

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet  
Fakultetet for Veterinærmedisin  
Institutt for sports- og familiedyrmedisin  
Seksjon for hestesykdommer

# Ekvint herpesvirus-1, en litteraturstudie

Equine herpesvirus-1

Tine Røch Lien og Sigrídur Marta Magnúsdóttir  
Kull 2014

Veileder Carl Fredrik Ihler

## **Innholdsfortegnelse**

Sammendrag .....	3
Innledning .....	4
Ekvint herpesvirus.....	5
Epidemiologi/utbredelse .....	6
Egenskaper hos EHV .....	6
Kliniske manifestasjoner.....	12
Immunologi.....	16
Diagnostikk .....	21
Behandling .....	25
Forebygging .....	26
Konklusjon.....	35
Takk til bidragsyttere.....	35
Summary .....	36
Referanseliste .....	38

## Sammendrag

*Tittel:* Ekvint herpesvirus hos hest

*Forfattere:* Tine Røch Lien, Sigridur Marta Magnúsdóttir

*Veileder:* Carl Fredrik Ihler, Institutt for sports- og familiedyrmedisin

Ekvint herpesvirus-1 (EHV-1) er ubikvitært i hestepopulasjonen globalt, og gir store konsekvenser for hestevelferd og økonomi i hestenæringa på grunn av sine kliniske manifestasjoner. I dette litteraturstudiet har målet vært å samle informasjon fra publisert litteratur og vitenskapelige studier som omhandler virusets egenskaper, utbruddshåndtering og vaksiner. Vi har også tatt for oss sentrale temaer som virologi, immunologi, patologi, og kliniske manifestasjoner.

EHV-1 er spesielt vanskelig å håndtere da det ikke finnes noen kurativ behandling og smitte-reservoaret utgjøres hovedsakelig av latent infiserte hester. Viruset kan reaktiveres på et senere tidspunkt, og hesten vil da kunne skille ut infektive viruspartikler.

Det finnes flere ulike stammer av EHV-1 med varierende virulens, patogenese og kliniske manifestasjoner. Noen stammer skiller seg ut som spesielt nevropatogene, og har potensiale til å utvikle ekvin herpes myeloencefalopati (EHM).

EHV-1 har utviklet effektive metoder for overlevelse og spredning blant mottakelige verter, samt mekanismer for å unngå vertens immunforsvar. Disse spesielle egenskapene i kombinasjon med den komplekse immunologien har gjort det vanskelig å utvikle effektive vaksiner som gir tilstrekkelig beskyttelse mot de ulike manifestasjonene. Videre kartlegging av immunresponsen som oppstår *in vivo*, samt identifisering av virale antiger som kan benyttes som epitoper er derfor essensielt for kunne utvikle effektive vaksiner. Særlig den nervøse formen for EHV-1, samt viremi, har foreløpig ikke vært mulig å beskytte med immunprofylakse. I land med store stutier har utbrudd med EHV-1 ført til såkalte

«abortstormer», hvor en stor andel av hoppene aborterer. I disse tilfellene har hoppene ofte vært vaksinert mot EHV-1 etter produsentens anbefalinger.

Hestesporten er populær i Norge, og mange reiser utenlands for å delta på større internasjonale stevner og løp. Lange transporter, nye staller, høyt smittepress på stevneplassen og konkurransen i seg selv utsetter hesten for mye stress, og dette kan potensielt resultere i reaktivering av virus. Dette er en risiko hesteeiere må forholde seg til, også de som eier hobbyhester oppstallet på større staller. Med kunnskap er det mulig å begrense smitte, eksempelvis ved å isolere affiserte hester, og ved å legge restriksjoner på stallen inntil tre uker etter at hestene har sluttet å vise symptomer.

## **Innledning**

Ekvint herpesvirus -1 (EHV-1) er et komplekst virus med stor variasjon i kliniske manifestasjoner i form av abort, rhinopneumoni og ekvin herpes myeloencefalopati (EHM). Viruset har utviklet mekanismer for å unngå vertens immunforsvar, og kan gi latent infeksjon. Dette ført til flere utfordringer når det gjelder diagnostikk og vaksinering, noe som vi syntes det var interessant å belyse. EHM ble første gang observert i Norge i 1966. Ekvint herpesvirus-1 (EHV-1) ble på den tiden kalt ekvin rhinopneumoni virus, og Finn Saxegaard var den første som så det i sammenheng med EHM (Saxegaard, 1966). Mattilsynet har klassifisert EHV-1 som en C-sykdom, som vil si at det ikke finnes noen bekjempelsesplaner mot sykdommen. Mattilsynet kan derimot innføre bestemmelser om særskilte bekjempelsestiltak og innføre restriksjoner om de finner det nødvendig. I denne oppgaven ønsker vi å belyse virusets egenskaper, gi en oversikt over kliniske manifestasjoner for sykdommene forårsaket av EHV-1, og drøfte hvordan man skal gå fram ved diagnostikk, behandling og profylakse.

## **Ekvint herpesvirus**

Det finnes ni ulike herpesvirus (EHV) som kan infisere hesten. Blant virusene med størst utbredelse og betydning har vi først og fremst EHV-1 som er assosiert med luftveisinfeksjon, abort, neonatal sykdom og en nevrologisk form.

EHV-4 er nært beslektet EHV-1, men gir kun luftveisinfeksjon. I sjeldne tilfeller har man likevel funnet en sammenheng mellom EHV-4 og sporadiske aborter. Viruset er derimot ikke assosiert med neonatal sykdom eller den nevrologiske formen (Love and Mair, 2013).

EHV-1 og EHV-4 var de første ekvine herpesvirusene som ble beskrevet, og ble opprinnelig omtalt som subtype 1 og 2 av EHV-1 (Slater, 2014).

EHV-3 er en venerisk overførbart sykdom som gir coital exanthem, også kalt godartet beskjelersyke. Formen manifesterer seg som pustler i perineum, vulva og på penis. Disse ulcererer etter hvert og gir smertefulle sår. I tilfeller uten komplikasjoner avheler lesjonene i løpet av to til tre uker. EHV-3 kommer ikke til å bli omtalt ytterligere i denne oppgaven.

EHV-2 og -5 er nært beslektet hverandre, og kan gi mild luftveisinfeksjon og keratokonjunktivitt (Slater, 2014). Utbredelsen av de øvrige herpesvirusene som kan infisere hestearten er ikke påvist i Norge, og disse blir heller ikke omtalt videre.

## **Epidemiologi/utbredelse**

Det er kjent at ekvint herpesvirus-1 (EHV-1) har en stor utbredelse på verdensbasis. I Etiopia var det i perioden 2011-2013 14 EHM utbrudd (Negussie et al., 2017), i Frankrike var det identifisert 26 tilfeller i årene 2008-2011 (van Galen et al., 2015) og New Zealand hadde sitt første utbrudd med EHM i 2014 (Dunowska et al., 2015). I Japan var det et problem med utbredt pyrexi hos løpshester om vinteren i 1994-1995 på grunn av EHV-1 og EHV-4, og de har siden innført obligatorisk og regelmessig vaksinerings (Matsumara et al., 1992). EHV-1 har også vært utbredt på det amerikanske kontinentet, og Brazil hadde sitt første tilfelle med EHM i 2007 (Mori et al., 2011).

I Norge er det dokumentert et større utbrudd med den nevrologiske formen sommeren 2000, og to nye tilfeller vinteren 2019. I januar 2019 melder SVA, Statens veterinärmedicinska anstalt i Sverige at det hadde vært et utbrudd med EHM på to staller med ridehester i Stockholms län.

## **Egenskaper hos EHV**

Herpesvirus er et stort kappevirus med dobbeltrådig DNA. Det er inndelt i tre subfamilier;  $\alpha$  (alfa),  $\beta$  (beta) og  $\gamma$  (gamma). Hos hest er det kun identifisert fem alfa- og tre gamma-virus.

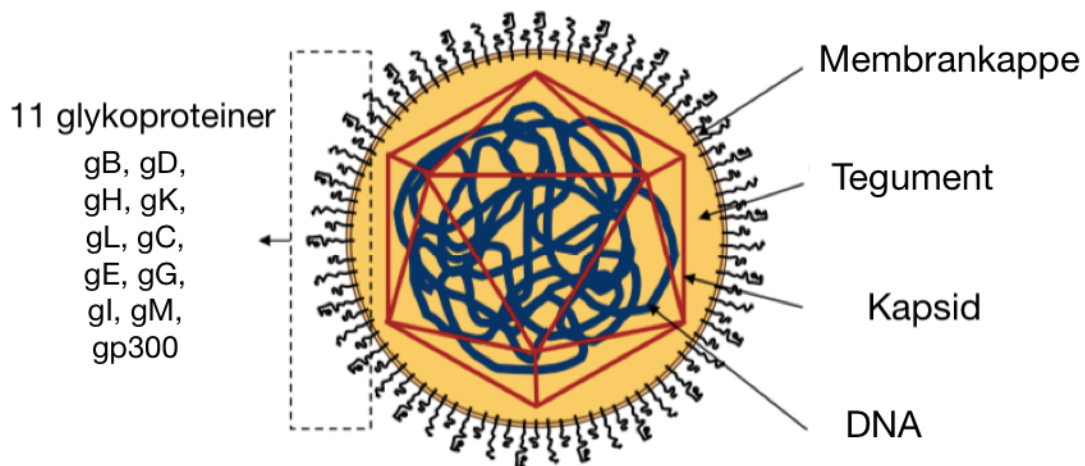
EHV-1 og EHV-4 er alfaherpesvirus under genus *Varicellovirus*. De fleste virus innenfor *Alphaherpesvirinae* er vertsspesifikke, men EHV-1 har vist seg å kunne infisere andre arter i hestefamilien (*Equidae*). Det er påvist EHV-1 antistoffer hos storfe og kamelider serologisk (Negussie et al., 2017). EHV-4 er imidlertid bare funnet hos hest (Slater, 2014).

## Morfologi

Herpesvirus har en kjerne dekket av et proteinkapsid med ikosaedersymmetri, med 161 underenheter(kapsomer) som består av proteiner (Figur 1). Rundt kapsidet er tegumentet og en membrankappe dekket med «tagger»; glykoproteiner (Pellett and Roizman, 2013).

Glykoproteinene som dekker virusmembranen er en viktig del i infeksjonsprosessen av en vertscelle, spredning til andre celler, og for virulens (Csellner et al., 2000).

Genomet til EHV-1 har en størrelse på 150 Kbp (kilobasepar) med 76 ORF («open reading frame»). Genomet til EHV-4 har til sammenligning 146 Kbp.



*Figur 1 viser virusets oppbygning. Figur fra: Paillot et al 2008. Virusets 11 glykoproteiner dekker membrankappen. Glykoproteinene gB, gD, gH, gK og gL er essensielle for virusreplikasjon. De resterendeglykoproteinene er ikke essensielle, men påvirker viruset virulens (Slater, 2014). Membrankappen og tegumentet er cellulære lipidmembraner. Virusets DNA ligger sentralt beskyttet i et kapsid.*

En fylogenetisk studie av EHV-1 fra Storbritannia (Bryant et al., 2018) viste at det var opptil 13 ulike stammer i hestepopulasjonen. I studien ble det gjort genomsekvensering av sykdomstilfeller forårsaket av EHV-1. Det viste seg at ni stammer ble forbundet med aborttilfeller, mens fem stammer ble sett i sammenheng med neurologiske tilfeller.

I samme studie viste det seg at hester kan være infisert med ulike EHV-1 stammer. To EHV-1 stammer ble funnet i vevet fra et enkeltindivids abort, og disse stammene var genetisk forskjellige, noe som tilsier at en hest kan være infisert med flere stammer. Det kom også fram at det kan ha skjedd rekombinasjoner mellom EHV-1 og EHV-4. En slik koinfeksjon vil kunne forårsake nye rekombinanter og dermed et virus med helt nye egenskaper.

Isolerte virus fra EHV-1 infeksjon hos hester med nevrologiske symptomer har vist en punktmutasjon av DNA polymerase, også karakterisert som Ab4 (Nugent et al., 2006).

### **Replikasjon og latens**

Herpesvirus har en rask replikasjonsyklus. De fester seg til vertscellen og har en interaksjon og fusjonering med cellemembranen ved hjelp av glykoproteinene. Etter fusjonering transporteres viruskapsid til cellekjernen gjennom en nukleær pore. I cellekjernen skjer en virusreplikasjon som danner nye virusforløpere. Disse pakkes sammen i kjernen før viruset har en knoppskyting («budding») ut av indre kjernemembran. Deretter skjer en sekundær knoppskyting inn i exosomer, før viruset skilles ut av cellen via exosomene. Vertscellen lyses etter frigjøring av virus.

Herpesvirus etablerer latens primært i nerveganglier. Dette er en ikke-replikerende tilstand. Den største utfordringen med herpesvirus er egenskapen til latent infeksjon og reaktivering. Når viruset infiserer vertsceller kan de enten ha en lytisk eller latent fase. Den lytiske fasen er når viruset replikerer, vertscellen dør (lysis) og virus frigjøres. Viruset kan også ved nyinfeksjon gå rett i latent fase uten at det skjer en virusreplikasjon. Ved latens er transkripsjon- og translasjonskaskadene blokkert, mens virusets genom translokeres til nukleus (Slater, 2014).

En reaktivering av latent herpesvirus forårsakes av «stress». Det kan være behandling med glukokortikoider eller stressende situasjoner som kastrering, transport og avvenning.



Interleukin-2 ser ut til å initiere reaktivering av EHV-1 i T-lymfocytter. CD5+ og CD8+ T-lymfocytter ser ut til å være hovedsete for EHV-1 latens (Smith et al., 1998). I studier er det funnet latent infeksjon i submandibulære lymfeknuter hos hester infisert etter avvenning (Allen, 2006).

## **Patogenese**

Kappevirus er mindre persistent i miljøet enn nakne virus, og man kan anta at EHV-1 og EHV-4 har lignende egenskaper som alfaherpesviruset herpes simplex virus (HSV) når det kommer til overlevelse i miljøet. I en studie hvor blant annet HSV ble lagt på en flate i romtemperatur under tørre forhold, overlevde viruspartiklene i mindre enn 5 dager (Firquet et al., 2015), men det er også estimert å kunne overleve opptil 35 dager på hestehår (Doll et al., 1959).

EHV-1 kan effektivt infisere flere forskjellige celletyper; respiratoriske epitelceller, endotelceller (Edington et al., 1986). Senere beskrev Pusterla og medarbeidere (2010) at det i tillegg kunne infisere nevroner og lymfoide celler. EHV-4 har affinitet til epitelceller og nevroner, men ikke til endotelceller og lymfoide celler.

Infeksjon av herpesvirus etterfølges av en latent periode, uten virusutskillelse. Ved en reaktivering kan virus skilles ut fra vertedyret i omtrent 21 dager (Lunn et al., 2009), og dermed smitte naive hester. Latent infiserte hester regnes som virusets reservoar (Slater, 2014).

Edington og medarbeidere (1985), reaktiverte EHV-1 med glukokortikoider og viste at tre av åtte hester i studien hadde viremi uten neseflodd, selv om de hadde dannet antistoffer mot viruset. Hos hester som har neseflodd med eller uten viremi, kan man ikke nødvendigvis

skille mellom reaktivering og sekundær reinfeksjon. To av hestene i studien viste ingen kliniske symptomer under reaktiveringen. Hestene ble i starten infisert med virus intranasalt, og to uker senere gitt glukokortikoider. I tre påfølgende dager fikk de deksametason 1mg/kg intravenøst og prednisolon 2 mg/kg intramuskulært. Normal dosering for deksametason er 0,06 mg/kg (Felleskatalogen, 2018) og for prednisolon 1 mg/kg (Felleskatalogen, 2019). I denne studien ble det brukt dobbelt så høy dose prednisolon og seksten ganger høyere dose deksametason enn det som vanligvis brukes her til lands.

I en studie ved *Michigan State University* ble 124 kritisk syke hester undersøkt for reaktivering av EHV-1 under oppholdet. Alle nesesvabre var negative (Carr et al., 2011).

En annen studie fra England viste at 12 hester som var antistoff-positive for EHV-1 og EHV-4, ikke fikk en reaktivering av viruset som følge av 8 timers transport (Muscat et al., 2018).

Det er mulig hingster kan smitte hopper med EHV-1 veneralt (Hebia-Fellah et al., 2009), noe som er kjent fra andre alfaherpesvirus.

I en studie gjort av Walter og medarbeidere (2012) undersøkte de ejakulat fra 3 hingster som var naturlig infisert av nevrolgisk EHV-1-stamme under et utbrudd. Fem sæduttak fra to av de tre hingstene testet positivt for EHV-1 ved bruk av PCR. De siste positive prøvene ble tatt 18-20 dager etter at feber var målt. Foreløpig vet man ikke hvilken infektiv dose som gjelder ved venerisk smitte. Det er funnet DNA fra EHV-1 i frossen sæd, men det er uvisst om viruset er aktivt nok til å kunne infisere en eventuell mottager (Hebia-Fellah et al., 2009).

Infeksjon av respirasjonstraktus skjer etter inhalasjon av virus eller kontakt med infeksiøst sekret. Felles for EHV-1 og EHV-4 er at de replikerer i epitelceller i øvre respirasjonstraktus. Etter replikasjon i cellene skjer en cellelysis som gir epiteliale erosjoner.

EHV-1 med affinitet for endotelceller sprer seg ned til underliggende basalmembran og infiserer endotelceller, monocytter og lymfocytter i løpet av 48 timer (Kydd et al., 1994). Virusinfiserte lymfocytter går i sirkulasjonen og gir en CD8+ T lymfocytt-assosiert viremi, som sprer viruset til uterus og sentralnervesystemet (Gibson et al., 1992). Viremien fører også til at viruset får tilgang til trigeminalgangliene, hvor det etableres en latent infeksjon (Slater et al., 2007).

Patogenesen ved abort forårsaket av EHV-1 er translokering av virus fra sirkulasjonen til placenta, hvor EHV-1 infiserer endotelceller i den drektige uterus. Dette fører til vaskulitt i små arterioler i endometriet ved basis av mikrokotelydonene. Utbredelse og alvorlighetsgrad av de vaskulære lesjonene avgjør om fostret aborteres eller ikke (Smith et al., 1996).

Patogenesen ved nevrologisk sykdom som følge av EHV-1 infeksjon er vaskulitt og tromboiskemi i etterkant av endotelcelleinfeksjon. Viruset infiserer ikke nevroner direkte.

Nevrologisk sykdom er derimot et resultat av endotelcelleinfeksjon i hjernen med lokale blødninger og tromboiskemisk nekrose (Schmidt et al., 1994).

## **Viremi**

Viremi fører til at viruset sprer seg til uterus og sentralnervesystemet, men allikevel er det ikke slik at alle drektige hopper aborterer, og det er veldig få som utvikler nevrologisk sykdom. En lokal reaktivering uten viremi kan også føre til sykdom. Viremien kan også spre viruset til andre organer uten at det kommer kliniske symptomer, men viruset kan påvises ved PCR. Viremien er celleassosiert via CD5+ og CD8+ lymfocytter (Smith et al., 1998), og viruset finnes sjelden fritt i blod. Nevropatogen EHV-1 ser ut til å gi en kraftigere viremi av lengre varighet enn den ikke-nevropatogene formen, som kan være mulig årsak til infeksjon av endotelceller i uterus og i sentralnervesystemet (Allen and Breathnach, 2006).

## **Kliniske manifestasjoner**

Faktorer som har betydning for sykdomsutviklingen er alder, immunstatus, stress, transport, drektighet (Dunowska, 2014).

Mange EHV1 infeksjoner forløper asymptomatisk og subklinisk, andre utvikler luftveisinfeksjon med varierende alvorlighetsgrad, og av og til resulterer infeksjonen i abort i siste trimester, neonatal sykdom og nevrologisk sykdom, såkalt myeloencefalitt.

## **EHV1 luftveisinfeksjon**

Luftveisinfeksjoner forårsaket av EHV1 kan ha ulik alvorlighetsgrad, og viruset infiserer først og fremst øvre luftveier. Infeksjonen forløper seg med typiske kliniske symptomer som feber (ofte bifasisk feber med to temperatur-topper), serøs neseflod som senere i forløpet blir mucopurulent, nedstemthet, nedsatt appetitt og forstørrelse av submandibulære lymfeknuter.

Hoste forekommer i varierende grad, fra mild til fraværende. Kliniske symptomer varer opptil 2 uker før de avtar. Submandibulære lymfeknuter kan forbli forstørret i en lengere periode.

Alvorlig rhinitt og bronkopneumoni sees sjeldent, og er sannsynligvis et resultat av sekundære bakterielle infeksjoner der den virale infeksjonen er en predisponerende faktor.

I eksperimentelt infiserte naive hester med EHV1 var det ikke mulig å reprodusere alvorlig respiratorisk sykdom (Dunowska, 2014).

Inkubasjonsperioden for den respiratoriske formen er 2-10 dager, og er ofte sett hos unge hester opp til 3 år. Eldre hester vil kun vise milde symptomer, og hos noen forløper infeksjonen subklinisk (Love and Mair, 2013).

## **Virusabort og neonatal sykdom**

EHV-1 regnes som en av de vanligste smittsomme årsakene til abort hos hester (Slater, 2014).

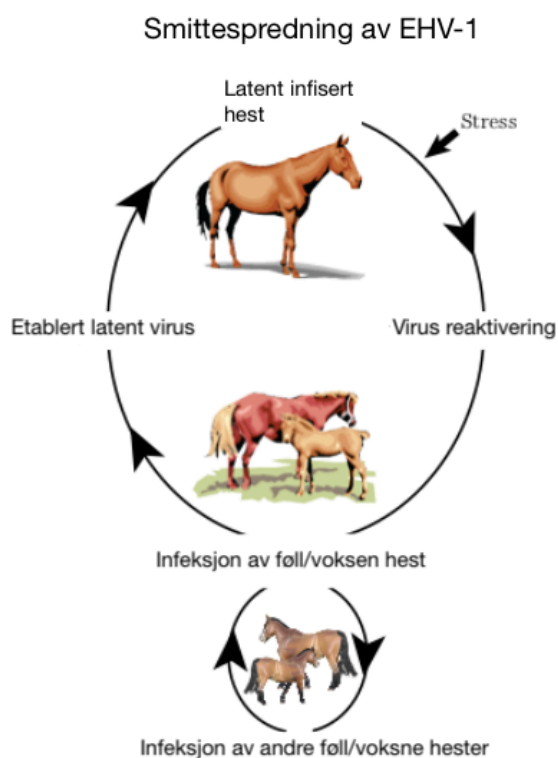
Abort oppstår vanligvis i tredje trimester, og hoppa virker ofte klinisk frisk uten tidligere tegn

til respiratorisk sykdom. Tilfellene er ofte sporadiske og antas å resultere fra reaktivering av et latent EHV-1 virus fremfor en ny-infeksjon.

Det er ingen langvarige effekter på hoppas reproduktive evner, og hoppa kan bedekkes på ny og produsere et levedyktig føll ved senere brunstsykluser (Schulman, 2013).

De aborterte fostrene viser vanligvis ikke tegn til histopatologiske endringer som kan tyde på EHV-1 infeksjon. I kar i placenta kan det derimot være tegn til vaskulære skader med vaskulitter, som legger til rette for de patofysiologiske mekanismene med iskemiske skader og hypoksi som resulterer i abort (Mair and Love, 2013).

EHV-1 infeksjon hos hoppa kan også føre til neonatal sykdom. Om infeksjonen forekommer i tidspunktet rundt fødsel kan dette resultere i svakfødte føll som dør innen kort tid. Om føllet overlever de første dagene utvikles ofte alvorlig pneumoni med sekundære bakterielle infeksjoner, og død inntreffer da vanligvis innen 2 uker (Slater, 2014). Det er uklart om føllene smittes av hoppa under svangerskapets siste dager *in utero*, under fødsel, eller kort tid etter fødsel som vist i Figur 2.



Figur 2 viser mulige smitteveier for EHV-1. Spredning av virus skjer ved kontakt med en hest som har en aktiv EHV-1 infeksjon. Smitten skjer vanligvis gjennom respiratorisk utskillelse av virus. Smittede hester eller føll trenger ikke å vise kliniske tegn på sykdom. Figuren er hentet fra brosjyren «Equine Herpesvirus (EHV) Myeloencephalopathy» utgitt av United States Department of Agriculture 2008.

### **EHV1 Myeloencefalitt**

EHV-1 kan også resultere i nevrologisk klinisk manifestasjon, omtalt som myeloencefalitt eller EHM. På samme måte som EHV-1 abort kan tilfellene forekomme sporadisk, og slike tilfeller skyldes reaktivering av latente virus. Den nevrologiske formen forekommer også ved utbrudd der flere hester rammes samtidig, og dette skyldes eksogen eksponering av EHV1. Det er derfor vanskelig å estimere inkubasjonstiden ved nevrologiske tilfeller, da den primære infeksjonen kan ha skjedd flere måneder før reaktiveringshendelsen. Ved den nevrologiske manifestasjonen vil ofte den viremiske fasen ha lengere varighet enn ved ren luftveisinfeksjon (Mair and Love, 2013).

De kliniske symptomene som dominerer ved den nevrologiske formen er feber, etterfulgt av en viremisk fase og utvikling av nevrologiske symptomer innen 4-9 dager (Walter et al., 2013). De patofysiologiske mekanismene som er årsak til sykdomsutviklingen er replikasjon i endotelceller, som fører til nekrotiserende vaskulitt og trombosering i sentralnervesystemet. Enkelte hester har vist symptomer fra luftveiene i forkant, som serøs neseflod.

Karakteristiske nevrologiske symptomer er symmetrisk ataksi i bakparten. Infiserte hester kan ha nedsatt haletonus og nedsatte reflekser i perianalområdet. Særlig den kaudale ryggmargen er alvorlig påvirket. Dette fører ofte til lammelser i urinblæren med atoni og urinretensjon. Hesten kan også ha symptomer som stammer fra kranialnervene, med nedsatt luktesans, hørsel, syn og mimikk i ansiktsmuskulaturen.

Den nevrologiske formen kan graderes fra mild til alvorlig, og prognosen avhenger av alvorlighetsgraden og tilgjengelig støtteterapi. I svært alvorlige tilfeller kan hestene bli liggende på grunn av lammelser i bakparten, og dette gir en avventende til dårlig prognose (Mair and Love, 2013). I noen tilfeller oppstår fullstendig paralyse.

## **Erfaringer fra utbrudd med EHV-1**

I 2012 var det et utbrudd med nevropatogen EHV-1 på et stutteri i Tyskland (Damiani et al., 2014). Seksten av 25 hopper aborterte, mens to fødte ikke-levedyktige føll. Alle hoppene hadde blitt vaksinert 2 til 3 ganger med Duvaxyn EHV 1,4-Zoetis, som er en inaktivert EHV-1 og -4 vaksine. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i abort-rate hos hopper vaksinert to eller tre ganger, eller i forhold til alder på hoppene. Utbruddet startet 45 dager etter at to nye hester ankom stutteriet fra USA. Det ble ikke tatt forhåndsregler med karantene. En hoppe med nevrologiske symptomer hadde også blitt behandlet på klinikk og kommet tilbake til gården 12 dager før den første aborten. På klinikken ble hoppa diagnostisert med vestibulært syndrom, og testet negativt for antistoffer mot EHV-1 i cerebrospinalvæske. Det ble aldri registrert feber på hoppa.

Om utbruddet skyldes at de nye hestene skilte ut virus, eller at det ble en reaktivering av latent virus som følge av stress på grunn av introduksjon av ny hest i flokken er ikke kjent.

Den isolerte EHV-1 stammen i dette utbruddet er hovedsakelig representert av europeiske EHV-1 isolater (7 europeiske og 1 amerikansk), som er de samme isolatene funnet i et tidligere utbrudd i Belgia (Nugent et al., 2006). Dette kan tyde på at årsaken til utbruddet skyldtes reaktivering av latent virus. Hoppa som ble diagnostisert med vestibulært syndrom ble utsatt for stress, sykdom og transport, og ble i tillegg behandlet med glukokortikoider.

Dette kan ha resultert i reaktivering av latent virus. Hoppa fødte et ikke-levedyktig føll.

En studie i Etiopia i tidsrommet 2011-2013 beskriver observasjoner og registreringer som ble gjort under flere EHM-utbrudd. EHM tilfellene var høyere i april til midten av juni. EHM i esel var alvorligere og førte til død uten tegn på paralyse, og alderen av de affiserte dyrene var fra 2,5 år til 14 år med en median på 9 år. Hvis man kun så på hester var alderen av de affiserte dyrene mellom 7-10 år. Det var en høyere andel EHM hos hunddyr (63,7%) en hos hanndyr (Negussie et al., 2017).

## Immunologi

EHV-1 er et patogen med utbredelse i hestepopulasjonen i store deler av verden. Selv om viruset er et kappevirus med begrenset persistens i miljøet har likevel EHV-1 utviklet effektive metoder for overlevelse og spredning blant mottakelige verter, samt mekanismer for å unngå vertens immunforsvar. Kartlegging av immunresponsen som oppstår ved EHV-1 infeksjon, og identifisering av antigener og immunogene substanser, er derfor essensielt for å kunne utvikle effektive vaksiner og utarbeide forebyggende tiltak (Slater, 2014).

Ved EHV-1 infeksjon hos hest etableres både en humoral og en cellemediert immunrespons, og etter infeksjon vil det opparbeides en kortvarig immunitet som er estimert til å vare tre til seks måneder. Det er likevel kjent at hopper som aborterer på grunn av EHV-1 infeksjon sjeldent vil abortere påfølgende år, noe som tilsier at immunitet av lengre varighet kan opparbeides (Dunowska, 2014). Det er også rapportert at det ikke finnes noen korrelasjon mellom mengde antistoffer og grad av beskyttelse, som ved tilfeller der klinisk infeksjon er påvist hos hester med høye antistofftitre (Henninger et al., 2007). Dette indikerer at immunresponsen som etableres ved en EHV-1 infeksjon er kompleks.

Det er i dag en enighet om at humoral immunrespons alene ikke er tilstrekkelig for beskyttelse og kontroll av virusinfeksjonen. Det kreves derimot en kombinasjon av systemisk humoral immunrespons, lokal slimhinneimmunitet i øvre respirasjonstraktus, og cellulær immunrespons (Kydd et al., 2012). Det legges særlig vekt på betydningen av cellulær immunitet med EHV-1 spesifikke cytotoksiske T-lymfocytter.

Mye av denne informasjonen er basert på eksperimentelle undersøkelser og infeksjoner *in vitro*, og resultatene vil ikke nødvendigvis være reproduserbare *in vivo* (Slater, 2014).



## **Medfødt immunitet**

Ved primær eksponering av EHV-1 vil førstelinjeforsvar være medfødt immunitet i form av fysiske, kjemiske og biologiske barrierer. Det mucociliære transportsystem og tight-junctions mellom epiteliale celler i øvre respirasjonstraktus utgjør deler av det fysiske forsvaret (Poelaert et al., 2018). Viruset kan ikke penetrere basalmembranen i den nasale slimhinnen, men evnen til å infisere lymfocytter gjør at viruset likevel kan passere og spres i hesten (Gryspeerd et al., 2010).

Interferonsekresjon utgjør en viktig del av førstelinjeforsvar. Dette er en type signalmolekyler gruppert under cytokiner, som har rekke viktige funksjoner spesielt ved virale infeksjoner.

Det finnes tre ulike typer. IFN $\alpha$  og IFN $\beta$  er type 1, IFN $\gamma$  er type 2, IFN $\lambda$  er type 3.

Både immunceller og epitelceller i luftveiene er utstyrt med patogen-gjenkjennende reseptorer som toll-like reseptorer, TLR. Disse kan gjenkjenne molekylære mønstre hos potensielle patogener.

Ved primær eksponering av EHV-1 i øvre respirasjonstraktus vil TLR til virusinfiserte epitelceller aktiveres, og føre til produksjon og sekresjon av IFN. Disse signalmolekylene vil deretter bindes til IFN-reseptorer hos celler som ikke er eksponert for virus i omkringliggende vev, og resulterer i en antiviral status hos disse cellene (Poelaert et al., 2018). Det vil da dannes et intracellulært miljø som bergenser virusreplikasjon (Grandvaux et al., 2002).

I forbindelse med ervervet immunitet vil IFN sekresjon føre til oppregulering av MHC-1 hos en rekke celler. Dette resulterer i økt antigenpresentasjon av virale peptider, samt aktivering av immunceller og antigenpresenterende celler som dendritiske celler og makrofager. Dette bidrar til utvikling av ervervet immunitet.

IFN vil også initiere TH1 respons fremfor TH2 respons. Dette er avgjørende ved intracellulære og virale infeksjoner (Paillot et al., 2008). TH1 respons gir celledmediert

immunitet fremfor humoral immunitet, der cytotoksiske T lymfocytter fagocytterer virusinfiserte celler (Spellberg and Edwards, 2001).

IFN responsen er altså avgjørende for å begrense viremi med påfølgende reproduktiv eller nevrologisk sykdom hos infiserte hester. *In vitro* studier har rapportert at virusstammer som gir abort har utviklet mekanismer som reduserer den initielle IFN responsen i nasal slimhinne, og at stammen mer effektivt unngår den medfødte immunresponsen sammenlignet med nevrovirulente stammer (Poelaert et al., 2018). Andre *in vitro* studier har vist at den nevrovirulente stammen T953 reduserer produksjonen av type 1 IFN (Sarkar et al., 2015).

Komplementsystemet utgjør også en barriere. Systemet kan aktiveres den alternative vei, altså uavhengig av antistoffer, der komplementfaktor C3b bindes til patogenet, og fører til dannelse av membranangrepskomplekset MAC eller initierer fagocytose ved hjelp av makrofager.

Det har vist seg at glykoprotein C som finnes på viurskappen til EHV-1 kan bindes til C3b komponenten, og dermed hindre den alternative aktivering av komplementsystemet. Dette er et eksempel på hvordan viruset unngår vertens immunsystem, og bidrar til patogenitet. Det er rapportert at antistoffer rettet mot glykoprotein C bidrar til å redusere virulens (Paillot et al., 2008).

### **Ervervet immunitet**

Den humorale immunresponsen ved EHV-1 infeksjon er karakterisert med en rask initiell produksjon av immunoglobulin M, etterfulgt av en tregere produksjon av immunoglobulin G. IgM antistoffene har en kort levetid på under tre måneder. IgG antistoffene har en lengre levetid på opptil 12 måneder (Slater, 2014). Innen to uker etter infeksjon vil antistoffer være målbare i sirkulasjonen (Paillot et al., 2008).

Høye antistofftitre korrelerer ikke med grad av beskyttelse. Det er sett reduksjon i virusutskillelse fra luftveiene og dermed redusert smitte mellom hester, men antistoffene har

ingen effekt ved celleassosiert viremi, og kan ikke påvirke varighet av viremien (Paillot et al., 2008). Årsaken til dette er at viruset befinner seg intracellulært under denne fasen, og de virusinfiserte cellene uttrykker ikke virale antigener på cellemembranen. Det samme gjelder også for latent infiserte CD8+ T celler og nevroner.

Infeksjon vil også initiere en lokal humoral immunrespons i nes slimhinnen, dominert av immunoglobulin A produksjon. Antistoffene gir en kortvarig immunitet, men ved påfølgende infeksjoner vil varighet forlenges (Rusli et al., 2014).

I motsetning til sirkulerende antistoffer vil lokal IgA korrelere med beskyttelse. Ved reaktivering vil latent infiserte T-celler translokere til den respiratoriske slimhinnen og frigi infeksjose EHV-1. Virus vil enten nøytraliseres av lokal slimhinneimmunitet eller etablere en ny infeksjon. Det er ikke kjent hvor ofte reaktivering finner sted eller nøyaktig hva som er årsaken, men det er sannsynlig at slimhinneimmunitet vil nøytralisere EHV-1 i mange tilfeller. Først når vertens immunforsvar er redusert eller hesten er utsatt for faktorer som stress, transport og sykdom vil infeksjon være påvisbar med kliniske symptomer (Slater, 2014).

En annen viktig komponent som bidrar til bekjempelse og beskyttelse ved EHV-1 infeksjon er den cellemedierte immunresponsen. Det etableres en TH-1 respons med utvikling av virusspesifikke CD8+ cytotoksiske T lymfocytter. Dendritiske celler og makrofager fungerer som antigenpresenterende celler i denne prosessen, og bidrar til å utdanne CTL til å gjenkjenne EHV-1 epitoper (Slater, 2014). MHC-1 «vevsforlikelighetsgenkomplekset» er et spesielt molekyl som finnes på overflaten av alle nukleerte celler. Molekylet viser frem virale antigener til CTL om den aktuelle cellen er infisert. CTL vil respondere med å drepe den virusinfiserte cellen ved gjenkjennelse av antigen (Abbas et al., 2011).

I denne forbindelse ser vi tydelig hvordan EHV-1 unngår vertens immunforsvar. Med en ukjent mekanisme vil viruset nedregulere MHC-1 på overflaten av infiserte celler, og på denne måte unngå at CTL kan gjenkjenne de virusinfiserte cellene. Dette er en egenskap som finnes hos mange av herpesvirusene (Slater, 2014).

Studier har identifisert et immunmodulerende protein som er involvert i denne nedreguleringen, pUL56 kodet av ORF1 i virusgenomet (Ma et al., 2012)

Virusspesifikke CTL er målbare i sirkulasjonen etter en uke, og kan være målbare opptil et år etter infeksjon. Studier har vist at frekvensen av CTL hos eldre ponnier øker ved eksperimentelle infeksjoner, samtidig som symptomene reduseres. Yngre ponnier som derimot har lavere forekomst av CTL har mer symptomer ved eksperimentell infeksjon. Dette indikerer at eldre ponnier som er eksponert flere ganger vil ha en høyere grad av beskyttelse (Paillot et al., 2008).

Andre studier har påvist en sammenheng mellom CTL forløper-celler og beskyttelse mot re-infeksjon. Gruppen med ponnier som hadde en høy forekomst med CTL forløper-celler hadde få eller fraværende kliniske symptomer etter eksperimentell infeksjon sammenlignet med gruppen ponnier som hadde lav forekomst av forløper-celler (O'Neill et al., 1999).

Faktorer av betydning for etablering av cellulær immunrespons er virusantigener og MHC-1 type. Det er identifisert 18 ulike haplotyper av MHC-1 hos hest ved serotyping. Disse viser frem antigener i ulik grad (Paillot et al., 2008). Det er kartlagt flere EHV-1 antigener som stimulerer utvikling av CTL, blant annet glykoproteinene B, C og D som finnes på viruskappen, og IE proteinet som er det første som uttrykkes ved virusinfeksjon. Kun hester med ELA-A3 1 halotype vil utvikle CTL respons initiert av IE proteinet (Slater, 2014).

De 11 glykoproteinene som dekker viruskappen er essensielle for virulens, vertsspesifisitet og cellulær tropisme. Flere spiller også en viktig rolle for unngåelse av vertens immunforsvar. Både glykoprotein B, D, E, I, K og M er involvert i spredning av infektive virus direkte fra celle til celle via en fusjonsmekanisme. På denne måten kommer ikke virus i kontakt med det ekstracellulære rom (Paillot et al., 2008, Slater, 2014)

## **Diagnostikk**

Undersøkelser av svaber og serumprøver utføres ikke i Norge. Laboklin tilbyr Real-time PCR (polymerase chain reaction) for EHV-1 diagnostikk. Prøver som må sendes er EDTA fullblod og nesessvaber (et fra hvert nesebor) til Tyskland. Fra 1. juni har Laboklin startet å differensiere de nevropatogene EHV-1 variantene D752 og N752. Prøvetaking anbefales for hester som har vært i kontakt med hester som har fått bekreftet diagnosen EHM, hester med nevrologiske symptomer som samsvarer med EHM, og hester som står i karantene for å bekrefte/avkrefte en EHV-1 infeksjon. Et negativt svar kan ikke utelukke en latent infeksjon. (Laboklin, 2019)

Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) i Sverige utfører diagnostikk av prøvemateriale for EHV-1. Ved mistanke om rhinopenumoni sendes nesessvaber til SVA. Prøven undersøkes for EHV-1, EHV-4, arterittvirus (EAV), influensa A2 og rhinittvirus type B med PCR. Ved abort sendes foster inn for diagnostikk, og i tillegg kan blodprøve fra hoppa sendes inn for å undersøke om hoppa har dannet antistoffer mot EHV-1. Agens som undersøkes er EHV-1, EHV-4 og EAV. Ved nevrologiske symptomer og mistanke om EHV-1 sendes det inn EDTA-blod og nesessvaber for PCR-analyse (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2019).

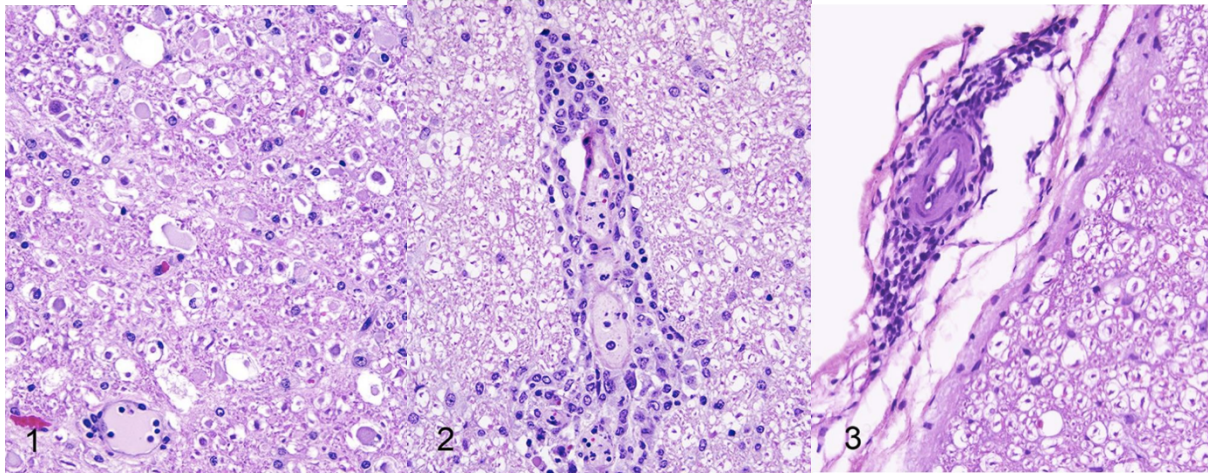
Måling av antistofftiter kan også brukes i diagnostikken, hvor den første blodprøven må tas i akuttfasen og den andre tas 10-14 dager senere. Ulempen er at diagnosen da blir bekreftet sent i sykdomsforløpet.

Analyse av cerebrospinalvæske kan benyttes som et ledd i diagnostikken, særlig om man har en hest med nevrologiske symptomer og mistenker diagnosen EHM. Prøven vil i mange tilfeller være xantokromisk ved sentrifugering, altså ha en gulaktig misfarging, og kan ha økt totalprotein som hovedsakelig skyldes albumin. De makroskopiske fargeforandringene skyldes biprodukter etter nedbrytning av erythrocytter, som bilirubin. Xantokromi er ikke patognomonisk for diagnosen EHM, men kan bidra til å forsterke mistanke og sette en tentativ diagnose inntil prøvesvar foreligger. Om man detekterer antistoffer mot EHM i cerebrospinalvæsken skyldes dette sannsynligvis lekkasje sekundært til infeksjon i endotel eller vaskulitt, fremfor lokal produksjon av antistoffer i sentralnervesystemet (Slater, 2014)

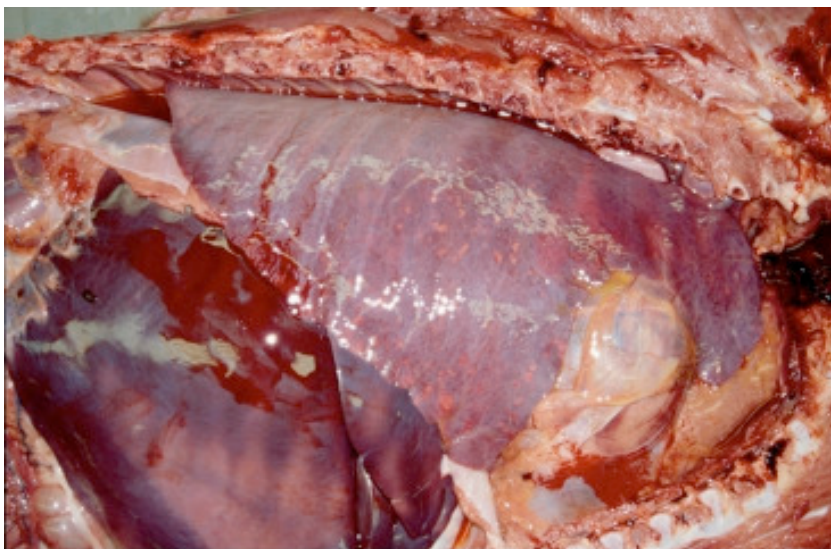
### **Patologiske forandringer**

Holz og medarbeidere (2019) infiserte tre grupper med hester, med tre forskjellige nevropatogene stammer av EHV-1. Totalt 28 hester på et år av begge kjønn ble brukt i studien. Gruppe 1 (n=8) besto av åtte ikke-infiserte hester som kontrollgruppe. I gruppe 2 (n=8) ble hestene infisert med Ab4 vill-type virus, i gruppe 3 (n=9) ble hester infisert med Ab4 N752 mutant virus og i gruppe 4 (n=8) ble hestene infisert med Ab4 gD4 mutant virus. Tre av åtte hester i gruppe 2 utviklet EHM, hvorav to måtte avlives 9 dager etter infeksjon. EHM hester hadde lymfohistiocytær vaskulitt og lymfocytiske infiltrater i lunger, ryggmarg, endometrium og øyne, se Figur 3. EHV-1 antigen ble funnet i øyne og ryggmarg. Chorioiditt (bakre uveitt) ble observert i tre av de seks gjenværende hestene i gruppe 2,

fire av ni i gruppe 3 og i alle hestene i gruppe 4. Alle hannkjønn hadde interstitiell lymfoplasmacyttær og/eller histiocyttær orchitt med EHV-1 antigen. Kun hester som utviklet kliniske symptomer på EHM utviklet vaskulitt i CNS og øyne.



Figur 3 Farget med hematoxylin og eosin. Ryggmarg. (1) Ni dager etter Ab4 villtype infeksjon. Denne hadde kliniske symptomer på EHM. Det er uttalt axonal degenerasjon i tillegg til uttalt dilaterte myelinskaft. (2) Ni dager etter infeksjon med Ab4 villtype. «Cuffs» med lymfocytter og histiocytter rundt blodkar. (3) 72 dager etter infeksjon med Ab4 villtype-. Milde infiltrater av lymfocytter, histiocytter og plasmaceller rundt blodkarene i meningene.

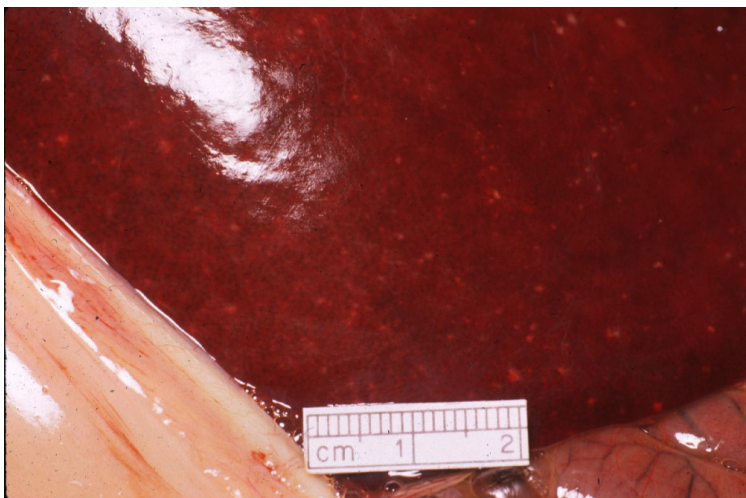


Figur 4 Abortert foster med utspilte lunger med multifokale nekroser og splenomegali. Bilde er hentet fra Fenners Virology.

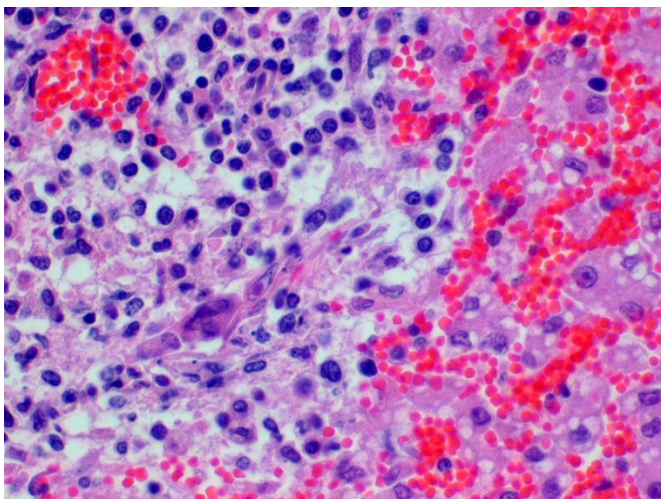
De fleste EHV-1 abortene forekommer sent i drektigheten, og ofte er det ingen patologiske forandringer. Hos fostre som aborteres tidligere i drektigheten sees det forandringer som autolyse mer hyppig (MacLachlan and Dubovi, 2016). Fostrene kan ha utspilte lunger,

splenomegali med tydelige lymfoide follikler og uttalte bleke foci med nekroser (Figur 4).

Karakteristiske makroskopiske forandringer som kan sees er bronkiolitt, interstitiell pneumoni, uttalt nekrose av hvit pulpa i milt og fokal nekrose av lever og binyrer (Figur 5 og 6). I disse lesjonene kan de være tilstedeværelse av intranukleære inklusjonslegemer typisk for herpesvirus. Disse kan også være tilstede hos levende-fødte føll, infisert sent i drektigheten. Når flere hopper aborterer, anbefales det at både foster og fosterhinner sendes inn til patologisk undersøkelse.



*Figur 5 Multifokale levernekroser hos abortert foster. Bilde er hentet fra:*  
[https://noahsarkive.cldavis.org/cgi-bin/show\\_image\\_info\\_detail.cgi?image=F07673](https://noahsarkive.cldavis.org/cgi-bin/show_image_info_detail.cgi?image=F07673)



*Figur 6 Histologi av levernekroser hos abortert foster. Bilde hentet fra*  
[https://noahsarkive.cldavis.org/cgi-bin/show\\_image\\_info\\_detail.cgi?image=F16393](https://noahsarkive.cldavis.org/cgi-bin/show_image_info_detail.cgi?image=F16393)



## **Behandling**

Ved mistanke om EHV-1 infeksjon burde affiserte hester isoleres så godt det lar seg gjøre, selv om smitten har spredt seg når symptomer på EHM først blir oppdaget. Trafikk av hester til og fra stallen burde unngås.

Behandling av friske hester med parapoxvirus ovis har blitt beskrevet av Ziebell og medarbeidere (1997), og skulle forebygge alvorlige kliniske symptomer som følge av EHV-4 og -1 infeksjon hos yngre hester. Walter og medarbeidere (2013) så ingen effekt av forebyggende behandling med parapoxvirus ovis av unge friske hester ved utbrudd i en stall. Det finnes ingen behandling mot EHM, og hester med EHM må derfor behandles symptomatisk. Hester med feber og nedsatt allmentilstand, men ikke symptomer på EHM, kan behandles med flunixin-meglumin (1,1 mg/kg) en gang pr dag i en til tre dager.

Alvorlighetsgraden av nevrologisk påvirkning ved EHM varierer. Noen hester får ingen til milde nevrologiske symptomer som mild ataksi. Andre kan få en mer alvorlig ataksi og UMN(upper motor neuron) symptomer med manglende evne til å åpne uretral sfinkter for autonom urinering. Ved nevrologisk form kan det derfor være hensiktsmessig med kateterisering av blæren. Problemer med urinering sees fra to dager til to uker etter at hesten har blitt ataktisk (Walter et al., 2013). Det kan også vurderes om hester med urininkontinens burde behandles med trimetoprim/sulfadiazin for å forebygge cystitt. Hester med EHM-symptomer kan også behandles med flunixin-meglumin som støttebehandling, Ringer-acetat og eventuelt glukose avhengig av hestens status.

Heparin (25.000 IE to ganger per dag) har blitt brukt til å forebygge EHM ved utbrudd, men det finnes ingen studier som viser at dette har effekt.

Hester med EHM kan ha vanskeligheter med å spise fra bakken, det må derfor tilrettelegges slik at de kan spise fra brysthøyde. Hester med feber som eneste kliniske symptom har god prognose. Fertiliteten hos aborterende hopper ser ikke ut til å påvirkes (Walter et al., 2013).

## **Forebygging**

Det er urealistisk mål å eliminere EHV-1 fra hestepopulasjonen med tanke på virusets utbredelse og egenskaper. Vaksinerings i kombinasjon med management er derfor den viktigste strategien for å forebygge og kontrollere infeksjon (Dunowska, 2014).

## **Vaksinering**

De første vaksinene ble testet ut allerede på 1940-tallet. De bestod av inaktiverede virus, men gav flere bivirkninger. Den første kommersielle vaksinen ble så produsert i 1961. Dette var en intranasal vaksine bestående av levende virus. Denne gav beskyttelse mot infeksjon i respirasjonstraktus i tre måneder, men det var mistanke om at vaksinen førte til abort hos noen av de drektige hoppene som ble vaksinert (Kydd et al., 2006). Deretter ble det utviklet en kommersiell inaktivert vaksine «Pneumabort-K» basert på en 3-årig studie i Kentucky (Kydd et al., 2006). I 1982 ble det påvist at denne vaksinen reduserte forekomsten av abort. 0,18% av vaksinerte hoper aborterte sammenlignet med 0,69% av hoper som ikke var vaksinerte. Det er likevel sannsynlig at hygienetiltak som ble igangsatt også hadde en innvirkning på resultatet (Slater, 2014). Senere kom en kombinert vaksine på markedet, som inneholdt stammer av både EHV-1 og EHV-4. Denne vaksinen reduserte virusutskillelse fra nasofarynx og reduserte risikoen for abort, men hadde mindre effekt på kliniske symptomer fra respirasjonssystemet og ingen effekt på viremi (Slater et al., 2006). Genetisk og antigenetisk har EHV-1 og EHV-4 en betydelig kryssreaksjon, og tidligere førte dette til unøyaktig diagnostikk ved serologiske antistofftester (Allen and Bryans, 1986).

I dag finnes det ti inaktiverede vaksiner, og to levende attenuerte vaksiner tilgjengelig på det kommersielle markedet. To inaktiverede og en levende vaksine er tilgjengelig i Europa. Ingen av disse vaksinene gir tilstrekkelig beskyttelse mot infeksjon. Dette skyldes de ulike

aspektene rundt immunologi og patogenese som gjør det utfordrende å lage vaksiner som gir tilstrekkelig immunitet. En effektiv vaksine skal stimulere immunsystemet til å etablere en systemisk humoral immunrespons og lokal slimhinnerespons med dannelse av virusnøytraliserende antistoffer, samt etablering av en cellulær immunrespons med dannelse av både CTL forløper-celler og hukommelses B-celler (Slater, 2014). Ved fullstendig immunitet vil hesten være beskyttet mot utvikling av respiratorisk sykdom og spredning av virus fra respirasjonstraktus, samt hindre reaktivering av virus og celleassosiert viremi, som i neste omgang kan gi nevrologisk sykdom eller abort. Ulike komponenter i immunsystemet må stimuleres for å oppnå dette (Paillot et al., 2008) .

Generelt vil de kommersielle vaksinene som er tilgjengelig i dag indusere høye titer av virusnøytraliserende antistoffer, men stimulerer cellulær immunrespons i liten grad.

Vaksinene har derfor effekt på smittespredning fra nasofarynx og respiratorisk sykdom, men ingen effekt på viremi eller etablering av latens.

Det finnes ingen tilgjengelig data som omtaler beskyttelse mot den nevrologiske formen, og lav prevalens av nevrologisk sykdom gjør det vanskelig å gjennomføre studier *in vivo*.

Det finnes heller ingen data som omtaler bruk av vaksiner ved utbrudd. Det er likevel en mistanke om at hester som vaksineres ofte kan ha økt risiko for å utvikle nevrologisk sykdom, og at det dermed er kontraindisert å vaksinere ved utbrudd (Slater, 2014).

Effekten på abort er omdiskutert, noen studier viser redusert forekomst, men effekten i felt er fortsatt uklar da de fleste studiene er basert på eksperimentelle infeksjoner, og det er ingen standardiserte protokoller i forbindelse med slike studier. Likevel oppgis redusert risiko for abort som indikasjon i flere av vaksinene (Slater et al., 2006).

Faktorer som kan ha betydning ved vaksinering er virusstamme, latens og immunstatus. Det er rapportert at vaksiner gir høyere antistoff-titer hos eldre hester sammenlignet med yngre

naive hester og føll. Dette indikerer at tidligere eksponering kan påvirke resultatet (Slater, 2014).

Viktige antigener som inkluderes i vaksinene er glykoproteiner. Både glykoprotein B, C og D kan gjenkjennes av verten og etablere en humoral immunrespons (Slater, 2014).

Andre antigener som inkluderes er blant annet IE proteinet. Dette er det første virus-produktet som uttrykkes i en infisert celle, og proteinet inneholder et epitop som kan gjenkjennes av CTL. Ved eksperimentelle studier der IE er inkludert er det påvist redusert omfang av kliniske symptomer, smittespredning og viremi. Det er likevel en begrensning da kun hester med en spesifikk MHC-1 type kan etablere denne immunresponsen. Identifisering av antigener som kan etablere cellemediert immunrespons er essensielt for å kunne utvikle gode vaksiner. Dette arbeidet gjenstår fortsatt.

Manglene ved dagens vaksiner gjør at det fokuseres på å utvikle vaksiner som kan stimulere både humoral immunrespons og cellemediert immunrespons. En immunrespons som ligner responsen som oppstår ved infeksjon *in vivo*. Det forskes blant annet mer på bruk av levende attenuerte virus, DNA vaksiner, bruk av poxvirus-vektor som koder for glykoproteiner og passende adjuvanter. Det er fortsatt en utfordring å lage vaksiner som genererer en sterk CTL respons (Paillot et al., 2008).

På grunn av de ulike begrensningene er ikke dagens vaksiner markedsført for å gi fullstendig beskyttelse mot infeksjon og latens. De skal derimot brukes i kombinasjon med management og for å redusere alvorlighetsgrad ved klinisk sykdom, og for å redusere smittespredning blant hester (Slater, 2014). Generelle vaksineringsprotokoller anbefaler vaksiner av hopper ved femte, syvende og niende måned i drektigheten for å beskytte mot abort. For generell immunisering er det anbefalt å vaksinere føll ved tre til fem måneders alder, deretter ny dose

etter en måned, og deretter ny dose hver tredje til sjette måned for å opprettholde immunitet (Paillot et al., 2008).

I Frankrike er det nå et krav om obligatorisk vaksinerings mot EHV-1 for å kunne stille i travløp og galoppløp i landet. Organisasjonen *France Galop* vedtok de nye reglene i januar 2018, og påbudet gjelder både ved trening og galoppløp. Det franske travforbundet *Le Trot* kom med lignende bestemmelser i november 2018, og anbefaler i tillegg vaksinerings mot EHV-4, men påbudet gjelder kun for EHV-1. Årsaken til de nye bestemmelsene er å redusere eksponering av virus blant løpshestene. Unge naive hester er ofte mer utsatt for infeksjon. I tillegg vil konkurranse, transport og stress kunne gi ytterligere immunsuppresjon.

I Norge vaksineres det i liten grad rutinemessig, og det er først og fremst risikoen for abort som har vært den største bekymringen. Dessuten er sykdom i respirasjonssystemet forårsaket av EHV-1 underdiagnostisert, og kan enkelt forveksles med andre virale og bakterielle infeksjoner om man kun baserer seg på kliniske funn.

Det vil likevel kunne være økt behov for vaksinerings i fremtiden med tanke på økt forekomst av den nevrologiske formen i Europa og USA de siste 10 årene, ikke minst i Sverige siste året, og Norge i februar 2019. Selv om vaksinerings ikke beskytter mot den nevrologiske formen, kan dette likevel bidra til å hindre smittespredning (Slater, 2014).

Det finnes ingen markedsførte vaksiner mot herpesvirusinfeksjon til hest i Norge, men et preparat med markedsføringstillatelse i England kan tas inn på godkjenningfritak.

Equip EHV 1,4 Vet, produsert av Zoetis. Vaksinen inneholder inaktivert stamme av EHV-1 og EHV-4. Indikasjonen er å redusere smittespredning og respiratorisk sykdom forårsaket av EHV-1 og EHV4, samt redusere forekomst av abort forårsaket av EHV-1. Vaksinen gir immunitet i seks måneder ifølge vaksineprodusenten.

## **Management**

EHV-1 kategoriseres som en C sykdom i Norge. Det finnes derfor ingen nasjonal bekjempelsesplan, og dyreeier og dyreholder har hovedansvaret for håndtering og kontroll ved infeksjon eller mistanke om infeksjon. Ifølge norsk lovgivning skal veterinærer som påviser sykdom melde Mattilsynet skriftlig senest syv dager etter påvisning. Om prøver sendes til analyse i laboratorier utenfor Norge skal også Mattilsynet ha skriftlig melding. I utgangspunktet ilegges det ingen offentlige restriksjoner ved påvisning eller mistanke om sykdom forårsaket av EHV-1, men Mattilsynet har hjemmel til å ilegge restriksjoner på dyrehold ved behov.

Internasjonale kontrollprogrammer baseres på tre strategier. Den første strategien går ut på å redusere eksponering av virus for hester. Siden EHV-1 har begrenset persistens i miljøet er redusert smittespredning den mest effektive metoden å forebygge sykdom på. Den andre strategien er å optimalisere immunstatus, og den siste er å redusere risikoen for reaktivering av latent virus. Flere tiltak og rutiner kan etableres for å oppnå disse målene (Love and Mair, 2013).

For å hindre ny introduksjon av smitte inn i et hestehold er det ideelt at nye hester isoleres i to til tre uker, der man følger med på temperaturstigning og symptomer fra luftveiene.

Dette gjelder også for hester som har vært på reise, stevner, utstilling eller har vært i kontakt med hester med sykdom eller med mistanke om sykdom. Det er likevel utfordrende å hindre all introduksjon av smitte da mange hester er latent infiserte, og diagnostikk av disse er vanskelig (Slater, 2014).

På stallen er det gunstig å gruppere hester i ulike aldersgrupper for å redusere smitterisiko da unge hester ofte er mer utsatt for infeksjon enn eldre hester. Om det er en drektig hoppe på stallen bør denne ikke stå med unghester eller konkurransehester, og burde holdes unna hester

som transporteres mye til stevner og treninger. På stutier bør hopper som er i samme drektighetslengde grupperes sammen (Love and Mair, 2013).

Om hester på stallen får symptomer fra luftveiene eller nevrologiske symptomer bør disse isoleres inntil man har avklart situasjonen eller har fått en diagnose. Om det viser seg at hesten har EHV-1 bør den isoleres i minst 3 uker etter siste kliniske symptom.

Stallen burde også isoleres i tre uker om den ikke har et tilfredsstillende isolat.

Nevrologiske kasus burde isoleres minst 14 dager, men 28 dager er anbefalt da disse kan ha langvarig viremi og spre smitte. Ideelt burde disse hestene testes med svaber fra nese og svelg for å sjekke om de er smittsomme før de kan forlate stallen (Slater, 2014).

Det er angitt at femti meter er en trygg sikkerhetsavstand til en smittet stall (Walter et al., 2013).

Drektige hopper bør stelles godt og skjermes for stress, og skal ikke transporteres siste måneden i drektigheten. Dette kan bidra til å hindre reaktivering av latent infeksjon. Særlig hopper i siste trimester burde isoleres fra andre hester da det er størst risiko for å abortere i denne perioden. Ved abort som skyldes EHV-1 bør hoppa isoleres i minst en måned, og infektivt materiale som fostervann, foster og etterbyrd må fjernes på en sikker måte. Strø kan graves ned eller brennes, og føllingsboksen bør desinfiseres med virkon. Om hoppa skal bedekkes på ny burde ikke dette gjøres før andre brunst (Love and Mair, 2013).

Det er svært viktig å etablere gode smitteforebyggende rutiner og ha god hygiene på stallen.

Dette krever kommunikasjon og opplæring av ansatte og hesteeiere.

Håndvask og desinfeksjon er ideelt etter kontakt med syke hester, eller om det er kjent smitte på stallen eller i området. Personer som håndterer syke hester bør ikke være i kontakt med andre hester på stallen. Både hender, klær og sko skal vaskes etter man har besøkt en stall

med smitte. Kontaminert utstyr, kjøretøy og miljø burde også desinfiseres da virus kan persistere i miljøet i korte perioder.

Stallen kan deles inn i soner med høy og lav risiko for smitte, og bevegelse i stallen skal da være gjennomtenkt og hensiktsmessig i forhold til soneinndelingen (Slater, 2014).

Sveriges Veterinærforbund og Sveriges Veterinærmedisinske Selskap har i samarbeid utviklet retningslinjer for infeksjonskontroll ved hestesykdommer. Det anbefales å isolere syke hester, destruere abortert materiale og ha fokus på basal hygiene. For sanering gjelder mekanisk rengjøring, bruk av desinfeksjonsmidler og sterilisering av redskaper.

Det er i tillegg hensiktsmessig å redusere unødig stress, belastning, transport, trening og konkurranser i situasjoner der det er kjent smitte, samt på daglig basis. Dette kan bidra til å optimalisere immunforsvar og hindre reaktivering av latent infeksjon (Dunowska, 2014).

## **Diskusjon**

Flere studier tyder på stress som årsak til reaktivering av EHV-1 forekommer sjeldent, blant annet ved transport og kritisk sykdom (Carr et al., 2011, Muscat et al., 2018). I studier hvor viruset har blitt forsøkt reaktivert med glukokortikoider, ble det brukt doser som er dobbelt og opptil over tredobbelt av anbefalt dosering for å få en reaktivering av virus (Gibson et al., 1992, Edington et al., 1985).

Hesteavl i Norge foregår i mindre skala enn i mange andre land i verden, og kan være årsak til at det ikke er beskrevet større utbrudd av aborter som man har sett i andre land. Enkelttilfeller av aborter blir ofte ikke satt i sammenheng med infeksjose årsaker, og aborterte foster burde sendes inn for diagnostikk, for dermed å få en bedre oversikt over utbredelsen i Norge.



Måling av antistofftiter har blitt brukt som en del av diagnostikken hos hester som viser kliniske symptomer på EHM, men siden man må vente på å se en økning av antistoffer over et par dager er PCR-påvisningen en mer effektiv metode for å diagnostisere sykdommen.

I Norge har det vært sporadiske tilfeller med utbrudd hvor hester har utviklet EHM.

Sommeren 2000 var det flere staller i Østlandsområdet som var affisert (Svendsen, 2007) og februar 2019 kom et nytt utbrudd i forbindelse med Norwegian horse festival i Lillestrøm.

Siden EHV-1 er en C-sykdom ble det ikke innført umiddelbare restriksjoner fra veterinærmyndighetene, men hestemiljøet tok selv tak i det og innførte restriksjoner på større staller og avlyste arrangementer. Mattilsynet besluttet i mars 2019 å pålegge restriksjoner ved mistanke om eller bekreftede tilfeller av herpesvirusinfeksjoner (Nordstoga, 2019).

Selv om EHV-1 kan føre til alvorlige sykdommer, er det likevel fornuftig å klassifisere virusinfeksjonen som en C-sykdom, da det er utfordringer når det gjelder diagnostikk, og de tidlige symptomene har mange likhetstrekk med andre normalt forekommende sykdommer. Det ville vært vanskelig å etablere et system med restriksjoner og retningslinjer om viruset hadde vært klassifisert som en A eller B sykdom, uten at det hadde skapt for store begrensninger for hestesporten.

Ved en pågående viremi som følge av eller mistanke om EHV-1 infeksjon, er den affiserte hesten smittsom i en kort tid, og det er derfor hensiktsmessig å isolere den aktuelle hesten fra andre hester på stallen. Selve stallen burde også innføre restriksjoner inntil 3 uker etter at hesten sluttet vise symptomer på EHM eller rhinopneumoni (Lunn et al., 2009), hvor man ikke transporterer hesten til og fra stallen. Under denne tiden burde man også måle hestenes temperatur minst en gang om dagen, men helst morgen og kveld siden infiserte hester kan ha temperatursvingninger tidlig i infeksjonsfasen (Slater, 2014). Andre hester som utvikler symptomer på rhinopneumoni eller EHM burde også isoleres så godt det lar seg gjøre.

Dersom hestenæringa i Norge raskt innfører restriksjoner ved mistanke eller bekreftet utbrudd, kan man få god kontroll over situasjonen i løpet av tre uker og hindre videre smittespredning. Selv om man får kontroll på utbruddet skal man allikevel ha i bakhodet at andre hester kan ha blitt latent infiserte og utvikle sykdom ved et senere tidspunkt.

Hester som har størst risiko for å bli smittet og for å reaktivere latent infeksjon er hester som opplever mye stress eller står oppstallet med slike hester, det vil si konkurransehester og løpshester, samt unge hester som er lite eksponert for virus. Det er derfor hensiktsmessig å følge godt med på hester som reiser mye og deltar på konkurranser, både i utland og innland. Særlig på internasjonale stevner og løp kan man forvente et høyt smittepress, og vaksinerings i denne forbindelse kan bidra som et forebyggende tiltak i forkant av konkurranse, men det er likevel ingen garanti for å unngå infeksjon. Dette ser vi eksempler på i Frankrike, der det er innført obligatorisk vaksinerings for å begrense smittepress ved deltagelse i galopp- og travløp. Det er ikke usannsynlig at man utsetter hesten for en reell risiko ved å delta på slike stevner.

Det finnes flere kommersielle vaksiner mot EHV-1, men disse etablerer først og fremst en humoral immunrespons som gir mangelfull beskyttelse. Det gjenstår derfor fortsatt mye arbeid når det kommer til utvikling av vaksiner som etablerer en tilstrekkelig cellemediert immunrespons, og identifisering av virale antigener som kan benyttes for å initiere disse mekanismene. Det er ikke utenkelig at slike vaksiner kan ha potensiale til å beskytte mot viremi, og kan dermed også redusere forekomst av nevrologiske kasus.

## **Konklusjon**

EHV-1 er mest kjent for å gi utbrudd med rhinopneumoni og aborter, men det har også vært økte tilfeller av EHM i senere tid. Utfordringen med EHV-1 er at det ikke finnes vaksiner som gir fullgod beskyttelse, ingen vaksiner beskytter mot EHM, og det finnes ingen kurativ behandling. I tillegg ligger herpesviruset latent, så hesten vil aldri kunne eliminere viruset. EHV-1 har stor betydning for dyrevelferd hos hesten da viruset har potensiale for både morbiditet og mortalitet i forbindelse med klinisk sykdom, og fører i tillegg til store økonomiske tap (Lunn et al., 2009). Det er forventet at vi kan få flere tilfeller av EHM i Norge. Da er det svært viktig at hesteeiere, veterinærer og myndigheter har kunnskap og kompetanse til å håndtere utbrudd på best mulig måte for å verne om hestepopulasjonen her i landet.

## **Takk til bidragsyttere**

Takk til Carl Fredrik Ihler som meldte seg som veileder for en siste fordypningsoppgave. Han har bidratt med gode og raske tilbakemeldinger, og har sørget for at vi kom i mål ved enden av vår studie.

## **Summary**

*Title:* Equine Herpesvirus-1

*Authors:* Tine Røch Lien, Sigridur Marta Magnúsdóttir

*Supervisor:* Carl Fredrik Ihler, institutt for sports- og familiedyrmedisin

Equine herpesvirus-1 (EHV-1) is ubiquitous in the equine population globally, and has a major impact on equine welfare, economics and the horse industry due to the various clinical manifestations.

In this literature study, the intention has been to collect information regarding the virus's properties, outbreak management and vaccination. We have used published literature and scientific studies for this assignment. We have also reviewed key topics such as virology, immunology, pathology, and clinical manifestations.

EHV-1 is particularly difficult to handle because there is no curative treatment, and the infection reservoir is mainly made up of latently infected horses. The virus can be reactivated at a later occasion, and then the horse will be able to secrete infective virus particles.

There are several different strains of EHV-1 with varying virulence, pathogenesis and clinical manifestations. Some strains stand out as neuropathogenic and have the potential to develop equine herpes myeloencephalopathy (EHM).

EHV-1 has developed effective methods for survival and spread through the equine population, as well as mechanisms to avoid the host's immune system.

The special properties in combination with the complex immunology have made it difficult to develop effective vaccines that provide adequate protection against the various manifestations. Further mapping of the immune responses that occurs *in vivo*, as well as identification of viral antigens that can be used as epitopes, is essential for developing

effective vaccines. In particular, neurological disease as well as viremia has not yet been possible to protect with immune prophylaxis.

In countries where large stud farms are normal, outbreaks with EHV-1 have led to so-called "abortion storms", where a large proportion of the mares abort. In these cases, the mares have often been vaccinated against EHV-1 according to the manufacturer's recommendations.

Equestrian sports are popular in Norway, and many riders travel abroad to participate in major international events and races. Long transportation, new stables, high contamination pressure and the competition itself is stressful, and have the potential to reactivate virus in latently infected horses. This is a risk both horse owners and the community have to deal with.

With the right knowledge, it's possible to limit infection, for instance by isolating affected horses, and by establishing restrictions on stables and regions.

## Referanseliste

- ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H. & PILLAI, S. 2011. *Basic Immunology: Functions And Disorders Of The Immune System*, Philadelphia, Saunders.
- ALLEN, G. P. 2006. Antemortem detection of latent infection with neuropathogenic strains of equine herpesvirus-1 in horses. *Am J Vet Res*, 67, 1401-1405.
- ALLEN, G. P. & BREATHNACH, C. C. 2006. Quantification by real-time PCR of the magnitude and duration of leucocyte-associated viraemia in horses infected with neuropathogenic vs. non-neuropathogenic strains of EHV-1. *Equine Vet J*, 38, 252-257.
- ALLEN, G. P. & BRYANS, J. T. 1986. Molecular epizootiology pathogenesis and prophylaxis of equine herpesvirus-1 infections. *Prog Vet Microbiol Immunol*, 2, 78-144.
- BRYANT, N. A., WILKIE, G. S., RUSSELL, C. A., COMPSTON, L., GRAFHAM, D., CLISSOLD, L., MCLAY, K., MEDCALF, L., NEWTON, R., DAVISON, A. J. & ELTON, D. M. 2018. Genetic diversity of equine herpesvirus 1 isolated from neurological, abortigenic and respiratory disease outbreaks. *Transbound Emerg Dis*, 65, 817-832.
- CARR, E., SCHOTT, H. & PUSTERLA, N. 2011. Absence of equid herpesvirus-1 reactivation and viremia in hospitalized critically ill horses. *J Vet Intern Med*, 25, 1190-3.
- CSELLNER, H., WALKER, C., WELLINGTON, J. E., MCLURE, L. E., LOVE, D. N. & WHALLEY, J. M. 2000. EHV-1 glycoprotein D (EHV-1 gD) is required for virus entry and cell-cell fusion, and an EHV-1 gD deletion mutant induces a protective immune response in mice. *Arch Virol*, 145, 2371-2385.
- DAMIANI, A. M., DE VRIES, M., REIMERS, G., WINKLER, S. & OSTERRIEDER, N. 2014. A severe equine herpesvirus type 1 (EHV-1) abortion outbreak caused by a neuropathogenic strain at a breeding farm in northern Germany. *Vet Microbiol*, 172, 555-62.
- DOLL, E. R., MC, C. W., BRYANS, J. T. & CROWE, M. E. 1959. Effect of physical and chemical environment on the viability of equine rhinopneumonitis virus propagated in hamsters. *Cornell Vet*, 49, 75-81.

- DUNOWSKA, M. 2014. A review of equid herpesvirus 1 for the veterinary practitioner. Part A: clinical presentation, diagnosis and treatment. *N Z Vet J*, 62, 171-8.
- DUNOWSKA, M., GOPAKUMAR, G., PERROTT, M. R., KENDALL, A. T., WAROPASTRAKUL, S., HARTLEY, C. A. & CARSLAKE, H. B. 2015. Virological and serological investigation of Equid herpesvirus 1 infection in New Zealand. *Vet Microbiol*, 176, 219-228.
- EDINGTON, N., BRIDGES, C. G. & HUCKLE, A. 1985. Experimental Reactivation of Equid Herpesvirus-1 (Ehv-1) Following the Administration of Corticosteroids. *Equine Vet J*, 17, 369-372.
- EDINGTON, N., BRIDGES, C. G. & PATEL, J. R. 1986. Endothelial cell infection and thrombosis in paralysis caused by equid herpesvirus-1: equine stroke. *Arch Virol*, 90, 111-24.
- FELLESKATALOGEN. 2018. *Dexadreson vet. MSD Animal Health* [Online]. Available: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/dexadreson-vet-msd-animal-health-577763> [Accessed 05.10 2018].
- FELLESKATALOGEN. 2019. *Equisolon Le Vet* [Online]. Available: <https://www.felleskatalogen.no/medisin-vet/equisolon-le-vet-590189> [Accessed 06.02 2019].
- FIRQUET, S., BEAUJARD, S., LOBERT, P. E., SANE, F., CALOONE, D., IZARD, D. & HOBER, D. 2015. Survival of Enveloped and Non-Enveloped Viruses on Inanimate Surfaces. *Microbes Environ*, 30, 140-4.
- GIBSON, J. S., SLATER, J. D., AWAN, A. R. & FIELD, H. J. 1992. Pathogenesis of equine herpesvirus-1 in specific pathogen-free foals: primary and secondary infections and reactivation. *Arch Virol*, 123, 351-66.
- GRANDVAUX, N., TENOEVER, B. R., SERVANT, M. J. & HISCOTT, J. 2002. The interferon antiviral response: from viral invasion to evasion. *Curr Opin Infect Dis*, 15, 259-67.
- GRYSPEERDT, A. C., VANDEKERCKHOVE, A. P., GARRE, B., BARBE, F., VAN DE WALLE, G. R. & NAUWYNCK, H. J. 2010. Differences in replication kinetics and cell tropism between neurovirulent and non-neurovirulent EHV1 strains during the acute phase of infection in horses. *Vet Microbiol*, 142, 242-253.

- HEBIA-FELLAH, I., LEAUTE, A., FIENI, F., ZIENTARA, S., IMBERT-MARCILLE, B. M., BESSE, B., FORTIER, G., PRONOST, S., MISZCZAK, F., FERRY, B., THORIN, C., PELLERIN, J. L. & BRUYAS, J. F. 2009. Evaluation of the presence of equine viral herpesvirus 1 (EHV-1) and equine viral herpesvirus 4 (EHV-4) DNA in stallion semen using polymerase chain reaction (PCR). *Theriogenology*, 71, 1381-9.
- 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 Vet Intern Med*, 21, 157-165.
- HOLZ, C. L., SLEDGE, D. G., KIUPEL, M., NELLI, R. K., GOEHRING, L. S. & SOBOLL HUSSEY, G. 2019. Histopathologic Findings Following Experimental Equine Herpesvirus 1 Infection of Horses. *Front Vet Sci*, 6.
- KYDD, J. H., SLATER, J., OSTERRIEDER, N., LUNN, D. P., ANTCZAK, D. F., AZAB, W., BALASURIYA, U., BARNETT, C., BROSNAHAN, M., COOK, C., DAMIANI, A., ELTON, D., FRAMPTON, A., GILKERSON, J., GOEHRING, L., HOROHOV, D., MAXWELL, L., MINKE, J., MORLEY, P., NAUWYNCK, H., NEWTON, R., PERKINS, G., PUSTERLA, N., SOBOLL-HUSSEY, G., TRAUB-DARGATZ, J., TOWNSEND, H., VAN DE WALLE, G. R. & WAGNER, B. 2012. Third International Havemeyer Workshop on Equine Herpesvirus type 1. *Equine Vet J*, 44, 513-7.
- KYDD, J. H., SMITH, K. C., HANNANT, D., LIVESAY, G. J. & MUMFORD, J. A. 1994. Distribution of equid herpesvirus-1 (EHV-1) in the respiratory tract of ponies: implications for vaccination strategies. *Equine Vet J*, 26, 466-9.
- 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*, 111, 15-30.
- LABOKLIN. 2019. *Differentiation of EHV-1-variants* [Online].  
<https://laboklin.com/en/news/details/article/differentiation-of-ehv-1-variants/>.  
Available: <https://laboklin.com/en/news/details/article/differentiation-of-ehv-1-variants/> [Accessed 20.09 2019].



- LOVE, S. & MAIR, T. S. 2013. Infectious diseases and parasitology. *In: MAIR, T., LOVE, S., SCHUMACHER, J., SMITH, R. & FRAZER, G. (eds.) Equine Medicine, Surgery and Reproduction.* Elsevier Health Sciences.
- LUNN, D. P., DAVIS-POYNTER, N., FLAMINIO, M. J. B. F., HOROHOV, D. W., OSTERRIEDER, K., PUSTERLA, N. & TOWNSEND, H. G. G. 2009. Equine Herpesvirus-1 Consensus Statement. *J Vet Intern Med*, 23, 450-461.
- MA, G., FEINEIS, S., OSTERRIEDER, N. & VAN DE WALLE, G. R. 2012. Identification and characterization of equine herpesvirus type 1 pUL56 and its role in virus-induced downregulation of major histocompatibility complex class I. *J Virol*, 86, 3554-63.
- MACLACHLAN, N. J. & DUBOVI, E. J. 2016. *Fenner's Veterinary Virology*, Elsevier.
- MATSUMARA, T., SUGIGURA, T., IMAGAWA, H., FUKUNAGA, Y. & KAMADA, M. 1992. Epizootiological aspects of type 1 and type 4 equine herpesvirus infections among horse populations. *J Vet Med Sci*, 54, 207-211.
- MORI, E., BORGES, A. S., DELFIOL, D. J., OLIVEIRA FILHO, J. P., GONCALVES, R. C., CAGNINI, D. Q., LARA, M. C., CUNHA, E. M., VILLALOBOS, E. M., NASSAR, A. F., CASTRO, A. M., BRANDAO, P. E. & RICHTZENHAIN, L. J. 2011. First detection of the equine herpesvirus 1 neuropathogenic variant in Brazil. *Rev Sci Tech*, 30, 949-54.
- MUSCAT, K. E., PADALINO, B., HARTLEY, C. A., FICORILLI, N., CELI, P., KNIGHT, P., RAIDAL, S., GILKERSON, J. R. & MUSCATELLO, G. 2018. Equine Transport and Changes in Equid Herpesvirus' Status. *Front Vet Sci*, 5, 224.
- NEGUSSIE, H., GIZAW, D., TESSEMA, T. S. & NAUWYNCK, H. J. 2017. Equine Herpesvirus-1 Myeloencephalopathy, an Emerging Threat of Working Equids in Ethiopia. *Transbound Emerg Dis*, 64, 389-397.
- NORDSTOGA, A. B. 2019. *Isolasjon og godt stell er viktigste tiltak mot herpesvirusinfeksjon hos hest* [Online]. vetinst.no: Veterinærinstituttet. Available: <https://www.vetinst.no/nyheter/isolasjon-og-godt-stell-er-viktigste-tiltak-mot-herpesvirusinfeksjon-hos-hest> [Accessed 11.11. 2019].
- NUGENT, J., BIRCH-MACHIN, I., SMITH, K. C., MUMFORD, J. A., SWANN, Z., NEWTON, J. R., BOWDEN, R. J., ALLEN, G. P. & DAVIS-POYNTER, N. 2006. Analysis of equid herpesvirus 1 strain variation reveals a point mutation

- of the DNA polymerase strongly associated with neuropathogenic versus nonneuropathogenic disease outbreaks. *J Virol*, 80, 4047-60.
- O'NEILL, T., KYDD, J., ALLEN, G. P., WATTRANG, E., MUMFORD, J. & HANNANT, D. 1999. Determination of equid herpesvirus 1-specific, CD8+, cytotoxic T lymphocyte precursor frequencies in ponies. *Vet Immunol Immunopathol*, 70, 43-54.
- PAILLOT, R., CASE, R., ROSS, J., NEWTON, R. & NUGENT, J. 2008. Equine Herpes Virus-1: Virus, Immunity and Vaccines. *TOVSJ*, 2, 68-91.
- PELLETT, P. E. & ROIZMAN, B. 2013. Herpesviridae. In: KNIPE, D. M. & HOWLEY, P. M. (eds.) *Flelds Virology 6th edition*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- POELAERT, K. C. K., CLEEMPUT, J. V., LAVAL, K., FAVOREEL, H. W., HUSSEY, G. S., MAES, R. K. & NAUWYNCK, H. J. 2018. Abortigenic but Not Neurotropic Equine Herpes Virus 1 Modulates the Interferon Antiviral Defense. *Front. Cell. Infect. Microbiol*, 8.
- PUSTERLA, N., MAPES, S. & WILSON, W. D. 2010. Prevalence of equine herpesvirus type 1 in trigeminal ganglia and submandibular lymph nodes of equids examined postmortem. *Vet Rec*, 167, 376-8.
- RUSLI, N. D., MAT, K. B. & HARUN, H. C. 2014. A Review: Interactions of Equine Herpesvirus-1 with Immune System and Equine Lymphocyte. *J vet med*, 4, 294-307.
- SARKAR, S., BALASURIYA, U. B., HOROHOV, D. W. & CHAMBERS, T. M. 2015. Equine herpesvirus-1 suppresses type-I interferon induction in equine endothelial cells. *Vet Immunol Immunopathol*, 167, 122-9.
- SAXEGAARD, F. 1966. Isolation and Identification of Equine Rhinopneumonitis Virus (Equine ABortion Virus) from cases of abortion and Paralysis. *Nord Vet Med*, 18, 504-512.
- SCHMIDT, P., MEYER, H., HUBERT, P., HAFNER, A., ANDIEL, E., GRABNER, A. & DAHME, E. 1994. In-Situ Hybridization for Demonstration of Equine Herpesvirus Type-1 DNA in Paraffin Wax-Embedded Tissues and Its Use in Horses with Disseminated Necrotizing Myeloencephalitis. *J Compa Pat*, 110, 215-225.

- SCHULMAN, M. L. *The impact of herpesviruses on reproductive performance in horses: Utrecht University; 2013*
- SLATER, J. 2014. Equine Herpesviruses. *In: SELLON, D. C. & LONG, M. T. (eds.) Equine Infectious Diseases*. Missouri: Elsevier.
- SLATER, J. D., BORCHERS, K., THACKRAY, A. M. & FIELD, H. J. 2007. The trigeminal ganglion is a location for equine herpesvirus 1 latency and reactivation in the horse. *J Gen Virol* 75, 2007-2016.
- SLATER, J. D., LUNN, D. P., HOROHOV, D. W., ANTCZAK, D. F., BABIUK, L., BREATHNACH, C., CHANG, Y. W., DAVIS-POYNTER, N., EDINGTON, N., ELLIS, S., FOOTE, C., GOEHRING, L., KOHN, C. W., KYDD, J., MATSUMURA, T., MINKE, J., MORLEY, P., MUMFORD, J., NEUBAUER, T., O'CALLAGHAN, D., OSTERRIEDER, K., REED, S., SMITH, K., TOWNSEND, H., VAN DER MEULEN, K., WHALLEY, M. & WILSON, W. D. 2006. Report of the equine herpesvirus-1 Havermeier Workshop, San Gimignano, Tuscany, June 2004. *Vet Immunol Immunopathol*, 111, 3-13.
- SMITH, D. J., IQBAL, J., PUREWAL, A., HAMBLIN, A. S. & EDINGTON, N. 1998. In vitro reactivation of latent equid herpesvirus-1 from CD5 /CD8 leukocytes indirectly by IL-2 or chorionic gonadotrophin. *J Gen Virol*, 79, 2997-3004.
- SMITH, K. C., MUMFORD, J. A. & LAKHANI, K. 1996. A comparison of equid herpesvirus-1 (EHV-1) vascular lesions in the early versus late pregnant equine uterus. *J Comp Pathol*, 114, 231-47.
- SPELLBERG, B. & EDWARDS, J. E., JR. 2001. Type 1/Type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis*, 32, 76-102.
- Statens veterinärmedicinska anstalt 2019. Virusabort hos häst.  
<https://www.sva.se/djurhalsa>: Statens Veterinärmedicinska anstalt. Available: <https://www.sva.se/djurhalsa/hast/infektionssjukdomar-hast/virusabort-ehv-1-hast> [Accessed 14.10. 2019].
- SVENDSEN, B. S. 2007. Myeloencefalitt hos hest förorsaket av herpesvirus.
- VAN GALEN, G., LEBLOND, A., TRITZ, P., MARTINELLE, L., PRONOST, S. & SAEGERMAN, C. 2015. A retrospective study on equine herpesvirus type-1 associated myeloencephalopathy in France (2008-2011). *Vet Microbiol*, 179, 304-9.

WALTER, J., BALZER, H. J., SEEH, C., BLEUL, U. & OSTERRIEDER, N. 2012.

Veneral Shedding of Equid Herpesvirus-1 (EHV-1) in Naturally Infected Stallions. *J Vet Intern Med*, 26, 1500-1504.

WALTER, J., SEEH, C., FEY, K., BLEUL, U. & OSTERRIEDER, N. 2013. Clinical

observations and management of a severe equine herpesvirus type 1 outbreak with abortion and encephalomyelitis. *Acta Vet Scand*, 55, 19.

ZIEBELL, K. L., STEINMANN, H., KRETZDORN, D., SCHLAPP, T., FAILING, K. &

SCHMEER, N. 1997. The use of Baypamun N in crowding associated infectious respiratory disease: efficacy of Baypamun N (freeze dried product) in 4-10 month old horses. *Zentralbl Veterinarmed B*, 44, 529-36.



Norges miljø- og  
biovitenskapelige  
universitet

Postboks 5003  
NO-1432 Ås  
67 23 00 00  
[www.nmbu.no](http://www.nmbu.no)