

Die Therapie der equinen Herpesvirusenzephalitis mit dem Virostatikum Zovirax®

U. Gerweck, H. Dammer und F. Lindner

Tierklinik Salzhofen, Bretten

Einleitung

In der Pferdepraxis werden trotz der zunehmenden Impfbereitschaft der Pferdebesitzer immer häufiger Equine-Herpes-Virus-1-Infektionen in der respiratorischen Verlaufsform und als Virusabort beobachtet. Wesentlich seltener wird dagegen der infolge einer Rhinopneumonitis-Infektion auftretende paralytische Symptomkomplex beschrieben.

Im inländischen und ausländischen Schrifttum wird bereits von *Guillery* (1903), *Damman* (1910) und *Dimock* (1947) über zentralnervöse Störungen nach vorhergegangenem Virusabort berichtet, ohne daß jedoch eine virologische Absicherung der Diagnose EHV-1-Infektion möglich war. Erst *Saxegaard* (1966) lieferte die ersten stichhaltigen Beweise für die Herpesvirusätiologie der Erkrankung, und wirkliches Augenmerk und Beachtung erfuhr der Symptomkomplex mit der Erkrankung der Lipizzaner in Piber 1982.

In den nachfolgenden Jahren wurde durch Veröffentlichungen von *Bridges* und *Edington* (1986), *Mayr* (1984) und *Thein* (1988) das Krankheitsbild und die Diagnosemöglichkeiten ausführlich beschrieben.

Abgesehen von prophylaktischen Impfungen, symptomatischer Therapie und dem Einsatz von Paraimunitätsinducern wurden bisher keine virusspezifischen Chemotherapeutika eingesetzt. In der nachfolgenden Arbeit wird beschrieben, wie das für den humanmedizinischen Bereich entwickelte Herpes-Simplex Virostatikum Zovirax® auch bei der EHV-1-Infektion eingesetzt werden kann.

Zovirax® - ein Virostatikum

Zovirax® (INN Aciclovir oder Acyclovir) wurde 1974 in den Wellcome Laboratorien von *H. J. Schaeffer* erstmals synthetisiert. Es ist das 9-(2-Hydroxyethoxymethyl)guanin, das chemisch eng verwandt ist mit dem für die DNS-Synthese notwendigen Nukleosid, 2'-Desoxyguanosin.

Zovirax® unterscheidet sich von 2'-Desoxyguanosin durch das Fehlen der Kohlenstoffatome in 2'- und 3'-Stellung im Desoxyribose-Ring. Hierauf ist auch der in der angelsächsischen Literatur für Zovirax® synonym benutzte Name „Acycloguanosin“ zurückzuführen.

Zusammenfassung

In der Tierklinik Salzhofen kam es infolge einer EHV-1-Epidemie zu sechs Krankheitsfällen mit ausschließlich zentralnervöser Verlaufsform. In dieser Arbeit wird über den Krankheitsverlauf und die Therapie mit dem Virostatikum Zovirax® berichtet.

The therapy of herpes virus encephalitis with the antiviral drug Zovirax®

In the Tierklinik Salzhofen they had an Equine Herpesvirus induced epidemic in six cases. These cases exclusively occurred in the form of central nervous disturbances. In this thesis it is reported of progress of the sickness and of the therapy with antiviral drug Zovirax®.

Klinischer Verlauf der EHV-1-Infektion in 6 Fällen

Der Verlauf der Erkrankung war in allen Fällen perakut bis akut, wobei initial nach Infektionsausbreitung Fieber zwischen 38,5° C - 40,5° C auftrat. Respiratorische Symptome, wie sie von *Thein* und *Brown* 1988 häufig beobachtet wurden, konnten in unseren Fällen nicht festgestellt werden.

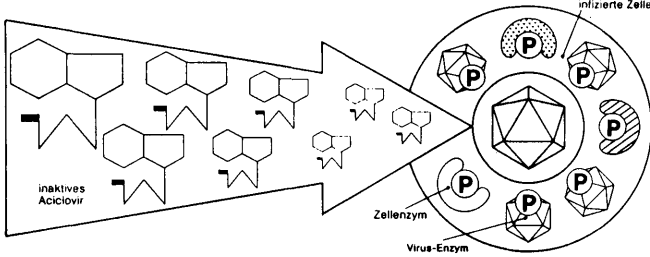
Fall 1:

6jährige braune Warmblutstute, seit 3 Tagen intermittierendes Fieber zwischen 38,5° C - 40,5° C und je nach Fieberphase Inappetenz und Apathie bzw. fast normales Allgemeinbefinden. Die Stute wurde 3 Tage symptomatisch mit Antibiotika und Antiphlogistika behandelt; nachdem sie fieberfrei war, wurde sie wegen im Blutstatus erhöhten Leberwerten sowie zur Diagnosestellung stationär in die Klinik eingestellt.

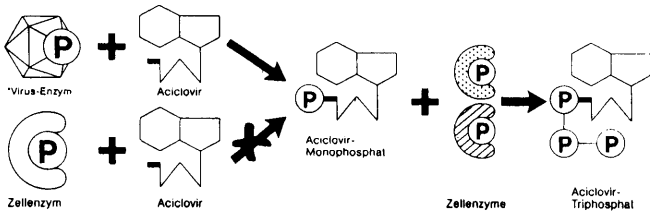
Am Morgen des 4. Tages verschlechterte sich der Allgemeinzustand rapide. Die Temperatur betrug 40,8° C. Inappetenz, Apathie, Parese der Nachhand, hochgradige Sensibilität der Halsmuskulatur und Harnverhalten waren die Hauptsymptome. Rektal war eine stark gefüllte Blase palpierbar, die mittels Katheterisierung entleert werden mußte. Gegen Mittag kam die Stute durch die sich verschlimmernde Nachhandparese zum Festliegen und führte in Seitenlage Ruderbewegungen durch. Trotz des Festliegens zeigte das Pferd keine Anzeichen einer zentralen Somnolenz, sondern nur eine Parese, die in eine Paralyse der Nachhand übergegangen war. Am Abend wurde die Stute wegen aussichtsloser Prognose euthanasiert. Bei der Sektion wies das Rückenmark im Brustbereich subdurale Blutungen auf; histologisch fanden sich im gesamten Rückenmark in der grauen Substanz Gliaknötchen sowie eine ausgeprägte Hyperämie und subarachnoidale Blutungen. Im Gehirn wurde eine mäßige, nicht eitrige Enzephalitis mit perivaskulären, überwiegend mononukleären Infiltraten und Gliaknötchen festgestellt. Der Antikörpertiter auf EHV-1 betrug im Serum 1:40 und im Liquor 1:8.

Untersuchungen auf Tollwut, Borna und infektiöse Anämie verliefen negativ. Bakteriologisch wurde neben einer unspezifischen Mischflora *E. coli* in großen Mengen festgestellt. Aufgrund der Befunde wurde als vermutliche Erkrankungsursache zum damaligen Zeitpunkt eine nicht eitrige, vermutlich virusbedingte Enzephalomyelitis mit

1. Zovirax® dringt bevorzugt in Virus-infizierte Zellen ein.



2. Ein Virus-Enzym, die Virus-Thymidinkinase(*), aktiviert Zovirax®



3. Das aktive Zovirax® blockiert die Virus-DNS-Replikation.

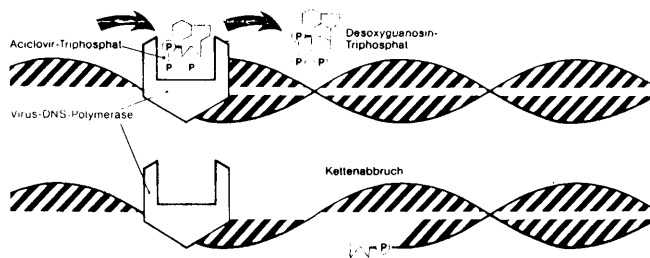


Abb. 1: Bildliche Darstellung der Wirkungsweise von Zovirax® (Wellcome GmbH, 1985).

finaler Coli-Sepsis angenommen. Die Verdachtsdiagnose EHV-1-Infektion wurde als wahrscheinlich angesehen.

Fall 2:

Am Tag der Einstellung der 6jährigen Warmblutstute des Fall 1 in die Klinik erkrankte im selben Reitstall ein 11jähriger Schimmelwallach. Die Krankheitssymptome waren ähnlich. 3 Tage lang intermittierendes Fieber, wechselndes Allgemeinbefinden, jedoch kein deutliches Ansprechen auf die symptomatische Behandlung. Am 4. Krankheitstag konnte rektal eine vollständig gefüllte Blase sowie eine leichte Bewegungsstörung festgestellt werden. Es wurde wegen des Verdachts einer EHV-1-Infektion Pind Orf subkutan appliziert und eine Infusionstherapie mit Zovirax® durchgeführt. Es wurden 5 Ampullen à 274,4 mg TS in 1 l Sterofundin gelöst und über die Dauer von 1 Stunde in langsamer Tropfinfusion infundiert. Eine Stunde nach der Infusion zeigte das Pferd eine deutliche Besserung des Allgemeinbefindens für etwa 6 Stunden. Am 5. Krankheitstag traten deutliche ZNS-Symptome auf: vollständige Blasenlähmung, Hinterhandschwäche, Sensibilität der Halsmuskulatur. Das Pferd kam noch am selben Abend zum Fest-

liegen und wurde auf Wunsch des Besitzers in der Nacht eingeschläfert. Bei der Sektion wurde eine blutig-seröse Durchtränkung des Rückenmarks im Bereich der Cauda equina festgestellt. Histologisch wurde im Gehirn eine mäßige, nicht eitrige Enzephalitis mit perivaskulären, überwiegend mononukleären Infiltration und zahlreiche Glia-knötchen festgestellt. Das Rückenmark ließ eine mäßige, nicht eitrige Meningomyelitis mit herdförmigen frischen Blutungen im Subduralraum sowie in der grauen Substanz erkennen. Der Antikörpertiter auf EHV-1 betrug im Serum 1:40. Als Krankheitsursache wurde eine nicht eitrige Meningoenzephalomyelitis angenommen.

Fall 3:

2 Tage, nachdem die zuerst beschriebene Warmblutstute in unsere Klinik eingestellt wurde, erkrankte in der Nachbarbox eine wegen Lahmheit eingestellte braune 5jährige Stute.

Die Symptome waren Inappetenz, Apathie und 40° C Fieber. Aufgrund des Verdachts auf EHV-1-Infektion wurde zusätzlich zur symptomatischen Therapie mit Antibiotika und Antiphlogistika 1mal täglich Pind Orf subkutan appliziert sowie Zovirax® morgens und abends in der doppelten Dosierung wie im vorhergegangenen Fall (10 Ampullen à 274,4 mg TS) in 1 l Sterofundin infundiert. Die Infusion erfolgte langsam über 1 Stunde. Etwa 5 Minuten nach Beginn der Infusion wurde die Stute apathisch mit tiefhängendem Kopf und unsicherem Stand. Bei Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit klangen die Symptome etwas ab, bei Erhöhung der Infusionsgeschwindigkeit ging das Stehvermögen verloren, und das Pferd kam in Brustlage zu liegen, stand aber etwa 10 Minuten nach Absetzen der Infusion wieder normal auf. Die Zovirax® bedingte Apathie war noch etwa 1/2 Stunde nach Beendigung der Infusion zu beobachten.

Schon nach der ersten Infusion war eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens festzustellen. Nach 2 Tagen waren Allgemeinbefinden und Temperatur normal. Die Zovirax®-Infusionen wurden 6 Tage lang 2mal täglich durchgeführt. Der EHV-1-Antikörpertiter betrug bei Krankheitsausbruch 1:20, bei der Nachkontrolle nach 4 Wochen 1:80.

Fall 4:

3 Tage nach der im Fall 3 beschriebenen Stute erkrankte in unserer Klinik ein 12jähriger brauner Wallach, der wegen Lahmheit behandelt wurde. Krankheitssymptome waren 40° C Fieber, Präputialödem, Penisvorfall, Blasenlähmung, Apathie und Parese der Nachhand.

Der Krankheitsverlauf war sehr schnell, und trotz sofort eingeleiteter Behandlung, 2mal täglich 10 Ampullen à 274,4 mg TS Zovirax® auf 1 l Sterofundin sowie Pind-Orf-Injektion, Antibiotika und Antiphlogistika, verlor das Pferd das Standvermögen und kam immer wieder zum Festliegen. Eine Woche lang mußte das Pferd mehrmals täglich mit einem Flaschenzug aufgestellt und die Blase katheretisiert werden.

Die Zovirax®-Therapie wurde 10 Tage lang durchgeführt, bis sich der Allgemeinzustand soweit besserte und der Wallach wieder selbständig Harn absetzen konnte. Die Aufstehbeschwerden dauerten noch etwa 4 Wochen an, und es war teilweise manuelle Zughilfe an der Schweifrübe notwendig. Während dieser Zeit konnte auch noch eine partielle Penislähmung sowie tröpfelnder Harnabsatz (sogenannte Überlaufphase) sowie rektal eine ständig gut gefüllte Blase festgestellt werden. Die Blase wurde jeden zweiten Tag die ersten 14 Tage lang, danach jeden dritten Tag katheterisiert und mit 6 Ampullen Cysto Mycine gespült.

Bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten konnte der Wallach im Schritt und Trab bewegt werden, zeigte jedoch noch eine deutliche Parese der Nachhand. Aufgrund dieser langen Rekonvaleszenz zog der Besitzer noch einen weiteren Kollegen zu und ließ das Pferd aufgrund der vorsichtigen Prognose schlachten. Bei diesem Pferd wurde die Diagnose EHV-1-Infektion serologisch gestellt. Bei der Erstprobe ergab sich ein Titer von 1:80 und bei der Nachkontrolle nach 4 Wochen 1:320.

Fall 5:

Zeitgleich mit dem im 4. Fall gerade beschriebenen Wallach erkrankte in unserer Klinik ein 5jähriger brauner Wallach, der wegen einer Augenerkrankung eingestellt war. Die Symptomatik war 40,5° C Fieber und Apathie. Therapeutisch wurden 6 Tage lang 2mal täglich 10 Ampullen Zovirax® sowie Pind Orf, Antibiotika und Antiphlogistika appliziert. Ab dem zweiten Krankheitstag waren keine klinischen Symptome mehr erkennbar. Serologisch wurde ein Titeranstieg von 1:20 bei der Erstprobe auf 1:320 nach 4 Wochen festgestellt und damit EHV-1 als Ursache diagnostiziert.

Fall 6:

10 Tage nach Beginn des Krankheitsgeschehens erkrankte noch eine 5jährige braune Stute, ebenfalls mit der Symptomatik 40,8° C Fieber und Apathie. Diese Stute war am Tag der Einstellung des ersten Pferdes etwa 2 Stunden neben dem Pferd von Fall 1 gestanden und dann nach Hause entlassen worden. Die Stute und 2 weitere Pferde dieses Besitzers waren bei ihm zu Hause isoliert aufgestellt und wurden täglich mit Pind Orf behandelt.

Am 10. Tag nach der Entlassung zeigte die Stute plötzlich 40,8° C Fieber, Apathie und Blasenlähmung. Sie wurde ambulant 6 Tage lang 2mal täglich mit 10 Ampullen Zovirax®, Antibiotika und Antiphlogistika behandelt.

In diesem Fall konnte eine klinische Besserung erst am dritten Tag festgestellt werden.

Die beiden anderen Pferde, welche mit der 5jährigen Stute privat zu Hause beim Besitzer aufgestellt waren, erkrankten nicht. Sie waren beide mit Resequin grundimmunisiert und täglich mit Pind Orf behandelt worden.

Auch hier bei diesem Fall wurde die Diagnose EHV-1-Infektion serologisch über den signifikanten Titeranstieg gestellt.



Abb. 2: Apathie, Präputialödem und Penisvorfall.

Außer den genannten Fällen standen zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruchs noch weitere 10 Pferde in dieser Stallabteilung der Klinik. Diesen Pferden wurde prophylaktisch 1mal täglich Pind Orf subkutan appliziert. Bei keinem dieser Tiere konnten Krankheitssymptome festgestellt werden, obwohl bei 2 Pferden blutserologisch ein Anstieg des EHV-1-Antikörpertiters festgestellt wurde.

In einer weiteren Stallabteilung, die sich im Abstand von etwa 30 m befindet, waren acht weitere Pferde aufgestellt; dort kam es nur durch strenge Isolation der Pferde zu keinen weiteren Krankheitsfällen.



Abb. 3: Präputialödem und Penisvorfall.

Diskussion

Die von uns festgestellte Symptomatik paßt in das Schema, welches auch bei den menschlichen Herpes-Enzephalitiden beschrieben wird. Beginnend mit dem „Prodromalstadium“ (Fieber, Inappetenz) über ein „psychotisches Stadium“ mit Verhaltensänderungen und das „konvulsive Stadium“ mit zunehmender Krampfneigung und endet in dem „komatösen Stadium“ (Prange et al., 1985).

Bei den in unserer Klinik erkrankten Pferden wurde nur die zentralnervöse Verlaufsform festgestellt. Keines der Pferde zeigte respiratorische Krankheitserscheinungen.

Bezüglich der Abortform können keine Angaben gemacht werden, da sich unter den Patienten keine tragende Stute befand.

Der klinische Verlauf zeigte, daß nur bei sehr frühzeitigem, gezieltem Einsatz des Virostatikums bleibende Schädigungen in der Regel verhindert werden können. In zweiten Fall erfolgte der Einsatz von Zovirax® wegen Unkenntnis der richtigen Applikationsmenge in zu geringer Dosierung, während im 4. Fall der Verlauf so aggressiv war, daß trotz sofort eingeleiteter Therapie eine Spätschädigung nicht verhindert werden konnte. Deshalb muß auf das frühzeitige Erkennen und sichere Diagnostik der EHV-1-Enzephalitis großer Wert gelegt werden. Die Tatsache, daß die Krankheit mit unspezifischen Allgemeinsymptomen beginnt und bei manifester ZNS-Symptomatik erst eine ganze Reihe anderer Erkrankungen wie Borna, Infektiöse Anämie, Tollwut, Tetanus, Listeriose, Vergiftungen und bakterielle Ursachen ausgeschlossen werden sollten, stellt den behandelnden Tierarzt vor große Probleme. Die Problematik liegt hier eindeutig in den hohen Behandlungskosten. Die Therapie muß bei Verdacht begonnen werden, ohne daß vorher die exakte Diagnose labormäßig bestätigt werden kann. Da man die exakte Diagnose erst durch den Titeranstieg der zweiten Blutprobe erhält, muß mit dem Tierbesitzer in bezug auf Überlebensrisiko und Wert des Tieres die jeweilige Situation der Behandlung abgestimmt werden.

Eine Behandlung mit 2mal täglich 10 Ampullen Zovirax® über 6 Tage beläuft sich auf etwa 5000 DM, so daß uns der Einsatz aus finanziellen Gründen nur bei relativ eindeutig klinisch abgesicherten Diagnosen als sinnvoll und vertretbar erscheint.

Bei der Diagnosefindung kann das klinische Labor eine hilfreiche Unterstützung sein. In der perakuten Phase ist eine deutliche Leukopenie mit anschließender Leukophilie und beginnender Thrombozytopenie feststellbar. Nach *Thein* und *Brown* 1988 ist das Maximum der Thrombozytopenie etwa am sechsten Tag post infectionem zu erwarten.

Da die virusneutralisierenden und komplementbindenden Antikörper sehr schnell nach einer EHV-1-Infektion ansteigen, kann die Diagnose durch tägliche Überprüfung des Antikörpertiters relativ frühzeitig gestellt werden.

Aufgrund der beschriebenen günstigen Möglichkeiten, durch Klinik und Labor zu einer schnellen Diagnose zu kommen, und den guten therapeutischen Erfolgen kann die Behandlung von EHV-1-Infektionen mit dem Virostatikum Zovirax® trotz sehr hoher Kosten empfohlen werden.

Literatur,

- Bridges, C. G., Edington, N.*: Innate immunity during Equid Herpesvirus 1 (EHV 1) infection. *Clin. exp. Immunol* 65, 172-181 (1986).
- Bürki, F., Nowotny, N., Hinaidy, B., und Pallan, C.* (1984). Die Ätiologie der Lipizzanerseuche in Piber 1983: Equines Herpesvirus 1. *Wien. tierärztl. Mschr.* 71, Jahrg. Heft 11/1984, 312-320.
- Charlton, K. M., Mitchell, D., Girard, A., und Corner, H.* 1976: Meningoencephalomyelitis in Horses Associated with Equine Herpesvirus 1 Infection, *Vet. Pathol.* 13, 59-68.
- Chowdbury, S. I., Hammerschmidt, W., Ludwig, H., Thein, P., Bubk, J.*: Rapid method for the identification and screening of herpesviruses by DNA-fingerprinting combined with blot hybridization. *J. Virol. Meth.* 14, 185-291 (1986).
- Edington, N., Bridges, C. G., Patel, J. R.*: Endothelial Cell Infection and Thrombosis in Paralysis caused by Equid Herpesvirus 1: Equine Stroke. *Arch. Virol.* 90, 111-124 (1986).
- Gerber, H.* (1982): Infektiöse Krankheiten der Atemwege. In: *Krankheiten des Pferdes*, Hrsg. Wintzer, H.-J., Parey Verlag 1982.
- Kraft, W., Grabner, A., Fiebiger, I.*: EHV-1-Myeloencephalitis des Pferdes. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 17, 321-325 (1982).
- Mayr, A., Eifner, G., Mayr-Bibrack, B.* (1984): *Handbuch der Schutzimpfungen in der Tiermedizin.* Verlag Paul Parey, Berlin und Hamburg, 645-655.
- Petzoldt, K., Rosenbruch, M., Thein, P., Merkt, H., Schulze-Spüntrup, J.*: Ein Ausbruch von Paresen und Virusabort in einem deutschen Vollblutgestüt. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 95, 81-85 (1982).
- Petzoldt, K., Luttmann, U., Poblentz, J., und Teichert, U.*, 1972: Virologische Untersuchungen des Zentralnervensystems von Pferdeföten und Befunde bei zentralnervös erkrankten Stuten nach Aborten durch das Equine Herpesvirus 1. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 114, 2, 129-139 (1972).
- Prange, H. W., Hacke, W., Felgenhauer, K.*: Diagnostik und Therapie der Herpes simplex - Enzephalitis. *Akt. Neurol.* 12/1985, 217-225. Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.
- Saxegaard, F.*: Isolation and identification of equine rhinopneumonitis virus (equine abortion virus) from cases of abortion and paralysis. *Nord. Vet. Med.* 18, 504-510 (1966).
- Thein, P.*: Aktuelles zur zentralnervösen Verlaufsform der Rhinopneumonitisvirusinfektion. *Zbl. Vet. Med. B*, 26, 570-576 (1979).
- Thein, P.*: Herpesvirusinfektion bei Mensch und Tier, ihre Problematik und Bekämpfung. *Berl. Münchn. Tierärztl. Wschr.* 93, 201-205 (1980).
- Thein, P., Ludwig, H., Meyer, H.*: Beitrag zur molekularen Epizootologie equiner Herpesviren. *Tierärztl. Umsch.* 1, 23-27 (1987).
- Wellcome GmbH* (1985): Zovirax®, 4-34.
- Wintzer, H.-J., van den Bosche, G., Ludwig, H., Bischof, B.*: Seuchenverlauf nach EHV-1-Infektion in einem Reitpferdebestand. *Deutsch. Tierärztl. Wschr.* 94, 3, 149-152 (1987).

Dr. Ulrich Gerweck
Tierklinik Salzhofen
Postweg 51
7518 Bretten