationsvakzine (FSK-V), Influenzavakzinen, EHV-Vakzinen) im Untersuchungszeitraum mehrfach serologische Untersuchungen des gesamten Bestandes gegenüber den jeweils eingesetzten Antigenen (EHV1, EHV4, Influenza H7/N7, H3/N8, Reoviren Typ 1 und 3) durchgeführt (Thein 1983, Thein und Scheid 1981, Lange 2005). Außerdem wurden Untersuchungen bezüglich Transfers maternaler Antikörper gegen Tetanus (ELISA), der Persistenz dieser Antikörper in den Fohlen, deren Einfluss auf die Erstimpfung und die Persistenz von Impfantikörpern unter Einsatz des seit 2012 im Handel befindlichen Fassisi Teta Check® durchgeführt (Thein 1983, Thein et al. 2013).

Tab.1 Anzahl und Kategorie geimpfter und kontrollierter Pferde des Haupt- u. Landgestütes Marbach/L. im Zeitraum 1972 mit 2015 | Number and category of vaccinated and controlled horses at the Governmental Stud Marbach/Lauter, 1972-2015.

Pferde	Ø Jahresbestand		Ø Gesamtbestand	
	1972 mit 2015		1972 mit 2015	
Zuchtstuten	46		2024	
Zuchthengste bis 2005	80		2720	
ab 2006	50	Ø75	500	Ø3300
Fohlen bis Dreijährige	182		8008	
gesamt	303		13.332	

Impfungen

Das seit Beginn des Berichtszeitraumes 1972 praktizierte Impfprogramm, die in den einzelnen Jahren verwendeten Impfstoff-

fe sowie deren antigene Anteile und die damit geimpften Pferdekategorien sind in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Bis Herbst 1976 wurden nur die Zuchtstuten sowie die Pferde der Reit- und Fahrschule gegen Equine Influenza (Impfstoff Preva-

Tab. 2 Im Untersuchungszeitraum 1972 mit 2015 im Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. L. eingesetzte Impfstoffe, deren Zusammensetzung und klinische Indikation. | *Vaccines, their composition, and clinical indication used between 1972 and 2015 at the Marbach Stud.*

Impfstoff	Impfstofftyp	Antigen(e)	Adjuvans	Klinische Indikation (Beipackzettel)
Prevacun	Bivalente homologe Kombinationsvakzine inaktiviert	Influenza H7/N7 Stamm A equi I/Prag56 Influenza H3/N8 Stamm A equi2/Miami/63	Aluminiumhydroxid	Aktive Immunisierung gegen Pferdeinfluenza
Prevaccinol	Lebendvakzine monovalent, attenuiert	EHV1-Abort Stamm RAC-H	ohne	Bis 2001: Aktive Immunisierung gegen Rhinopneumonitis, bzw. Virusabort. Danach: Um Infektionen mit EHV1 zu verringern und die respiratorischen Symptome zu vermindern
Kombinationsvaccine Thein	Funktionell synergistische Kombinationsvakzine, inaktiviert	EHV1 Stamm RAC-H Influenza H7/N7 Prag/1/56 Influenza H7/N8, Miami2/63 Reovirus1, Stamm Thein98 Reovirus3, Stamm Dearing	Aluminiumhydroxid	Präventive von Atemwegsinfektionen durch Leitantigene: EHV1 Influenza H7/N7, H3/N8 Reovirus Typ 1 und 3
Resequin F Konz.	Funktionell synergistische Kombinationsvakzine, inaktiviert	EHV1-Stamm RAC-H Influenza H7/N7, Stamm Prag/1/56 Influenza H3/N8 Stämme Miami/2/63 Fontainebleau1/79 Reovirus Typ 1 und 3	Aluminiumhydroxid	Virusinfektionen der Atemwege des Pferdes einschließlich Pferdeinfluenza
Resequin plus	Funktionell synergistische Kombinationsvakzine, inaktiviert	EHV1 Stamm RAC.H EHV4 Stamm 2252 Influenza H7/N7 Stamm Prag Influenza H3/N8, Stamm Miami und Fontainebleau Reovirus Typ 1 und 3	Aluminiumhydroxid	Pferdehusten und Pferdeinfluenza
Resequin NN plus	Numerisch additive Kombinationsvakzine, Inaktiviert	EHV1 Stamm RAC-H EHV4 Stamm 2252 Influenza H7/N7 Stamm Prag/1/56 Influenza H3/N8 Stamm Newmarket/2/93 je amerikan. und europ. Typ	Aluminiumhydroxid und Immunostim	Verringerung von Atemwegserkrankungen, die durch EHV1, EHV4 und equine Influenzaviren hervorgerufen werden.
Duvaxyn EHV1/4 (Equip EHV1/EHV4) *	Bivalente, homologe Vakzine, inaktiviert	EHV1- Stamm: 438/77 EHV4-Stamm:405/76	Carbopol 934 P	Respiratorische Erkrankungen, hervorgerufen durch EHV1 und/oder EHV4 sowie als Maßnahme zur Verhütung eines Abortes durch EHV1-Infektionen
Prequenza	Bivalente, homologe Vakzine inaktiviert	Influenzastämme H3/N8: A/equine 2/South Africa 4/03 A/equine 2/Newmarket/2193	Gereinigtes Saponin Cholesterin Phosphatidylcholin	Verringerung der klinischen Symptome und der Virusausscheidung nach Infektion mit Pferdeinfluenza
Tetanus	Toxoid – Adsorbatvakzine inaktiviert	Cl. tetani Toxin	Aluminiumhydroxid gereinigtes Saponin Cholesterin Phosphatidylcholin	Wundstarrkrampf: Präventive Metaphylaxe (Simultanimpfung)

* Bis 2008 propagierte Duvaxyn EHV1/4: „Der einzige in Deutschland zugelassene Herpes- Impfstoff mit nachgewiesenem Abortschutz“.

cun®) und EHV1 mit dem damals einzig verfügbaren Lebendimpfstoff Prevacinol® geimpft. Ab Herbst 1976 wurden auch die Fohlen um den Zeitpunkt ihres Absetztermins (ca. 6. Lebensmonat) geimpft (s. Tab. 3, 4). Auf Grund der Ergebnisse der serologischen Bestandskontrollen im Rahmen des Einsatzes und der Prüfung der FSK-V und der Untersuchungen zur Persistenz der maternalen Kolostrantikörper in den Fohlen wurden die Fohlen ab 1989/90 bis heute erst im Bereich ihres 9. Lebensmonats grundimmunisiert. Ab diesem Zeitpunkt wurden die Bestandsimpfungen gegen Influenza und EHV1/EHV4 in 6-monatigem, davor 9-monatigem Abstand durchgeführt (Tab. 3). Dies betrifft auch die Zuchtstuten, unabhängig von deren individuellem Trächtigkeitsstadium. Die Frühjahrsimpfungen erfassen die meisten Stuten im 1., die Herbstimpfungen im letzten Drittel ihrer Trächtigkeiten.

Die Impfungen gegen Tetanus (monovalent) werden stets getrennt von anderen Impfungen vorgenommen und folgen bisher – produktabhängig – den in Tab. 4 aufgezeigten zeitlichen Abständen der Wiederholungsimpfungen. Seit Markteinführung des Paramunitätsinducers auf Parapockenbasis (Baypamun®, Zylexis®) erhalten die Absetzfohlen zur Steigerung ihrer antigenunspecifischen Körperabwehr um den Termin des Absetzens 3 Dosen im Abstand von 24–48 Stunden i. m. verabfolgt.

Ergebnisse

Die dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die infektionsmedizinisch wie klinisch relevanten Befunde, vor allem in Beziehung zu den im Gestüt für die Bestandsimpfungen verwendeten Vakzinen und deren antigenen Anteilen.

EHV

Bezüglich der EHV- Infektionen und ihren klinischen Manifestationsformen EHV1-Abort, EHV1/4-Atemwegsmanifestationen und EHV-bedingte Equine Herpes Myelopathie (EHM) ergaben sich folgende Resultate. Hinsichtlich im Berichtszeitraum von 44 Jahren im Gestüt nachgewiesener EHV1-Aborte siehe Tab. 5 und 6. Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, konnten aus 19 im Untersuchungszeitraum insgesamt erfolgten, mikrobiologisch relevanten und daraufhin untersuchten Spätaborten 13 als EHV1-bedingt diagnostiziert werden. Bei weiteren 6 habituell vergleichbar erfolgten Aborten wurden die virologischen wie bakteriologischen, diagnostischen Untersuchungen mit negativem Resultat abgeschlossen. Eine Häufung EHV1-positiver Aborte ergab sich 1994. Zu diesem Zeitpunkt waren die Stuten alle 6 Monate mit Resequin plus® geimpft worden (s. Tab. 3). Auch die weiteren EHV1-Aborte

Tab. 3 Eingesetzte Impfstoffe (Influenza, EHV, Reovirus) Pferde, Impfrhythmus, Zahl geimpfter Pferde und durchgeführter Impfungen, 1972 mit 2015 im Haupt- und Landgestüt Marbach a. d. L. | *Vaccinations and vaccines, vaccine regimes, number of vaccinated horses between 1972 and 2015*

Impfstoff	Zeitraum der Verwendung	Geimpfte Pferde	Impfrhythmus Wiederholungsimpfungen	Anzahl geimpfter Pferde	Anzahl Impfungen
Prevacun	Herbst 1972 – Herbst 1976	Zuchtstuten Hengste >3 Jahre Reitschulpferde	12 Monate	685	685
Prevaccinol	Herbst 1972 – Herbst 1976	Zuchtstuten Hengste > 3Jahre	12 Monate	605	605
Funktionell synergistische Kombinationsvaccine Labor Thein	Herbst 1976 – 1981	alle	9 Monate	3 939	6 893
Resequin F +Konz. Resequin plus Resequin NN plus	1981 – Juli 2012		9 Monate ab 1989 6 Monate	7 272	14.544
Duvaxyn EHV1/4 und Prequenza	Juli 2012 – November 2015	alle	6 Monate	909	1 818
gesamt				12.725	23.860

Tab. 4 Erstimpfalter der Fohlen, Impfabstände, Wiederholungsimpfungen – Die Fohlen wurde erstmals im Herbst 1976 mit der F.S. Vaccine (Labor Thein) in die Bestandsimpfung einbezogen. Alle Impfungen unabhängig vom Trächtigkeitsmonat der Zuchtstuten. | *Vaccination regimes: basic vaccination of foals, vaccination intervals, revaccinations*

Impfstoff	Zeitraum	Erstimpfalter	Abstand G I-G II	Abstand G III	Abstand W
Tetanus	1972 – 1989	5. – 6. LM.	4 – 6 Wochen	1 Jahr	1 Jahr
Tetanus	1989 – 2015	9. – 10. LM.	8 Wochen	1 Jahr	2 – 3-Jahre *
F.S. Vaccine + Resequine	Ab Herbst 1976 – Januar 1989	5. – 6. LM.	4 – 6 Wochen	9 Monate	9 Monate
Duvaxyn EHV1/4 + Prequenza	1989 – 2015	9. – 10. LM.	8 Wochen	6 Monate	6 Monate

* Produkt abhängig

der Jahre 1987, 2002 und 2003 fielen in die Zeit der Anwendung von Resequin plus® und Resequin NN plus®. Der Prozentsatz EHV1-positiver Spätaborte aus der Gesamtzahl trächtiger Stuten betrug 0,65% (Tab.5). Die Seren der EHV1-positiven Abortstuten zum Zeitpunkt des Abortes ergaben im VNT gegenüber EHV1 durchweg mediane bis hohe Titer im Bereich von 1:32 bis 1: 2048. Die Titer gegen EHV4 entsprachen diesen. Serokonversion um 1 bis 2 Zweierpotenzen konnte bei den Stuten nachgewiesen werden, deren Serenpaare (Zweitserum 17 bis 21 Tage p. Abort) untersucht werden konnten. Ein 1987 aus maternalem Nachgeburtsgewebe eines im 10 Trächtigenmonat erfolgten Abortes isolierter EHV1-Stamm („Mar.87“) verhielt sich in entsprechenden Untersuchungen in der Proteinstruktur des niedermolekularen Bereichs sowie seinen immunologischen Beziehungen deutlich näher zu einem EHV4-Referenzstamm (NVSL) als zu den anderen mituntersuchten EHV1-Stämmen (Thein und Huselstein 2000). Sowohl in Nord- als auch in Süddeutschland waren in diesem Jahr gehäuft bis dahin nicht beobachtete EHV1-Aborte mit blutigem Erscheinungsbild bei geimpften wie nicht geimpften Stuten registriert worden.

Aus Nasopharyngealproben entsprechend atemwegsrunder, grundimmunisierter Hengstjährlinge wurden 1975/76 EHV1-Stämme (T252, T256) isoliert. In allen Fällen handelte es sich klinisch um fieberhafte, bakteriell dominierte Mischinfektionen der oberen Atemwege mit Husten, Pharyngitis/Laryngitis, eitrig-muköser Rhinitis, Lymphadenitis der Kopflymphknoten und Konjunktivitis. In keinem dieser Fälle brachten weder die virologischen noch die serologischen Untersuchungen Hinweise auf die Beteiligung anderer als der isolierten Erreger. Im gesamten Beobachtungszeitraum trat kein Fall von EHM auf. Die Isolation von EHV3 als nicht aus der Gruppe atemwegsrelevanter Equiner Herpesviren stammend, gelang im März 1975 und 1976 mit jeweils einem Isolat aus Vaginaltupfer und -geschabsel von Stuten mit den klinischen Anzeichen von Equinem Coitalexanthem (ECE). Neben dieser Erstisolation in Deutschland gelang der Nachweis der Infektionskette über

einen virusübertragenden Hengst des Gestüts im wiederholten Deckeinsatz (Thein 1978).

Influenza

Innerhalb des Zeitraumes bis 1984 immer wieder untersuchte Tupferproben, vor allem der oberen Atemwege sowohl gesunder wie atemwegserkrankter Pferde (vorwiegend Absetzfohlen), wie routinemäßig zur Wirksamkeitsprüfung der eingesetzten FSK-Vakzine untersuchte Atemwegs- und Serumproben erbrachten über die genannten hinaus keine weiteren virologischen Befunde. Eine im Rahmen einer Belastungsprüfung gegenüber Equiner Influenza H3/N8 vorgenommene endobronchiale Challengeinfektion (Virus A- equi 2/Miami/63) an 4 geimpften 2½-jährigen Hengsten mit HAH-Titern unterschiedlicher Quantität erbrachten Schutz vor klinischer Manifestation und Virusausscheidung ab Titern >1:64. Hengste mit diesen HAH- Antikörpern verbreiteten die Infektion auch nicht, nachdem sie aus der postinfektionellen Quarantäne in die ursprüngliche Herde (20 zwei- bis dreijährige, wie beschrieben geimpfte Hengste, Laufstall) verbracht worden waren. Auch 28 geimpfte Pferde (s. Tab.4), die 1990 zu einer Schauveranstaltung, auf der ein Influenzaausbruch diagnostiziert wurde, verbracht worden waren, blieben ohne jede klinisch manifeste Influenzasymptomatik. Insgesamt blieb diese Situation für die per beschriebener Bestandsimpfung bis heute betreuten Pferde stabil – trotz intensiver Kontakte zu fremden Pferden und Biotopen, z. T. verbunden mit endo- und exogenen Stresssituationen. Das praktizierte Impfprogramm des gesamten Bestandes hatte somit eine belastbare Bestandsimmunität zur Folge.

Tetanus

Die entsprechend den Tab. 2 und 4 vorgenommenen Impfungen mit monovalenten Tetanustoxoid-Impfstoffen hatten

Tab. 5 Anzahl der nachgewiesenen EHV₁- Aborte im Zeitraum 1972 – 2015 im Verhältnis zur Zahl der tragenden Stuten und Verfohlungen im Haupt und Landgestüt Marbach a. d. L. | *Number of EHV₁-abortions in relation to the number of pregnant mares and loss of foals between 1972 and 2025 at the Marbach Stud.*

	1972 mit 2002		2003 mit 2015		SA.	
	n	%	n	%	n	%
Zuchtstuten						
Tragend	1550	100	462	100	2012	100
Abgefohlt	1484	95,74	441	95,45	1 925	95,70
						der tragenden Stuten
						0,65
EHV - Abort Nachweis	10	0,65	3	0,65	13	der Verfohlungen
						15

Tab. 6 EHV1-Nachweis an den insgesamt aufgetretenen Spätaborten im Untersuchungszeitraum 1972 – 2015 im Haupt- und Landgestüt Marbach a.d. L. / *Virus proof from late abortions within different years (1972 - 2015) at the Marbach Stud.*

Spätaborte	EHV1 positiv	EHV1 negativ	EVA positiv
1987	2	–	–
1994	7	2	–
1995	0	4	–
2002	1	–	–
2003	3	–	1

ebenfalls zu einer belastbaren Bestandsimmunität geführt. Dafür können auf serologischer Basis die Ergebnisse der gemessenen Kolostralantikörper der Fohlenstuten und deren Transfer in die Saugfohlen (Basis ELISA- Titer und Fassisi Teta check®) angesehen werden. Die Persistenz dieser maternalen Antikörper im Bereich von 0,1 bis >1,0/i.E./ml Serum über den 7. Lebensmonat hinaus konnte bei den Fohlen abgesichert bestätigt werden, ebenso wie deren interferierender Einfluss auf die Grundimmunisierung (Thein 1983, Thein et al. 2013). Trotz multipler, therapiebedürftiger Verletzungen, vor allem in den Jungpferdeherden, bestand in keinem Fall die Notwendigkeit einer zusätzlichen Tetanusmetaphylaxe z. B. auf Basis von Simultanimpfungen der Patienten.

Diskussion

Es galt zu prüfen, wie effektiv das für das praktizierte Haltings- und Managementsystem des Haupt- und Landgestütes Marbach konzipierte Impfprogramm mit den gewählten zeitlichen Rhythmen für Grundimmunisierungen und Wiederholungsimpfungen, für die 13.332 im Beobachtungszeitraum geimpften Pferde war/ist. Hierbei wurde besonderes Augenmerk darauf gerichtet, welche der möglichen klinischen Verlaufsformen, gegen die geimpft wurde, bei den geimpften Pferden zu verzeichnen waren und in wieweit die vorgenommenen diagnostischen Untersuchungen einen Hinweis auf die Präsenz dieser und weiterer Erreger gaben. Das dargestellte Vorgehen wird auf Basis existierender Gebrauchsanweisungen der eingesetzten Vakzinen sowie entsprechender Empfehlungen einer „Leitlinie zur Impfung von Pferden“ der Ständigen Impfstoffkommission (STIKO Vet) im Bundesverband Praktizierender Tierärzte e.V. (bpt) diskutiert.

EHV1 und EHV4

Schwerpunkt, da für ein Haupt- und Landgestüt von essentieller Bedeutung, war die Kontrolle des Abortgeschehens (Thein et al. 2005). Bei den insgesamt 2.024 geimpften und kontrollierten Zuchtstuten erwiesen sich von 19 EHV-verdächtigen Spätaborten 13 – dies entspricht 0.65% – als EHV1-positiv. Bei einem Vergleich mit der Abortstatistik des Direktoriums für Vollblutzucht und Rennen im Zeitraum 1972 bis 2015 ergibt sich dort ein Prozentsatz von 0,37% EHV1-positiver Aborte aus allen Trächtigkeiten (Tab.7). Im Gegensatz zu dem im Haupt- und Landgestüt angewendeten Impfprogramm mit maximal halbjährlichen Wiederholungsimpfungen dürfte, ohne dass hierzu verlässliche Daten publiziert wären, das Impfgeme in der Vollblutzucht den Anweisungen der Hersteller und einer „Impfleitlinie Pferd“ mit dreifachen Impfungen

(5., 7. und 9. Trächtigkeitsmonat) im letzten Trimester der Stuten Folge leisten. Dieses Impfgeme der mehrmaligen Impfungen in der Trächtigkeit entbehrt jeder wissenschaftlichen Grundlage (Barquero et al. 2007, Thein 2012a), es baut ausschließlich auf der über 50 Jahre alten und längst widerlegten Hypothese auf, dass die Inkubationszeit für den EHV1-Abort 4 Wochen bis 4 Monate betrüge. Daher müsse, so die damalige Impfhypothese, bei Spätaborten im 8. bis 10. Trächtigkeitsmonat diese Zeit durch Impfungen abgedeckt sein. Dass diese wiederholten Impfungen weder die Virämie – als Grundvoraussetzung auch für den Abort – noch den Abort selbst und die Erregerausbreitung im Bestand verhindern, ist seit langem Stand des internationalen Wissens (Bridges und Edington, 1987, Bürki 1987, Bürki et al. 1990, Damiani et al. 2015, Ellis et al. 1995, Foote et al. 2006, Henninger et al. 2007, I.C.C. 2015, Slater 2007 und 2014, Thein 2012 a,b, Wagner et al. 2015).

Dieses Wissen wird von der „Impfleitlinie Pferd“ des Bundesverbands der praktischen Tierräte ignoriert, indem diese die mehrfache Impfung der trächtigen Stuten im angeführten Rhythmus dringend sogar unter Verwendung des monovalenten, attenuierten EHV1-Lebendimpfstoffes „Prevaccinol®“ empfiehlt, versehen mit dem Hinweis auf angeblich „neuere Ergebnisse“, die belegen sollen, dass der „Lebendimpfstoff den Inaktivata überlegen“ sei. Damit wird durch eine Impfstoffkommission in einer Leitlinie ein klassischer, gerichtsrelevanter Off Label Use (O.L.U.) empfohlen. Prevaccinol® besitzt keine Zulassung und dem zufolge auch keine Gebrauchsanweisung für die genannte Anwendung in der Trächtigkeit der Stuten (Gerhards und Thein 2016a). Diese forensisch relevante Impfeempfehlung wird in der Pferdepresse mit Bezug auf diese „Impfleitlinie“ aufgegriffen und ist von entsprechenden Veröffentlichungen mit wiederum forensisch relevanten Empfehlungen gefolgt (Aurich 2015, Raith 2014, 2015, Richterrich 2015).

Besondere Brisanz erhält dieser O.L.U. durch ein Landgerichtsurteil (AZ40278/08/LG Stade, 2011) im Zusammenhang mit der Anwendung von Duvaxyn® EHV1, EHV4 in der Trächtigkeit der Stute, das besagt, auch Impfungen haben sich strikt an die Gebrauchsanweisung zu halten (Gerhards und Thein 2016b). Es ist Ausdruck wissenschaftlicher Kapitulation, wenn die dreimalige Impfung in der Trächtigkeit den EHV1-Abort nicht verhindern kann, zur Empfehlung einer viermaligen Impfung der Stuten im 3., 5., 7. und 9. Trächtigkeitsmonat zu greifen (Davis 2014). Dies bedeutet, dass z. B. eine 10-jährige Stute mit ihrer ersten Trächtigkeit im 4. Lebensjahr 35-mal mit unwirksamen Impfstoffen belastet wurde. Dies ist als eine in der Tiermedizin einmalige Empfehlung zum Missbrauch von Impfungen anzusehen. Dieses Impfprogramm

Tab. 7 Anzahl Fohlen und Verfohlungen gemäß Zuchtnachweis und Anteil EHV- bedingter Aborte an der Zahl tragender Stuten und Verfohlungen in der Deutschen Vollblutzucht im Zeitraum 1992 mit 2014. Quelle: Direktorium für Vollblutzucht und Rennen, 2015 | *Number of foals and EHV₁ – abortions within the German thoroughbred industry between 1992 and 2014.*

Zeitraum	Abfohlungen n	Verfohlungen		EHV – Abort Nachweis	
		n	%	n	%*
1992 mit 2014	29 116	1245	4,10	107	aus tragenden Stuten 0,37
					aus Verfohlungen 9

* %-Zahlen gerundet

basiert in erster Linie auf persönlichen Meinungen und ist in der Tiermedizin ohne Parallele (Friedmann 2015).

Die beschriebene Abortquote von 0,65% im daraufhin über 44 Jahre untersuchten Haupt- und Landgestüt Marbach signalisiert, dass die eingesetzten EHV-Vakzinen in den vorliegenden Untersuchungen keinen nachweisbaren Einfluss auf das Abortgeschehen hatten, sondern dass sehr viel eher die beschriebenen Haltungs- und Managementpraktiken im Gestüt dafür wichtiger sind. Dies entspricht den auch in den U.S.A. diesbezüglich immer wieder gemachten Erfahrungen. Diese münden in der Aussage, dass nicht eruiert sei, ob gewisse Erfolge hinsichtlich der vor allem in der Vollblutzucht im Feld beobachteten, möglichen Reduktion der Abortfrequenzen allein auf den in der Hochzucht stringent praktizierten Managementmaßnahmen beruhen oder ob hierbei auch die EHV-Impfung eine Rolle spiele. In den U.S.A. sind hierfür lediglich zwei Impfstoffe mit inaktiviertem, antigenmäßig angereichertem EHV1 zugelassen (Barquero et al. 2007, Davis 2014, Kydd et al. 2006, Lunn und Townsend 2000, Slater 2007 und 2014). Impfpfehlungen werden dort nur in „high risk situations“ und nur unter Verwendung des antigenangereicherten EHV1-Totimpfstoffes gegeben (AAEP 2012, Lunn und Townsend, 2000, Slater 2014).

Keine der in Deutschland registrierten EHV-Vakzinen verfügt über eine Zulassung zur Verhinderung des EHV1(4)-Abortes. Sie zielen lediglich auf postvaksinale Antikörperbildung und deren möglichen Einfluss auf die Virusausscheidung aus den Atemwegen bei denkbarer Reduzierung einer Atemwegssymptomatik ab. Diese, meist an einer Minimalzahl biologisch heterogener Pferde (n = 5) experimentell erhaltenen Ergebnisse bedeuten allerdings nicht, dass sie einen Einfluss auf die Epizootiologie der EHV1/4-Infektionen sowie die Häufigkeit klinisch manifester Infektionen hätten. Die postvaksinale Antikörperbildung verläuft sehr heterogen (Wagner et al. 2015) und Antikörper per se sind weder in der Lage, die postinfektionelle Virämie noch die Viruslatenz mit Reaktivierung und Virusausscheidung zu verhindern (AAEP 2012, 2001, Barquero et al. 2007, Breathnach et al. 2007, Lunn und Townsend 2000, Thein 2012a,b). Impfbedingte Antikörper (VNT, KBR) dürfen lediglich als mögliches Maß für Immunogenität des daraufhin geprüften Produktes beurteilt werden, nicht jedoch für dessen Wirksamkeit. Gemäß OIE Terrestrial Manual (2015) sind expressiv verbis serologische Daten nicht akzeptierbar, um daraus die Wirksamkeit eines EHV1-Impfstoffes abzuleiten. Dafür müssen randomisierte Studien an einer biostatistisch aussagefähigen Pferdezahl, im Falle des Anspruchs „Hilfe zur Verminderung des EHV1-Abortes oder Verhinderung des EHV1-Abortes“ von mindestens 20 geimpften, trächtigen und 10 nicht geimpften, gegenüber EHV1/4-Infektionen empfänglichen, trächtigen Kontrollstuten mit VNT-Titern < 32 und Belastungsinfektion mit virulentem Virus durchgeführt werden. Dieser Versuch muss statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen ergeben. Auch das Postulat, EHV1-Impfungen auf Grundlage postvaxinaler Antikörperbildung bei Sportpferden zur Pflicht zu machen, ist sowohl virologisch als auch infektionsmedizinisch – auch auf Basis der angeführten Prüfbedingungen der Impfstoffe – nicht begründbar (Thein 2012 b, Gerhards und Thein 2016a,b). Auch die geimpften Pferde bleiben Virusträger und -ausscheider. Die klinische Unauffälligkeit der EHV1-induzierten Atemwegssymptomatik, noch dazu beim älteren Pferd, rechtfertigt auch keine derartige Impfung.

Zu dieser Problematik äußert sich die American Association of Equine Practitioners (AAEP 2012) wie folgt: Die frequente Impfung nicht trächtiger, erwachsener Pferde mit EHV Vakzinen ist generell nicht indiziert, da die klinisch manifeste Atemwegsinfektion bei Pferden über 4 Jahre nur infrequent auftritt. Die Vorteile intensiver Impfprogramme gegen EHV1 und EHV4 in Fohlen und jungen Pferden sind nicht klar erkennbar, da trotz dieser Impfungen diese Infektionen und die klinisch manifeste Erkrankung weiterhin auftreten. Diese Aussage wird auch durch die beschriebenen manifesten Atemwegserkrankungen bei geimpften Jährlingen mit der Isolation von EHV1 aus den oberen Atemwegen im Gestüt bestätigt.

In Zusammenhang mit wiederholter Anwendung sowohl von EHV1-Lebend- als auch Totimpfstoff wird auch ein Risiko für das Auftreten der EHM diskutiert (Borchers et al. 2006, Estell et al. 2015, Henninger et al. 2007, Pusterla et al. 2009, Slater 2007). In einer Studie zu den das Auftreten der EHM begünstigenden Risikofaktoren führt Wilson (2001) an, dass betroffene Pferde, die mit EHV1-Lebend- oder Totimpfstoff geimpft worden waren, ein signifikant 9- bis 14-mal höheres Risiko hätten, an der EHM zu erkranken als ungeimpfte Pferde.

In diesem Zusammenhang sollte auch über die immer wieder bemühte Pflichtimpfung mit EHV1-Vakzine – vorzugsweise EHV1-Lebendimpfstoff – der ganzen Population zum Aufbau einer „Populationsimmunität“ (Impfleitlinie 2013, Osterrieder et al. 2015) reflektiert werden. Hiermit sind wissenschaftlich widerlegte Aussagen verbunden, die wegen der praktischen Undurchführbarkeit einer Impfung der gesamten Pferdepopulation, der nicht erreichbaren, postvaxinalen Individual – also auch Populationsimmunität und des Fehlens immunprotektiver Impfstoffe lediglich marktstrategischen Charakter haben. Ad absurdum wird diese Theorie „flächendeckender Impfungen“ auch dadurch geführt, dass immer wieder über lange Zeiträume in der Vergangenheit und in der Gegenwart wegen „Lieferschwierigkeiten“ EHV-Vakzinen nicht verfügbar waren und sind.

Bezüglich Verträglichkeit und Effizienz von Impfstoffen beim Pferd ist im aktuellen „Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe“ (Hoffmann 2015) zu lesen, dass die Statistik der unerwünschten Nebenwirkungen mit 47 Meldungen zu Equinen Herpesvirusvakzinen angeführt wird. Darunter befinden sich 27 Fälle zur Lebendvakzine. Auch mehrere Fälle von Aborten trotz EHV-Impfungen werden gemeldet – ein Faktum, das sich dem „Pharmakovigilanzreport“ bisher verschlossen hatte, in den Equine Disease Quarterly-Berichten jedoch regelmäßig auftaucht (Kennedy 2015).

Influenza

Fremdkontakt durch vielfältigen nationalen wie internationalen Pferdeverkehr im Gestüt, begleitet von der „offenen Stalltür“ stellt ein nicht zu unterschätzendes, epizootiologisches Risiko zur Einschleppung von Infektionserregern vor allem nicht endemischer Infektionslagen dar. Dazu zählen in erster Linie Infektionen mit Pferdeinfluenzaviren der Serotypen A-equ1 (H7N/7) und deutlich aktueller A-equ1 2 (H3/N8). Über den Beobachtungszeitraum von 44 Jahren war im Gestüt keine dieser Infektionen nachweisbar, weder wegen eines klinischen Verdachts noch aus den virologisch unter-

suchten Proben der Atemwege oder den serologischen Untersuchungen.

Innerhalb des Untersuchungs- und Beobachtungszeitraumes wurden im süd- und südwestdeutschen Raum wiederholt Influenzaausbrüche unter Warm- und Vollblutbeständen registriert und durch entsprechende Virusisolate bestätigt. Es handelte sich hierbei sowohl um H7/N7- wie H3/N8-Isolate der folgenden Virusstämme: T323 (H7/N7, März 1976,) T776/1 (H7/N7, Dezember 1978), T840 (H3/N8, Februar 1979), T958 (H3/N8, Oktober 1979) und T960 (H3/N8, Oktober 1979). Allen Isolaten wurde durch Untersuchung im damaligen World Influenza Center der WHO, Mill Hill, London, ihre Zugehörigkeit zu dem jeweiligen Subtyp bescheinigt (Thein und Härtl 1976, Thein 2012b). Damit ist einerseits der Nachweis erbracht, dass im Berichtszeitraum noch beide Influenzavertreter in der deutschen Pferdepopulation kursierten und andererseits wohl auch der Hinweis darauf gegeben, dass die beschriebenen H7/N7-Subtypisolate augenscheinlich die letzten waren, die in Deutschland nachgewiesen wurden. Spätere Nachweise sind nicht bekannt.

Der hochfieberhafte, seuchenartig auftretende Atemwegsinfekt mit kurzer Inkubationszeit des Jahres 1990 auf dem „Cannstatter Wasen“ war vom Pferdegesundheitsdienst Baden-Württemberg und dem Veterinäramt Stuttgart als Influenzaausbruch definiert worden. Die 28 Gestütsperde wurden nach ihrem 10-tägigen Aufenthalt auf diesem Fest nach ihrer Rückkehr in das Gestüt 14 Tage im Quarantänestall untergebracht. Weder sie noch ein anderes Pferd des Gestütes erkrankten. Auch der 1991 im Gestüt mit den 2½-jährigen Hengsten durchgeführte H3/N8-Belastungsversuch erbrachte eine belastbare Immunität ohne die Folge klinisch manifester Kontaktinfektionen.

Die Diskussion um die Belastbarkeit der postvazinalen Immunität von Pferden verschiedener Altersklassen gegenüber Influenza, der Impfung mit Vakzinen unterschiedlicher Antigenteile und -gehalte, dem optimalen Impfrhythmus usw. ist seit dem Nachweis der antigenen Drift kursierender H3/N8-Stämme nicht abgebrochen (Gildea 2011). Landläufiger Meinung zufolge laufen wir diesen, unabhängig von Pferdepopulationen und Kontinenten auftretenden Drifts mit den im Markt erhältlichen Impfstoffen zeitlich immer hinterher. Dabei ist diese Diskussion in erster Linie auf die Subtypenvariationen im Hämagglutinin fixiert, weitere immunogene Anteile der Influenzaviren sowie Abwehrmechanismen der Pferde sind von dieser Diskussion mehr oder weniger ausgenommen. Hier sind zu nennen die mögliche, partielle Hämagglutinin-gemeinschaft, die Antikörperbindung an bei allen Influenzaviren konstante Regionen (Virusstamm-übergreifend), die Neuraminidasen, Stamm- übergreifende Matrixproteine sowie eine heterogenen pathogene, infizierende Viruspopulation. Auch die funktionelle Induktion dieser Komponenten spielt eine Rolle sowohl bei der lokalen wie systemischen, vor allem auch der zellulären und der humoralen Immunabwehr der Influenzainfektionen (Lange 2007, Paillot et al. 2006, Yamanaka et al. 2015). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, warum z. B. bei dem seit 1999 verpflichtenden, halbjährlichen Einsatz von Influenzavakzinen (LPO), auch mit „unaktuellen“ H3/N8-Antigenen, der Sportpferdepopulation sowie dem bekannt reduzierten Gebrauch von Influenzaimpfstoffen in der Landes- pferdezucht seit Jahren in Deutschland keine nennenswerten

Influenzainfektionen registriert wurden. Die LPO sieht zwar die halbjährliche Wiederholungsimpfung der an Wettbewerben teilnehmenden Pferde vor, kann jedoch keine Vorgabe bzgl. der einzusetzenden Impfstoffe, z.B. mit dem jeweils aktuellen H3/N8-Stamm oder dessen Hämagglutinin, machen. Eine in den Jahren 2014/15 erfolgte serologische Untersuchung (SRH und HAH) von 73 Championatspferden mit Überprüfung ihrer im Pferdepäss eingetragen, unterschiedlich oft wiederholten Impfungen mit verschiedenen Influenzaimpfstoffen hatte ergeben, dass bei der Mehrzahl der Probanden Impfstoffe ohne die vom O.I.E. vorgegebenen, aktuellen H3/N8-Stämme eingesetzt worden waren. Legt man die angegebenen und im O.I.E. Terrestrial Manual von 2012 festgelegten SRH-Titer (Daly et al. 2003, Newton et al. 2000) als Maß des Schutzes vor klinischer Manifestation und/oder Virusausscheidung zugrunde, verfügten 23,3% der untersuchten Championatsperde gegenüber einer Infektion mit Influenza A-equi2 nicht über eine protektive Immunität mit Schutz vor Virusausscheidung und 5,5% wären völlig ungeschützt. Demzufolge wären etwa 29% der geimpften Pferde potentielle Kandidaten für die Aufrechterhaltung einer Infektionskette (Thein und Düe 2016).

Auch die dargestellten, diesbezüglichen Ergebnisse im Gestüt Marbach sprechen eher für eine nicht ausschließlich Hämagglutinin-assoziierte, stammübergreifende Immunität bei den Pferden, die mit nicht die jeweils aktuell gedrifteten H3/N8-Stämme enthaltenden Impfstoffen geimpft wurden. Dies betrifft insbesondere ältere, wiederholt mit unterschiedlichen H3/N8-Stämmen vakzinierte Pferde. Deren dadurch erreichtes immunologisches Training, ihr antigenmultiples, immunologisches, B-Zell-assoziiertes Gedächtnis befähigt sie offensichtlich, auch mit den Antigenkomponenten im Hämagglutinin gedrifteter, in der Pferdepopulation kursierender Viren immunologisch besser umgehen zu können als immunologisch naive, junge Pferde. Auch Ryan et al. (2015) gelangen aus ihren diesbezüglichen Untersuchungen zu vergleichbaren Ergebnissen.

Bei auftretenden Influenzainfektionen scheint der immunologisch belastbare Schutz eines bestimmten Prozentsatzes der Pferdepopulation zu genügen, die klinische Manifestation auch in den, rein serologisch, nicht belastbaren Pferden zu verhindern. Diese werden innerhalb eines Influenzaausbruchs wahrscheinlich schnell über eine Boosterung bestehender Teilimmunität, aufgebautes immunologisches Gedächtnis und damit Kupierung der Infektion zu belastbaren Mitgliedern dieser Population. Auch daraus resultiert die in der Infektionsmedizin allgemein vertretene These, dass bestehender Immunschutz bei ca. 75% einer geschlossenen Population für deren Gesamtschutz Voraussetzung sei.

Der Ruf nach aktuellen Pferdeinfluenzavakzinen und deren laufender Optimierung ist sicher berechtigt. Die Impf- wie möglichen Infektionsanamnesen der zu impfenden Pferde haben zusätzlich Einfluss auf Impferfolg und Infektionsgeschehen – nicht immer in direkter und ausschließlicher Korrelation zu den im jeweiligen Impfstoff eingesetzten und angewendeten, Hämagglutinin-assoziierten Influenza-Subtypen. Der selektiven Immunisierung junger und älterer bis alter Pferde in Beziehung zu den jeweiligen Haltungs- und Nutzungsbedingungen zur Erzielung einer dadurch optimierbaren Abwehrlage sollte mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden. Die als Bestandsimpfungen durchzuführenden Vakzinationen sollten

die jeweiligen Pferdegruppen tunlichst in einem einheitlichen Impfrhythmus belassen. Dies auch wegen der nur kurzfristig belastbaren, postvakzinalen Immunität.

Tetanus

Gebrauchsanweisungen von Impfstoffen basieren auf den nationalen/internationalen zur Zulassung/Registrierung führenden Unterlagen zum jeweiligen Produkt. Deren Ergebnisse reflektieren nicht immer die daraus resultierenden Anwendungen im homologen Endwirt, noch dazu an biostatistisch relevanten Tierzahlen und sind zum Teil durch wissenschaftliche Erkenntnisse überholt. Darauf wird seit Jahren hingewiesen (Thein 2003, OIE 2015). Dies gilt beispielsweise auch für das in den jeweiligen Vakzinen angegebene Alter der Fohlen zum Zeitpunkt der Grundimmunisierung sowie die zeitlichen Abstände zwischen den Impfungen und Wiederholungsimpfungen.

Auf Grund der Ergebnisse der vorgenommenen postvakzinalen, serologischen Untersuchungen wurde ab 1989 entschieden, im Gestüt Marbach die Fohlen generell erst nach ihrem Absetztermin zu impfen und dies nicht vor dem abgeschlossenen 9. Lebensmonat. Die Abstände zwischen den beiden ersten Impfungen wurden aus dem gleichen Grund auf mindestens 8 Wochen verlängert. International durchgeführte Untersuchungen (Wilson et al. 2001, Wilson und Rosedale 1999) zu diesem Komplex belegen diese praktizierten Immunisierungsrhythmen. Dies betrifft alle eingesetzten Impfantigene, EHV-1/4, Influenza und Tetanus (Cullinane et al. 1994, van Oirschot et al. 1991, Wilson et al. 2001). Exemplarisch für Anwendungsfehler in der täglichen Praxis ist die Tetanusimpfung. Für diese gibt z. B. die momentan kursierende „Impfleitlinie Pferd“ unter Außerachtlassung aller international dazu verfügbaren wissenschaftlichen Ergebnisse lediglich das kürzeste Immunisierungsintervall für die Wiederholungsimpfungen des Produktes nur eines Herstellers (2 Jahre) an. Abweichend von den jeweils vorliegenden Gebrauchsanweisungen wird die Impfung mit Tetanusvakzinen in der Praxis konsequent falsch eingesetzt (Thein 2011, 2014, Thein et al. 2013). Seit Beginn der Tetanusforschung und -impfung beim Pferd ist bekannt und nachgewiesen, dass die postvakzinale Antitoxinschutzwirkung – wie beim Menschen – über 8 bis 15 Jahre andauert und dass bereits die korrekt vorgenommene Grundimmunisierung zu lebenslangem Schutz führt (Jansen und Knoetze 1979, Löhner und Radvillia 1970, Lunn und Townsend 2000, Monnier und Lebasque 1918). Vorgeschlagene Revakzinationsintervalle von 5 Jahren, von Mitgliedern der ehemaligen STIKO als O.L.U. gebrandmarkt (Osterrieder et al. 2015), dürfen damit als untere Grenze angesehen werden. Die im Gestüt zur Tetanusimpfung erarbeiteten Daten und daraus resultierende Vakzinationsvorschläge (Thein et al. 2013) werden erneut durch nationale und internationale Untersuchungen bestätigt (Kendall et al. 2015, Recknagel et al. 2015). In diesen Untersuchungen werden nun auch verlängerte Impfindervalle der Grundimmunisierung der Fohlen sowie Verlängerung der Wiederholungsimpfungen auf 8 bis 10-jährliche Intervalle bestätigt und von der STIKO des BpT gefordert. Kendall et al. (2015) ziehen aus ihren Untersuchungen den Schluss, dass die derzeitigen Gebrauchsanweisungen und „Guidelines“ zur Tetanusimpfung nicht auf belastbaren, wissenschaftlichen Daten beruhen und einer Korrektur bedürfen. Von allen in

der vorliegenden Untersuchung eingesetzten und diskutierten Impfstoffen verfügen lediglich die Tetanustoxoid-Vakzinen über eine sicher protektive Immunogenität mit der Folge des jahrelang belastbaren Immunschutzes. Wegen des ubiquitär vorkommenden *Cl. tetani* in der Umwelt der Pferde und deren hoher Sensibilität gegenüber dem Tetanospasmin muss jedes Pferd über eine Impfung gegen Tetanus verfügen. Dazu bedarf es allerdings keiner Bestandsimpfung im klassischen Sinn, sondern der ordnungsgemäß, auf der Basis der besprochenen wissenschaftlichen Grundlagen durchgeführten individuellen Grundimmunisierung, gefolgt von den jeweils in großen zeitlichen Abständen (8 bis 10 Jahre) durchzuführenden Wiederholungsimpfungen.

Die Bestandsimpfung mit dem Ziel, eine möglichst homogen belastbare Immunabwehr unter Einsatz tatsächlich immunprotektiver Impfstoffe zu erreichen, entspricht dem theoretischen Idealzustand. In der heute üblichen Pferdepraxis ist sie nur in Ausnahmefällen möglich. Empfehlungen zu „Pflichtimpfungen“, nicht dem Wissensstand adäquate Gebrauchsanweisungen, Propagierung von Vakzinen mit mangelnder Immunogenität sowie der Vermarktungsdruck für nicht geeignete Impfstoffe arbeiten dem genannten Ziel entgegen – zum Schaden der Pferde und Pferdehalter.

Literatur

- AAEP (2012) Vaccine Labeling, Equine Herpesvirus/ Rhinopneumonitis, 1-3, www.aaep.org/pageview.ehvw
- Aurich C. (2015) Impfmanagement bei Stuten. Bestandsimpfungen bieten Schutz vor Herpesaborten. Interview in Züchterforum 4, 64-65
- Barquero N., Gilkerson J. R., Newton J. R. (2007) Evidence-based immunization in horses. *Vet. Clin. North Am., Equine Practice* 23, 481-508
- Borchers K., Thein P., Sterner-Kock A. (2006) Pathogenesis of equine herpesvirus-associated neurological disease: a revised explanation. *Equine Vet. J.* 38, 283-287
- Breathnach C. C., Yeagan M. R., Shoran A. S., Allen G. P. (2001) The mucosal humoral immune response of horse challenge and vaccination with Equine-herpesvirus-1 antigens. *Equine Vet. J.* 33, 651-657
- Bridges C. G., Edington N. (1987) The Proteins of Equine Herpes Virus 1 (EHV1) recognised by equine antisera and their ability to promote antibody-dependent cell mediated cytotoxicity. *Tierärztl. Praxis Suppl.* 2, 47-49
- Bürki F. (1987) Rhinopneumonitis vaccination – an unsettled problem. XIII World Vet. Conf., Montreal, Canada, Section XI
- Bürki F., Nowotny N., Rossmann E., Pallan C., Mostl K., und Lussy H. (1990) Viremia and abortion are not prevented by two commercial Equine Herpes-1-vaccines after experimental challenge of horses. *Vet. Quart.* 12, 80-86
- Cullinane A., Weld J., Osborne M., Nelly M., McBride C. (1994) The interference of maternal antibodies with the immune response of thoroughbred foals and yearlings to vaccination against equine influenza, *Equine Inf. Dis.* VII, 240-244
- Damiani A. M., de Vries M., Reimers G., Winkler S., Osterrieder N. (2014) A severe equine herpesvirus typ 1 (EHV1) abortion outbreak caused by a neuropathogenic strain at a breeding farm in northern Germany. *Vet Microbiol.* 172, 555-562
- Davis E. (2014) Equine Immunology and Vaccine Strategies. AAEP Proceedings, 60, 390-410
- Ellis J. A., Bogdan J. R., Kanara E. W., Morley P. S., Haines D. M. (1995) Cellular and antibody response to equine herpesvirus 1 and 4 following vaccination of horses with modified live and inactivated viruses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206, 823-832
- Estell K. E., Dawson D. R., Magdesian K. G., Pusterla N. (2015) Quantitative molecular viral loads on 7 horses with naturally occurring herpes virus-1 infection. *Equ. Vet. J.* 47, 689-693

- Foot C. E., Love D. N., Gilkerson J. R., Wellington J. E., Whalley J. M. (2006) EHV1 and EHV4 infection in vaccinated mares and their foals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 111, 41-46
- Friedmann R. (2016) <http://Lists.wsu.edu/archive.php>
- Gerhards H., Thein P. (2016a) Kritische Betrachtungen zur „Leitlinie zur Impfung von Pferden“ – Teil 1. *Recht d. Landwirtschaft*, 68, 85-87
- Gerhards H., Thein P. (2016b) Impfen nach Gebrauchsanweisung – eine kritische Stellungnahme. In Vorb.
- Henninger R. W., Reed S. M., Saville W. J., Allen G. P., Hass G. F., Kohn C. W., Sofaly C. (2007) Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus-1 at a university equestrian center. *J. Intern. Med.* 21, 157-165
- Hoffmann A. (2015) Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe. *Dtsch. Tierärztebl.* 11, 1564-68
- International Collating Centre, New Market, UK, Fourth Quarter Report 2014, in: *Equine Diseases Quarterly* April 2015, Vol. 24, No.2, p.2.: Cases of abortion were diagnosed in Japan (isolated cases on five premises, all in vaccinated Thoroughbreds)
- Jansen B. C., Knoetze P. C. (1979) The immune response of horses to tetanus toxoid. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 46, 211-216
- Kendall A., Anagriu K., Gänheim A., Rosanowski S. M., Bergström K. (2015) Duration of tetanus immunoglobulin G titres following basic immunisation of horses. *Equine Vet. J.* Epub ahead of print DOI: 10.1111/evj.12502
- Kennedy L. (2015) *Equine Disease Quarterly Newsletter* Second Quarter 2015. Dpt.Vet.Sc., University Kentucky 405-46-0099
- Kydd J. H., Townsend H. G., Hannant D. (2006) The equine immune response to equine herpesvirus-1: the virus and its vaccines. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 15, 15-30
- Lange C. (2005) Prüfung von Influenzaimpfstoffen an jungen Pferden: *Vet. Med. Diss., Vet Suisse Fak., Bern*
- Lange W. (2007) *Pferde- Influenza, Virologie, Epidemiologie, Klinik, Therapie und Prophylaxe* 2. Auflage, W. Lange Hrsgb. MVS- Medizinverlag Stuttgart
- Löhrer J., Radvila P. (1970) Aktive Tetanusprophylaxe beim Pferd und Immunitätsdauer. *Schw. Arch. Tierheilkd.* 112, 307-314
- Lunn D. P., Townsend H. G. (2000) Equine Vaccination. In Lunn D.P., Horohov D. W. (eds.): *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 16, 199-226
- Monnier, Lebasque (1938) Les résultats de la vaccination du cheval contre Tetanos, dans l'armée, par l'anatoxine de Ramo. *Bul. Acad. Vét. France* 11, 461-464
- OIE Terrestrial Manual (2015) Equine Rhinopneumonitis (Equine Herpesvirus 1 and 4) 1-12
- Osterrieder N., Straubinger R. K., Witzmann P., Truyen U., Behr A. (2015) Notabene. Empfehlungen der „Leitlinie zur Impfung von Pferden“ beachten. *Deutsches Tierärztebl.* 4/2015, 502-503
- Paillet R., Hannant D., Kydd J. H., Daly J. M. (2006a) Vaccination against equine influenza: Quid novi? *Vaccine* 24, 4047-4061
- Pusterla N., Wilson W. D., Madigan J. E., Ferrero G. L. (2009) Equine Herpesvirus-1 myeloencephalopathy: A review of recent developments. *Vet.J.* 180, 279-289
- Raith A. (2015) Herpes – ein schlimmer Feind für Stute und Fohlen. Impfen ist eine Frage der Verantwortung. *Züchterforum* 3, 32-33
- Raith A. (2015) Impfen schützt! *Der Trakehner* 3, 2015. Zucht
- Recknagel S., Snyder A., Brüser B., Schusser G. F. (2015) Impfpraxis und Seroprotektion gegenüber Tetanus bei Pferden in Mitteleuropa. *Pferdeheilkunde* 31, 469-476
- Richterich P. (2015) Strategie gegen Herpes. *Trakehner* 03, 48-51
- Ryan M., Gildea S., Walsh C., Cullinane A. (2015) The impact of different equine influenza vaccine products and other factors on equine influenza antibody levels in Thoroughbred horses. *Equine Vet. J.* 47, 662-666
- Slater J. (2007) Equine Herpesviruses. In Sellon D.C., Long M.T. (Ed.): *Equine Infectious Diseases*. Saunders- Elsevier, 134-153
- Slater J. (2014) Equine Herpesviruses. In Sellon D.C., Long M.T. (Ed.): *Equine Infectious Diseases*. Saunders- Elsevier, 2nd. Ed., 162-183
- Thein P. (1978) The association of EHV-2 infection with keratitis and research on the occurrence of equine coital exanthema (EHV-3) of horses in Germany. In *Equine infectious disease IV*, J.T. Bryans and H. Gerber (Eds.), Veterinary Publications, Princetown, New Jersey, USA, pp.33-41
- Thein P. (1983) Muttertierschutzimpfung beim Pferd. *Tierärztl. Umsch.* 38, 783-790
- Thein P. (2003) Wie impft man Fohlen richtig? *Tierärztl. Praxis* 31, 231-236
- Thein P. (2011) Zur Tetanusschutzimpfung des Pferdes. *Pferdespiegel* 4, 153-156
- Thein P. (2012a) Infektiöse Aborte der Stuten. Ätiologie, Immunpräventive und Bekämpfung. *Pferdeheilkunde* 28, 171-186
- Thein P. (2012b) Virusinfektionen der Atemwege des Pferdes – Ätiologie, Epidemiologie, Klinik und Immunpräventive. Teil1: Equine Influenzaviren und Equine Herpesviren. *Pferdeheilkunde*, 28, 675-696
- Thein P. (2014) Tetanus-Infektiologie, Immunologie, Klinik. *Eckehard-Deegen-Symposium – Innere Medizin des Pferdes*, Baden-Baden 24.05.2014
- Thein P., Härtl G. (1976) Untersuchungen zur Virusätiologie respiratorischer Erkrankungen des Pferdes. *Prakt. Tierarzt Colleg. Vet.* 57, 24-29
- Thein P., Scheid R. (1981) Reoviral Infections. *Mammalian Reovirus infections*. CRC Handbook Series in ZOOZOSES. Section B: Viral Zoonoses, Vol.II; Ed. J.H. Steele and G.W. Beran, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida
- Thein P., Huselstein H. (2000) Untersuchungen zur Stammvariabilität von Pferdeherpesviren des Typs EHV-4. *Pferdeheilkunde* 16, 479-486
- Thein P., Ebich G., Röhm A. (2005) Fohlenerkrankungen und Fohlenverluste – ein Beitrag zur Ursache von Aborten im Zeitraum 1972 bis 2002 im Haupt – und Landgestüt Marbach a.d.Lauter. *Tierärztl. Umsch.* 60, 115-127
- Thein P., Röhm A., Voss J. (2013) Experimentelle Untersuchungen zur Tetanusimmunantwort von Fohlen und erwachsenen Pferden unter Einsatz des Fassis TetraCheck®. *Pferdeheilkunde* 29, 686-699
- Thein P., Düe M. (2016) Untersuchungen zum Impfstatus deutscher Championatspferde. In Vorb.
- Van Oirschot J. T., Bruin G., de Boer L., Smolders L. (1991) Maternal antibodies against equine influenza virus in foals and their interference with vaccination. *J. Vet. Med. Series B* 38, 391-396
- Wagner B., Goodman L. B., Babasyan, S., Freer, H., Torsteindottir S., Svensson V., Björnsdottir S., Perkins G. A. (2015) Antibody and cellular immune response on naïve mares to repeated vaccination with an inactivated herpesvirus vaccine. *Vaccine* 33, 5588-5597
- Wilson W. D. (2001) Equine herpesvirus 1 myeloencephalopathy. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 13, 53-72
- Wilson W. D., Rosedale P. D. (1999) Effect of age on the serological response of thoroughbred foals to vaccination with an inactivated EHV-1/EHV-4 vaccine. *Equine Inf. Dis.* VIII, 428
- Wilson W. D., Mihalyi L. E., Hussey S., Lunn D. P. (2001) Passive transfer of maternal antibodies against tetanus and influenza and their effect on the response of foals to vaccination. *Equine Vet.J.* 33, 644-650
- Yamanaka T., Cullinane A., Gildea S., Bannai H., Nemoto M., Tsujimura K., Kondo T., Matsumura T. (2015) The potential impact of a single amino-acid substitution on the efficacy of equine influenza vaccines. *Equine Vet. J.* 47, 456-462