

Multimodale Therapie des Equinen Sarkoids im periorbitalen Bereich

Daniel Marginter¹, József Tóth², Lieke Buijs² und Heidrun Gehlen³

¹ Pferdeklinik am Kirchberg GmbH, Holzkirchen

² Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus GmbH, Dülmen

³ Klinik für Pferde, allgemeine Chirurgie und Radiologie, FU Berlin

Zusammenfassung: Equine Sarkoide im periorbitalen Bereich stellen eine besondere Herausforderung für behandelnde Tierärzte und Patientenbesitzer dar. Auch für diese spezielle Region gilt, dass ein Auftreten in jedem Alter und geschlechtsunabhängig möglich ist, die Pathogenese multifaktoriellen Charakter hat und jede der 6 beschriebenen Formen (okkult, verrukös, nodulär, fibroblastisch, gemischt und maligne) auftreten kann. Die häufigsten Komplikationen im Zusammenhang mit einer ausbleibenden oder inadäquaten Therapie Equiner Sarkoide im periorbitalen Bereich sind die Verlegung des Tränen-Nasenkanals, die Funktionseinschränkung der Augenlider sowie die Expositionskeratitiden und daraus resultierend der Verlust des Sehvermögens. Im Tierärztlichen Kompetenzzentrum Karthaus wurden von 2015 bis 2019 15 Patienten mit Equinen Sarkoiden im periorbitalen Bereich vorgestellt. Verschiedene, moderne und bereits etablierte Therapieverfahren kamen individuell kombiniert zur Anwendung. Durch alleinige chirurgische Exzision wurde aufgrund der Lokalisation und nur begrenzt zu Verfügung stehenden Resektionsgewebes keine vollständige Regression erreicht. Mit einem Diodenlaser 810 nm 30 W konnte die Tumoroberfläche aufgefrischt und in mehreren Sitzungen vollständig abgetragen werden. Eine weitere Anwendung fand der Laser in der photodynamischen Therapie mit einem Methylenblauderivat als Photosensitizer. Durch Akkumulation dieser Substanz mit Licht spezieller Wellenlänge werden reaktive Sauerstoffverbindungen erzeugt, welche die Tumorzellen selbst und die Mikrovaskularisation im Tumorgewebe schädigen. Als Chemotherapeutikum wurde Mitomycin 1–8-mal in 2–3wöchigen Abständen intratumoral appliziert. Weiterhin wurde jeder Patient 1-mal täglich topisch mit Aciclovirsalbe, einem Virostatikum, behandelt. Von den 15 behandelten Patienten konnte in 13 Fällen eine vollständige Regression erreicht werden. Eine akribische Nachsorge und regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind essenziell, um langfristig zufriedenstellende Ergebnisse zu erzielen. Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von mindestens 11 Monaten kam es in diesen Fällen zu keinem Rezidiv. Bei einem Patienten konnte aufgrund des bereits fortgeschrittenen Stadiums mit Expositionskeratitis lediglich eine Symptomverbesserung in Sinne einer Schmerzlinderung, durch eine Bulbusextirpation erreicht werden und in einem Fall wurde die Behandlung aus finanziellen Gründen abgebrochen. Anhand der beschriebenen Fälle konnte gezeigt werden, dass die Kombination mehrerer, moderner Behandlungsmethoden, eine sogenannte multimodale Therapie, ein effektives und zielorientiertes Verfahren in der Behandlung Equiner Sarkoide im periorbitalen Bereich darstellt.

Schlüsselwörter: Pferd, Equines Sarkoid, periorbitaler Bereich, Therapie

Multimodal therapy of the periorbital equine sarcoid

The treatment of periorbital equine sarcoids can be challenging for practitioners and owners as well. As reported for equine sarcoids in general, tumor growth is independent from gender and can affect horses at all ages. Furthermore the pathogenesis can be multifactorial and all six types reported in literature can occur (occult, verrucose, nodular, fibroblastic, mixed and malignant). The most common complications in correlation with sarcoids without or inadequate therapy are obstruction of the nasolacrimal duct, the functional impairment of the eyelids, exposure keratitis and as a possible result the loss of visual acuity. A total of 15 horses affected by periorbital sarcoids were introduced to the Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus. Various, modern and already established therapy procedures were used in individual combination. Due to the localisation and restricted resection tissue complete regression could not be achieved by surgical excision alone. The tumor surface was revisioned by a diode laser 810 nm 30 W and fully removed in several sessions. Furthermore the diode laser was used as part of the photodynamic therapy including methylene blue derivate as a photosensitizer. The accumulation of methylene blue with light of specific wavelength produces reactive oxide, which cause damage to tumour cells itself and the microvasculature of neoplastic tissue. Chemotherapy included the intratumorale application of mitomycin 1 to 8 times every 2 to 3 weeks. Furthermore each patient received Aciclovir, an antiviral, as topical treatment once daily. Elaborately follow-up care and periodic checkups are essential to achieve satisfying long-term results. Of the 15 treated horses total regression was accomplished in 13 cases and no tumor recurrence could be detected during observation period of at least 11 months. In one advanced tumour case attenuation of symptoms was reported. Unfortunately therapy was cancelled in one patient due to restricted financial means. The cases described above could reveal, that combined use of several modern therapy procedures, a so called multimodal therapy, represents an effective and targeted treatment of periorbital sarcoids in horses.

Keywords: horse, equine sarcoid, periorbital, therapy, ophthalmology

Citation: Marginter D., Tóth J., Buijs L., Gehlen H. (2021) Multimodale Therapie des Equinen Sarkoids im periorbitalen Bereich. Pferdeheilkunde 37, 267–277; DOI 10.21836/PEM20210308

Korrespondenz: Prof. József Tóth, Tierärztliches Kompetenzzentrum Karthaus GmbH, Weddern 16c, 48249 Dülmen; prof.toth@tierklinik-karthaus.de

Eingereicht: 25. Januar 2021 | **Angenommen:** 11. März 2021

Einleitung

Erstmals wurde das Equine Sarkoid 1936 als lokal aggressiver, fibroplastischer Hauttumor in Südafrika beschrieben (Jackson 1936). Seitdem wird weltweit nach einer wirksamen Behandlungsmethode geforscht und inzwischen sind ca. 40 verschiedene Therapien beschrieben worden. Bereits diese Tatsache lässt darauf schließen, dass es keinen Goldstandard in der Behandlung des Equinen Sarkoids gibt. Je nach Lokalisation, Tumortyp und zur Verfügung stehender Arzneimittel und anderer Verfahren muss individuell die erfolgversprechendste Therapie ausgewählt werden.

Der periorbitale Bereich stellt in vielerlei Hinsicht eine besondere Herausforderung dar. Abgesehen von kosmetischen Einbußen können Tumore in dieser Region zur Verlegung des Tränen-Nasenkanals und Funktionseinschränkung der Augenlider führen. Letzteres kann neben einer Expositions-keratitis auch den Verlust des Sehvermögens oder des gesamten Auges zur Folge haben. Die anatomische Nähe zu diesen sensiblen Strukturen im periorbitalen Bereich schränkt die Auswahl der Behandlungsmöglichkeiten ein. Im Folgenden wird die kombinierte Anwendung moderner, etablierter Behandlungsmethoden als sogenannte multimodale Therapie anhand von 15 Fällen dargestellt und diskutiert.

Beim Equinen Sarkoid handelt es sich um einen vom Bindegewebe ausgehenden mesenchymalen Tumor, der einen dermalen und einen variablen epidermalen Anteil aufweist (Jackson 1936). Er gilt als der häufigste Hauttumor bei Equiden. Es können sowohl Pferde als auch Esel, Maultiere, Maulesel und Zebras betroffen sein (Knowles et al. 2016, Hainisch und Brandt 2014, Foy et al. 2002). In der Literatur variieren die Angaben zur Prävalenz dieses Tumors zwischen 0,4 und 12% (Fürst et al. 2009, Studer et al. 2007, Knottenbelt 2005). Das Equine Sarkoid wird aufgrund seines lokal invasiven Wachstums und der hohen Rezidivrate bei gleichzeitig geringer Metastasierungsneigung als semimaligne Neoplasie klassifiziert (Teifke und Weiss 1991). Neben einer ästhetischen Beeinträchtigung können Equine Sarkoide, je nach anatomischer Lage und Größe, z.B. an Lippenkommissur und Gurtlage, den Gebrauchswert des Pferdes erheblich vermindern. Pferde zeigen an den betroffenen Hautarealen keine Anzeichen von Dolenz oder Pruritus. Equine Sarkoide können in allen Körperregionen vorkommen, wobei ein gehäuftes Auftreten am Kopf, dem ventralen Abdomen und den Gliedmaßen beobachtet wurde. Als besondere Prädispositionsstellen gelten Bereiche mit sehr dünner Haut und wenig oder keinem Fell, wie die periorbitale Region, Ohrmuscheln, Innenschenkel und Präputium. Betroffen sind auch Hautstellen mit vermehrter mechanischer Belastung, zum Beispiel Gurtlage und Maulwinkel (Hamann und Grabner 2005, Brandt et al. 1996, Marti et al. 1993).

Ätiologie

Die Pathogenese des Equinen Sarkoids ist multifaktoriell. Neben infektiösen spielen auch nicht infektiöse und genetisch bedingte Faktoren eine Rolle. Einigen Autoren gelang der Nachweis von DNA-Sequenzen des bovinen Papillomavirus (BPV), speziell BPV-1 und BPV-2 (Chambers et al. 2003, Teifke 1994, Teifke und Weiss 1991). Auch klinisch gesunde Pferde

können latente Träger des BPV sein. Zusätzliche Faktoren wie Gewebetraumata, Biopsieentnahmen, dauerhafte mechanische, thermische oder chemische Irritationen, können zur Expression des Virus und folglich zum Wachstum Equiner Sarkoide führen (Bienert und Bubeck 2005, Angelos et al. 1991, Teifke und Weiss 1991). Die Annahme einer genetischen Prädisposition bei der Entstehung Equiner Sarkoide beruht auf Untersuchungen des equinen Leukozytenantigensystems (ELA) (Lazary et al. 1985). Leukozytenantigene sind individuelle Proteinstrukturen und werden auf einem bestimmten Chromosomenabschnitt, dem Major Histocompatibility Complex (MHC) kodiert. Die ELA-Spezifität W13 ist einer der Haplotypen, die bei sarkoiderkrankten Tieren gehäuft vorkommt (Broström et al. 1988, Lazary 1987). Unabhängige Untersuchungen ergaben eine signifikante Rassedisposition, insbesondere für Quarter Horses, gefolgt von Vollblütern, Appaloosa und Arabern (Wobeser et al. 2010, Angelos et al. 1988). Equine Sarkoide wurden bei Pferden jeden Alters und Geschlechts beschrieben, mit einer Häufung der Erstmanifestation im Alter von 5 bis 7 Jahren (Wobeser et al. 2010).

Klassifizierung

Nach Pascoe und Knottenbelt (1999) werden sechs verschiedene Formen unterschieden:

- I. Okkulte Sarkoide sind gekennzeichnet durch ihre meist haarlosen, zirkulär erhabenen Hautveränderungen mit milder Hyperkeratose und leicht verdickter Haut. Typischerweise neigen okkulte Sarkoide zu langsamem Wachstum, können sich allerdings durch Traumatisierung in die aggressivere, fibroblastische Form wandeln. Differentialdiagnostisch sollten Dermatomykosen oder traumatisch bedingte Hautveränderungen in Betracht gezogen werden.
- II. Verruköse Sarkoide weisen ein warzenartiges, durch Hyperkeratose charakterisiertes, schuppiges Aussehen auf. Auch dieser Typ wächst in der Regel langsam und kann sich durch ein Trauma in ein aggressiveres, fibroblastisches Sarkoid wandeln.
- III. Noduläre Sarkoide stellen sich als solide, subkutane, kugelförmige Umfangsvermehrungen dar. Sie können unter der intakten Haut frei verschieblich sein oder in fortgeschrittenen Stadien die Haut infiltrieren. Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist dieser Sarkoidtyp von anderen nodulären Hauttumoren und vom eosinophilen Granulom.
- IV. Fibroblastische Sarkoide zeigen ein fleischiges Aussehen und sind häufig mit Exsudat oder Blut bedeckt. Sie entstehen häufig posttraumatisch aus anderen Sarkoidformen oder spontan nach Verletzungen. Diese Form neigt zu schnellem und stark infiltrativem Wachstum.
- V. Mischformen entstehen durch Umwandlung eines weniger aggressiven Sarkoids in eine aggressivere Form, wodurch es charakteristische Merkmale von mehr als einem Typ aufweist (meist bei Rezidiven).
- VI. Malveolente (maligne) Sarkoide sind eine sehr seltene, aggressive Form, charakterisiert durch ein schnelles und infiltratives Wachstum in die Lymphbahnen. Bei dieser Form sind derbe, knotige Stränge unter der Haut sichtbar oder tastbar.

Diagnose

Eine Diagnose kann häufig anhand der typischen klinischen Morphologie, der Anamnese und der Lokalisation der Hautveränderungen gestellt werden (Hainisch und Brandt 2014, Hamann und Grabner 2005, Lepage et al. 1998). In nicht eindeutigen Fällen werden zwei diagnostische Methoden zur Diagnosesicherung in der Literatur erwähnt. Eine Biopsieentnahme zur histologischen Untersuchung und der Nachweis von BPV-DNA mittels PCR (Hainisch und Brandt 2014, Martens et al. 2001). Bei der Gewebeentnahme sollte eine vollständige Exzision einer partiellen Biopsie (Stanzbiopsie) vorgezogen werden. Bei einer partiellen Entnahme von Tumorgewebe können verbliebene Tumorzellen infolge der Traumatisierung aktiviert werden und zu progressivem Tumorwachstum und/oder Umwandlung in eine aggressivere Form führen (Bienert und Bubeck 2005, Hamann und Grabner 2005, Knottenbelt 2005).

Der Nachweis von BPV-DNA erfolgt mittels PCR-Analyse von Tupferproben bzw. Geschabsel von Tumoroberflächen. Das Virus kann in Hautschuppen, Haarwurzeln und eingetrocknetem Tumorexsudat nachgewiesen werden. Bei positivem Nachweis liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Equines Sarkoid vor (Hainisch und Brandt 2014). Laut Wobeser (2017) wird der Mehrwert dieser Untersuchung zur Diagnosesicherung als gering eingeschätzt, da die BPV-DNA auch in anderen Hautläsionen und in intakter Haut nachgewiesen werden konnte.

Die pathohistologische Untersuchung gilt als Mittel der Wahl zum Nachweis des Equinen Sarkoids. Da, wie bereits erwähnt, jede Biopsieentnahme ein Risiko darstellt, sollte individuell und in Absprache mit dem Besitzer das weitere Vorgehen entschieden werden (Knottenbelt 2005).

Therapie

Knottenbelt und Kelly (2000) berichten, dass in ihrem Patientengut ein Großteil der Sarkoide im periorbitalen Bereich anfangs als okkulte, verruköse oder noduläre Veränderungen auffielen. Charakteristisch war ein sehr langsames Wachstum oder Sistieren der Hautveränderung über mehrere Jahre. Betroffene Tiere werden häufig erst nach Feststellung einer deutlichen Größenzunahme der Hautveränderung vorstellig. Die schneller wachsenden und aggressiveren, fibroblastischen Sarkoide führen hingegen meist frühzeitig zur Bestreben der Besitzer nach tierärztlicher Intervention.

Die Therapie des Equinen Sarkoids, insbesondere im periorbitalen Bereich, stellt eine Herausforderung für den behandelnden Tierarzt und den Besitzer dar. Ziel einer Behandlung ist neben der Tumorregression auch die Verhinderung eines Rezidivs und die Erhaltung der Funktion umliegender Strukturen (Hainisch und Brandt 2014).

Aufgrund der Sensibilität und des limitiert zur Verfügung stehenden Gewebes gelten einige Behandlungsmethoden, zum Beispiel eine rein chirurgische Exzision oder Kryotherapie, sowie die topische Anwendung von stark reizenden Substanzen im periorbitalen Bereich als kontraindiziert (Knottenbelt und Kelly 2000, Bertone und McClure 1990). Loschelder et al. (2019) beschreiben in einem Übersichtsartikel die Therapiemöglichkeiten bei

Equinen Sarkoiden, Knottenbelt und Kelly (2000) die Anwendung ausgewählter Therapien im periorbitalen Bereich. Die beschriebenen Behandlungsmethoden sind vielfältig und reichen von chirurgischen Methoden (chirurgische Exzision, Kryotherapie, Laserchirurgie, Ligatur), Chemotherapie (systemisch, topisch, intratumoral, Elektrochemotherapie), Virostatika und Immunstimulation (Aciclovir, BCG, Interleukin, Vakzination), Strahlentherapie (Teletherapie, Brachytherapie), Photodynamischer Therapie, bis hin zu Phytotherapien (*Viscum album austriacus*, Blutwurz und Zinkoxid). Dabei kann die Kombination ausgewählter Methoden den Behandlungserfolg signifikant erhöhen (Knottenbelt 2019). Studien berichten von sehr guten Ergebnissen in der Behandlung Equiner Sarkoide, speziell auch im periorbitalen Bereich mittels Brachytherapie (Hollis und Berlato 2017).

In Abhängigkeit von Sarkoidtyp, Größe und Lokalisation ist die Auswahl der Initialbehandlung entscheidend für einen nachhaltigen Therapieerfolg. Die Aufklärung der Besitzer über mögliche Komplikationen von Equinen Sarkoiden im periorbitalen Bereich (eingeschränkte Lidbewegung, Expositionskeratitis, Verlust der Sehfähigkeit oder des Auges) und über die Risiken einer Behandlung (Reaktion des umliegenden Gewebes, Rezidiv mit aggressiveren und infiltrativem Wachstum) ist essenziell (Knottenbelt und Kelly 2000).

Eine physiologische Funktion der Augenlider ist entscheidend für die Gesundheit und Erhaltung des Auges. Behandlungsfehler können somit ernsthafte Auswirkungen auf das Sehvermögen der Patienten haben (Knottenbelt et al. 1995). Im vorliegend beschriebenen Patientengut kamen zur Therapie periokulärer Sarkoide folgende Behandlungsmethoden zur Anwendung, die nachfolgend näher beschrieben werden: Chirurgie, Laser, Photodynamische Therapie, Chemotherapie mit Mitomycin und die antivirale Therapie mit Acyclovir.

Chirurgie

Für den Erfolg der chirurgischen Entfernung von Sarkoiden ist eine vollständige Resektion entscheidend. Voraussetzung ist eine gute Abgrenzbarkeit und die Möglichkeit einer großflächigen Umschneidung. Im periorbitalen Bereich ist die rein chirurgische Exzision nur sehr selten angezeigt. Neben dem limitiert zur Verfügung stehenden Resektionsgewebe im Randbereich des Tumors kann eine entstehende Narbenkontraktur zu Lidschlussproblemen führen (Bienert und Bubeck 2005). Zur Senkung der Rezidivrate empfehlen Hainisch und Brandt (2014) zusätzlich zur chirurgischen Exzision eine adjuvante Therapie mit Aciclovir oder Chemotherapeutika. Bei Equinen Sarkoiden im periorbitalen Bereich liegt die Rezidivrate nach rein chirurgischer Exzision bei 82 % (Knottenbelt und Kelly 2000) und somit deutlich höher als die in allgemeinen Studien zur chirurgischen Therapie von Equinen Sarkoiden unterschiedlicher Lokalisation. Diese berichten von Rezidivraten von 40 bis 72 % (Broström 1995, McConaghy et al. 1994, Diehl et al. 1987, Ragland 1970).

Laser

Laser werden in der Veterinärmedizin vielfältig eingesetzt, insbesondere in der Ophthalmologie. Spiess (2012) beschreibt

in seiner Publikation die Einsatzmöglichkeiten unterschiedlicher Laser auf diesem Fachgebiet. Er berichtet, dass hauptsächlich CO₂- und Diodenlaser Anwendung finden, aber auch Nd:YAG-Laser eingesetzt werden. Bei der Tumorthherapie werden Laser zum Verdampfen, Koagulieren und Schneiden verwendet. Nd:YAG-Laser bewirken eine starke thermische Gewebeschädigung mit breiten Nekrosezonen und sind daher nicht zur Behandlung des Equinen Sarkoids geeignet (Hamann und Grabner 2005). Carstanjen et al. (1997) berichten in einer retrospektiven Studie über die Behandlung von Equinen Sarkoiden bei 60 Tieren mittels CO₂-Laser. Der Behandlungserfolg lag in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten bei 62%. Compston et al. (2016) erreichten eine Rezidivfreiheit von 83% nach 1 bis 3-maliger Tumorexzision mit Nd:YAG- oder Diodenlaser bei 99 Pferden mit Equinen Sarkoiden unterschiedlicher Lokalisation.

Photodynamische Therapie

Das Prinzip der Photodynamischen Therapie (PDT) beruht auf der photochemischen Reaktion durch die Interaktion von photosensibilisierenden Substanzen (PS), Licht spezifischer Wellenlänge und Sauerstoff. Die verwendeten Photosensibilisatoren, meist harmlose Farbstoffe mit guter Lichtabsorption, weisen eine tumorselektive Anreicherung auf. Durch Akkumulation von Licht werden reaktive Sauerstoffverbindungen erzeugt, die Schäden an Mitochondrien und Zellmembranen der Tumorzellen verursachen. Neben zellulären Schäden führt die PDT auch zu einer Störung der Mikrovascularisation von Tumorgebilde. Beide Effekte spielen bei der Behandlung von Neoplasien eine maßgebliche Rolle (Castano et al. 2014, Giuliano et al. 2007, Dougherty et al. 1998). Eine Konditionierung des Immunsystems durch die bei der PDT erzeugten entzündlichen Reaktionen wird diskutiert, wodurch Tumorzellen auch an nicht behandelten Körperstellen durch körpereigene immunologische Prozesse eliminiert werden könnten (Korbelik und Dougherty 1999, Dougherty et al. 1998, Korbelik 1996). Limitierender Faktor der PDT ist die geringe Eindringtiefe von 2 mm. Die Arbeitsgruppe von Golding et al. (2017) konnte in einer Studie die Effektivität der PDT zur Sarkoidbehandlung durch die Kombination von PS und Lonidamin, einem Glykolyseinhibitor, signifikant erhöhen. Es wurde ein Behandlungserfolg von 93% bei 27 Sarkoiden erreicht.

Methylenblau zählt zu den kationischen Phenothiazinfarbstoffen und eignet sich als effektiver Photosensibilisator in der PDT von Tumoren (Dos Santos et al. 2017, König und Meyer 1993). 1885 erkannte Paul Ehrlich seine Vorzüge zur selektiven Färbung in der Histologie. Als Vitalfarbstoff kann Methylenblau auch zur Färbung von lebenden Geweben eingesetzt werden und durch seine geringe Toxizität ist der Einsatz in medizinischen Bereichen unproblematisch. Methylenblau und Methylenblauderivate weisen ein Absorptionsmaximum von 660/670 bzw. 810 nm auf (Hopp und Biffar 2017, Bolboaca et al. 2004).

Chemotherapie

Mitomycin ist ein antineoplastisches Antibiotikum und wird aus dem Bakterium *Streptomyces caespitosus* isoliert. Durch

Einwirken auf den Stoffwechsel aktiver Zellen wird deren Zellteilung verhindert oder erheblich verzögert. Die aktiven Metabolite von Mitomycin entstehen nach Eintritt in die jeweilige Zelle intrazellulär. Prinzipiell ist die Wirkung von Mitomycin unabhängig vom jeweiligen Zellzyklus, dennoch sind proliferative Zellen deutlich sensibler als Zellen in Ruhephase. In der Humanmedizin vor allem intravenös oder intravesikal verabreicht, wird Mitomycin beim Equinen Sarkoid intratumoral appliziert. McKane und Coomer (2013) berichten von einer 100%igen Regression von 9 periokulären Sarkoiden nach 1- bis 5-maliger Behandlung in 8-wöchigem Abstand mit einer Rezidivrate von 0%. Der Erfolg intratumoraler Behandlung Equiner Sarkoide mit Cisplatin liegt deutlich niedriger (Knottenbelt und Kelly 2000). Die Wirkung von Cisplatin konnte durch die Kombination mit Elektrotherapie deutlich verbessert werden (Tozon et al. 2016). Dies konnte in einer In vitro-Studie auch mit anderen Chemotherapeutika (Bleomycin, Cisplatin und Carboplatin) nachgewiesen werden (Souza et al. 2017).

Antivirale Therapie

Aciclovir gehört zur Gruppe der Virostatika. Als sogenannter Antimetabolit hemmt es in seiner aktiven Form den Zellstoffwechsel. Aciclovir wird nur in infizierten Zellen durch virale und zelluläre Enzyme aktiviert und in die DNA integriert. Dies führt schließlich zum Kettenabbruch und Hemmung der Virusvermehrung. In der Humanmedizin findet Aciclovirsalbe vorwiegend Anwendung bei Herpesviren-induzierten Hautläsionen. Stadler et al. (2011) untersuchten die Wirkung von 5%iger Aciclovirsalbe als topische Behandlung von 47 Sarkoiden an 22 Pferden über einen Zeitraum von 6 Monaten. Laut dieser Studie sprachen 100% der Sarkoide auf die Behandlung an, bei 68% wurde eine komplette Regression des Tumors beobachtet. 32% zeigten eine signifikante Reduktion der Tumorgöße, jedoch keine komplette Regression. Haspeslagh et al. (2017) konnten in einer Doppelblindstudie bei lokaler Anwendung 2-mal täglich über einen Zeitraum von 6 Monaten keine Wirkung von 5%-iger Aciclovirsalbe auf Equine Sarkoide nachweisen.

Material und Methode

Von den 15 Patienten, die aufgrund einzelner oder multipler Umfangsvermehrungen im periorbitalen Bereich im Tierärztlichen Kompetenzzentrum Karthaus vorstellig waren, wurden Proben von 6 Patienten zur pathohistologischen Untersuchung eingesandt. Bei den übrigen Patienten wurde die Diagnose des Equinen Sarkoids anhand der typischen klinischen Morphologie der Hautveränderungen gestellt. Das Alter der Pferde lag zwischen 4 und 27 Jahren. 6 Patienten waren bereits vorbehandelt, die anderen Patienten wurden ohne vorherige Therapie zur Erstuntersuchung dieses Krankheitsbildes an die Klinik gebracht (Tab. 1).

Die Patienten wurden alle stehend, im sedierten Zustand untersucht und behandelt. Zur Sedation wurde den Pferden nach eingehender Herz-Kreislauf-Untersuchung Detomidin (0,02 mg/kg, Cepesedan®, CP Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf) intravenös verabreicht. Zur sicheren Fixierung lag der Kopf des Pferdes während der Behandlungen auf ei-

nem Kopfständer. Um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen und nachhaltig die Rezidivrate so gering wie möglich zu halten, kamen verschiedene Therapieverfahren in unterschiedlicher Kombination zur Anwendung (Tab.2).

Die chirurgische Exzision von Tumorgewebe erfolgte nach entsprechender Vorbereitung des OP-Feldes und lokaler Infiltrations- bzw. Leitungsanästhesie mit Lidocain (Lidor® 20 mg/ml, Richter Pharma AG, Wels). Durch die alleinige chirurgische Intervention wurde, bedingt durch die Lokalisation der Umfangsvermehrungen, keine komplette Resektion erreicht. Deshalb folgten individuell angepasst weitere Therapien in mehreren Behandlungseinheiten.

Die Laserbehandlung wurde mit einem Diodenlaser 810 nm 30 W (Velas Photolase 30®) und einer Energie von 5–10 Watt, abhängig von der Größe des Tumors, durchgeführt. Damit wurde die Tumoroberfläche aufgefrischt und abgetragen. Zudem zerstörte die Wärmeenergie neoplastische Zellen auch im Randbezirk des Tumors. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit mittels Lasertechnologie stellt die Photodynamische Therapie (PDT) dar. Verwendet wurde auch bei dieser Behandlungsme-

thode der Diodenlaser, allerdings mit einem speziellen Aufsatz, einem 3 cm breiten Balken. Nachdem die Tumoroberfläche mit einem Methylenblauanalog (Photolase 810 Sensitizer, Photolase Europe Ltd., Birmingham) benetzt wurde, erfolgte die Laserdusche mit einer Energie von bis zu 10 Watt. Der Spezialkopf des photodynamischen Lasers wurde dabei ohne direkten Kontakt langsam und gleichmäßig über die gesamte Wundfläche bewegt. Die photodynamische Therapie wurde im Abstand von zwei bis vier Wochen wiederholt.

Bei 12 Patienten kam ein lokal angewandtes Chemotherapeutikum zum Einsatz. Mitomycin (Mitomycin medac® 1 mg/ml, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Wedel) wurde in einer Konzentration von 1 mg/ml in mehreren Ebenen intratumoral injiziert (Abb.1). Die Behandlungsintervalle wurden dabei individuell und in Abhängigkeit der jeweiligen Gewebe-Reaktion angepasst. Die Anzahl der notwendigen Behandlungen variierte zwischen 1 und 8 in 2 bis 3-wöchigem Abstand. Um die Risiken für den behandelnden Tierarzt und dem Hilfspersonal im Umgang mit dem Chemotherapeutikum so gering wie möglich zu halten, wurden Schutzbrillen und Latexhandschuhe getragen, sowie Einweg-

Tab. 1 Patientendaten, Befunde, Vorbehandlung / *patient data, findings, pretreatment*

Nr.	Rasse Geschlecht Alter in Jahren	Befundbeschreibung	Sarkoidtyp	Vorbehandlung
1	Araber Stute 7	1 × 2 cm große UV dorsal des nasalen Augenwinkels. Verwachsen mit Konjunktiva	nodulär	chirurgisch
2	Rheinländer Wallach 6	Tumoröse UV über gesamten Oberlid, z.T. blutig gescheuert. Linsengroßer Hh-Defekt. Konjunktiven gerötet und geschwollen	multiple nodulär	topisch mit Blutwurzsalbe
3	Westfale Wallach 6	5 × 5 cm große, teilweise ulzerierte UV am Oberlid. Oberlidbewegung reduziert. 10 Cent große Hornhauttrübung	nodulär	keine
4	Westfale Wallach 27	Hautveränderungen rund ums Auge und an Ohrbasis. Lidbewegung stark eingeschränkt, Expositionskeratitis	Mischform: okkult nodulär	topisch mit XXTerra
5	Friese Wallach 10	Walnußgroße UV naso-ventral am Unterlid. Weitere kleine UV am Körper.	nodulär	keine
6	Shetlandpony Wallach 13	2 × 3 cm große UV nasal des rechten Auges mit unebener Oberfläche	verrukös	keine
7	Warmblut Wallach 10	10 × 8 cm große haarlose, hyperkeratotische Hautveränderung ausgehend vom Oberlid	okkult	keine
8	Hannoveraner Wallach 15	flächige hyperkeratotische Hautveränderung am oberen Lidrand mit knotigen Anteilen	Mischform: okkult, nodulär fibroblastisch	keine
9	Warmblut Stute 18	3,5 × 1,8 cm große Zubildung am nasalen Augenwinkel	nodulär	keine
10	Hannoveraner Wallach 8	UV mit Narbenstruktur im dorsonasalen und temporalen Bereich, keine Oberlidbewegung, TNK verlegt. 4 mm großer Hh-Defekt	fibroblastisch	laserchirurgisch
11	Andalusier Wallach 16	teilweise ulzerierte UV vom nasalen Augenwinkel bis übers Oberlid ziehend	multiple nodulär	BCG-Vakzine
12	Hannoveraner Wallach 4	Warzenartige, hyperkeratotische Zubildung am temporalen Augenwinkel	Mischform: verrukös nodulär	chirurgisch
13	Westfale Wallach 5	3 cm große Zubildung im nasalen Augenwinkel, eingebettet in obere Lidmuskulatur	nodulär	keine
14	Belg. WB Wallach 6	4 cm große Zubildung im Unterlidbereich	nodulär	keine
15	Vollblut Wallach 7	Ulzerierende UV am unteren Lid mit eingeschränkter Bewegung. Rostral davon 5 × 3 cm große Hautveränderung mit kleinen Knoten. Sarkoide an anderen Körperstellen	fibroblastisch	keine

spritzen mit Schraubkanüle verwendet. Alle Patienten wurden zudem 1 × täglich mit einer 5 % Aciclovirsalbe (Aciclovir-ratiopharm® 50 mg/g, Ratiopharm GmbH, Ulm) über die Dauer der Therapie topisch behandelt.

Welche Therapieverfahren in den einzelnen Fällen Anwendung fanden, wurde von Fall zu Fall in der Arbeitsgruppe besprochen und kontinuierlich an die jeweilige Situation und Reaktion im Laufe der Behandlung angepasst. Equine Sarkoide mit intakter Haut (okkult, verrukös, nodulär) wurden nicht primär mit Laser oder mittels PDT behandelt. In diesen Fällen wurde Mitomycin injiziert, um eine Ulzeration des Tumorgewebes zu erreichen oder die Oberfläche mittels Skalpellklinge abgetragen. Bei Sarkoiden mit ulzerierter Oberfläche (fibroblastisch) bzw. nach iatrogener Ulzeration mittels Chemotherapie wurden Laserbehandlungen durchgeführt und das Tumorgewebe schichtweise abgetragen bzw. therapiert. In Tabelle 2 sind die jeweiligen Therapieverfahren für die behandelten Fälle aufgelistet. Bedingt durch die hohe Rezidivrate von Equinen Sarkoiden finden bei allen Patienten akribisch in 3–6-monatigen

Abständen Nachuntersuchungen statt um gegebenenfalls erneut eine frühzeitige Behandlung einzuleiten. Abb. 2–5 zeigen den Behandlungsverlauf der Fälle 3, 5, 7 und 12.

Ergebnisse

Die Gesamtzahl von 15 Pferden verschiedener Rassen mit Equinen Sarkoiden im periorbitalen Bereich wurde mit bereits erwähnten Behandlungsmethoden in unterschiedlicher Kombination therapiert. Es handelte sich um 13 männlich-kastrierte und 2 weibliche Tiere (Tab.1). Die Anzahl der Behandlungen variierte zwischen 1 und 17 Therapieeinheiten, in der die beschriebenen Methoden einzeln oder kombiniert angewandt wurden. Diese fanden individuell in 2 bis 4-wöchigen Abständen statt. Die im Einzelfall angewandten Methoden und der Zeitraum der Rezidivfreiheit seit der letzten Behandlung sind in Tabelle 2 aufgeführt. Von den 8 Patienten mit Sarkoiden vom nodulären Typ, wurden 7 in 2–5 Sitzungen behandelt, in einem Fall waren 17 Behandlungseinheiten notwendig. Die 3 Patienten mit mehr als einem Sarkoidtyp (Mischform) wurden 3–9-mal behandelt. Der Patient mit okkultem Sarkoid musste lediglich 1-mal behandelt werden, der Patient mit verrukösem Sarkoid hingegen 12-mal. Von den beiden Patienten mit fibroblastischen Sarkoiden wurde bei einem die Therapie aus finanziellen Gründen nach 4 Behandlungen abgebrochen, der zweite Patient konnte in 5 Sitzungen erfolgreich therapiert werden.

Fall 1

Bei Fall 1 handelte es sich bereits bei Erstvorstellung an unserer Klinik um ein Rezidiv. 6 Wochen zuvor wurde der Primärtumor nach Aussage der Besitzer rein chirurgisch entfernt, wuchs jedoch in gleicher Größe nach. Nach der dritten intratumoralen Behandlung mit Mitomycin kam es zu einer stär-

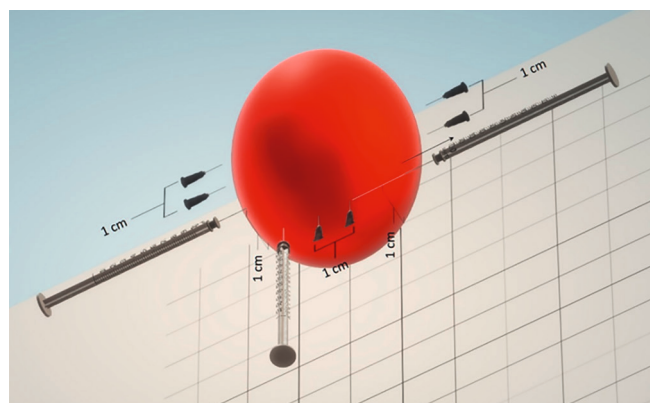


Abb. 1 Intratumorale Injektion von Mitomycin. | Intratumoral injection of Mitomycin.

Tab. 2 angewandte Therapieverfahren, Rezidivfreiheit / applied therapy, no recurrence in months

Nr.	Chirurgie	Laser	Mitomycin	Photodynamische Therapie	Aciclovir	Rezidivfrei in Monaten
1			3		1 × tgl	51
2	1	4		4	1 × tgl	24
3		7	8	7	1 × tgl	14
4		1	3		1 × tgl	+
5			2		1 × tgl	61
6		9	1	3	1 × tgl	11
7	1		1	1	1 × tgl	25
8		3		3	1 × tgl	28
9			2		1 × tgl	32
10		2	2		1 × tgl	/
11			2		1 × tgl	53
12		2	7	1	1 × tgl	38
13	1	1	3		1 × tgl	30
14		2	3		1 × tgl	11
15	1	4	1	1	1 × tgl	14

keren Reaktion als nach den beiden vorangegangenen Einheiten. Nur wenige Stunden nach Behandlung zeigte sich eine Schwellung des Oberlids mit eitrig-seröser Sekretion. Es folgte eine symptomatische, antiphlogistische Therapie mit NSAID's und es wurde ein Kopfangussverband angelegt. Bereits am Folgetag war ein deutlicher Rückgang der Schwellung festzustellen und der Patient erhielt NSAID's für weitere 3 Tage sowie eine pflegende Augensalbe. Im Folgenden demarkierte sich das Equine Sarkoid vom angrenzenden gesunden Gewebe und ulcerierte. Die Wunde heilte problemlos ab und der Patient ist seit 51 Monaten rezidivfrei.

Fall 3

Fall 3 erhielt 17 Behandlungseinheiten. Die eingeschränkte Oberlidbewegung verbesserte sich nach den ersten Behandlungen nur geringgradig. Nach 4 Monaten in Therapie und mehrfacher intratumoraler Injektion von Mitomycin und PDT konnte eine Verbesserung der Lidbewegung erreicht werden. In der letzten Einheit wurden mittels Lasertherapie 3 sichtbare pfefferkorngroße Sarkoidstellen therapiert. Der Patient ist bereits seit 14 Monaten rezidivfrei, die Oberlidbewegung ist nahezu physiologisch.



Abb. 2 Behandlungsverlauf Fall 3 | case 3, course of treatment (Foto: Prof. Tóth, Karthaus)



Abb. 3 Behandlungsverlauf Fall 5 | case 5, course of treatment (Foto: Prof. Tóth, Karthaus)



Abb. 4 Behandlungsverlauf Fall 7 | case 7, course of treatment (Foto: Prof. Tóth, Karthaus)

Fall 4

Fall 4 wurde in einem fortgeschrittenen Stadium an der Klinik vorgestellt. Die nodulären Anteile des Sarkoids sprachen gut auf die Behandlung mit Mitomycin an und es konnte eine Regression erzielt werden. Die durch Einschränkung der Oberlidbewegung entstandene Expositionskeratitis war trotz Therapie fortschreitend und der Bulbus wurde chirurgisch entfernt. Der Besitzer konnte das Pferd altersentsprechend noch einige Monate als Freizeit-Fahrpferd nutzen. Der Besitzer wurde darüber aufgeklärt, dass das Behandlungsziel in der Symptomverbesserung bei trotzdem schlechter Langzeitprognose liegt.

Fall 6

In Fall 6 führte eine 1-malige Behandlung mit Mitomycin zu einer Ulzeration des Tumorgewebes. In der Abheilungsphase kam es trotz Behandlung mittels Diodenlaser und PDT zu kleinen Rezidiven. Regelmäßige ambulante Kontrollen und kontinuierliche Behandlungen führten nach 13 Einheiten zu einer vollständigen Regression ohne erneutes Rezidiv (11 Monate).

Fall 10

Fall 10 wurde mit Rezidiven fibroblastischer Sarkoide nach vorheriger massiver laserchirurgischer Behandlung vorgestellt (Abb. 6). Der nasale und temporale Augenbereich war mit einer breiten Narbenstriktur versehen. Die Prognose war aufgrund einer hochgradigen Einschränkung der Lidbewegung und der daraus entstandenen Expositionskeratitis infaust und der Bulbus wurde chirurgisch entfernt. Eine Regression der Sarkoide konnte in 3 Behandlungseinheiten erreicht werden. 4 Monate später wurde das Pferd aufgrund multipler, kleiner Rezidive erneut vorstellig. Weitere Therapien der Rezidive wurden aus finanziellen Gründen von der Besitzerin abgelehnt.

Fall 11

Fall 11 war mit BCG-Vakzine vorbehandelt. Nach 5-maliger Behandlung konnte lediglich eine geringgradige Regression des Tumors erreicht werden, weshalb der Patient im Tierärztlichen Kompetenzzentrum Karthaus vorstellig wurde. Eine 2-malige Behandlung mit Mitomycin führte zu einer vollständigen Regression des Tumors ohne Rezidiv seit 53 Monaten.

Das noduläre Sarkoid im Fall 13 wurde chirurgisch entfernt und mit Aciclovirsalbe zur topischen Behandlung entlassen. Vier Monate später kam es zu einem Rezidiv an derselben Stelle. Dies wurde frühzeitig mit Mitomycin (3 ×) behandelt und verbliebene Sarkoide im Randbereich mittels Diodenlaser therapiert. Der Patient ist seit 30 Monaten rezidivfrei.



Abb. 6 Fall 10, Ergebnis massiver laserchirurgischer Vorbehandlung | Case 10, result of excessive laser therapy (Foto: Prof. Töth, Karthaus)



Abb. 5 Behandlungsverlauf Fall 12 | case 12, course of treatment (Foto: Prof. Töth, Karthaus)

Die Behandlung der 8 übrigen Fälle verlief komplikationslos und nach vollständiger Regression rezidivfrei. Bei allen mit Mitomycin behandelten Patienten wuchsen im betroffenen Areal weiße Haare nach. Von den 15 behandelten Patienten konnte in 13 Fällen eine vollständige Regression mit einer Rezidivfreiheit von mindestens 11 Monaten erreicht werden. In 2 Fällen waren die hochgradige Einschränkung der Lidbewegung und die dadurch entstandenen Hornhautdefekte maßgeblich für eine Bulbusexstirpation (4,10). Bei den übrigen Patienten mit eingeschränkter Lidbewegung wurde durch die Behandlung eine annähernd physiologische Funktion wiederhergestellt und bestehende Hornhautdefekte heilten komplikationslos ab. In einem Fall (4) wurden durch die Behandlung eine Verbesserung der Symptomatik und eine Schmerzfreiheit des Patienten erreicht. Dieser Patient wurde altersbedingt zu einem späteren Zeitpunkt euthanasiert. In einem Fall (10) konnte die Behandlung aufgrund von Kostenrestriktion nicht fortgeführt werden.

Diskussion

Das Equine Sarkoid stellt Tierärzte und Patientenbesitzer regelmäßig vor Herausforderungen. In der Regel stellen Sarkoide keinen lebensbedrohlichen Tumor dar. Neben ästhetischen Gründen sind Einschränkungen im Gebrauch oder im Wohlbefinden der Tiere häufig Indikation zur Therapie. Verschiedene Autoren (Hainisch und Brandt 2014, Hamann und Grabner 2005, Lepage et al. 1998) berichten, dass die Diagnose in vielen Fällen anhand der typischen, klinischen Morphologie, der Anamnese und der Lokalisation der Hautveränderungen gestellt werden kann.

In der vorliegenden Studie wurden in 9 Fällen ausschließlich diese Kriterien zur Diagnosestellung herangezogen. Bei 6 Patienten wurde zusätzlich eine Gewebeprobe entnommen und die Verdachtsdiagnose mittels pathohistologischer Untersuchung bestätigt. Dies untermauert die beschriebenen Erfahrungen genannter Autoren bezüglich der klinisch-anamnestischen Diagnosestellung.

Das definierte Ziel der Behandlung von Equinen Sarkoiden (Hainisch und Brandt 2014) entspricht auch in der vorliegenden Studie dem Grundprinzip jeder Therapie. Das Erreichen einer Tumorre Regression durch eine adäquate, konsequent durchgeführte und kontrollierte Behandlung und das frühzeitige therapeutische Vorgehen bei Rezidiven zum Erhalt der Funktion umliegender Strukturen. Dies setzt eine überdurchschnittliche Besitzercompliance voraus. Eine transparente und detaillierte Aufklärung der Besitzer kann dazu beitragen, Therapieabbrüche zu vermeiden. Anhand der 15 beschriebenen Fälle ist der Stellenwert konsequenter Nachuntersuchungen in regelmäßigen Abständen für das Erreichen eines langfristigen Therapieerfolgs ersichtlich. Aus Erfahrungen im eigenen Patientengut wird der beschriebene zeitliche Abstand von 3–6 Monaten als sinnvoll und zielführend angesehen.

Chirurgische Exzisionen, unabhängig davon ob mittels Skalpell, Kryochirurgie oder Laserchirurgie, sind aufgrund des limitiert zu Verfügung stehenden Resektionsgewebes im periorbitalen Bereich als Monotherapie selten geeignet. Lediglich in einzelnen Fällen gut abgrenzbarer oder sehr kleiner oberflächlicher Sarkoide stellt diese Behandlungsmethode eine Option

dar (Loschelder et al. 2019, Knottenbelt und Kelly 2000). Auch die Ligatur von gestielten Sarkoiden erfolgt ohne Sicherheitsabstand und wird ohne adjuvante Therapien nicht empfohlen (Knottenbelt 2019). Das Auftragen chemotherapeutischer Salben oder Cremes wie z.B. AW4-Ludes/AW5 sowie 5-Fluorouracil, birgt die Gefahr diese Substanz in Kontakt mit dem Auge zu bringen und dadurch zu Reizungen oder ernsthaften Entzündungen zu führen. Die Anwendung derartiger Substanzen sollte auf oberflächliche Sarkoide mit ausreichendem Abstand zum Auge beschränkt werden. Dasselbe gilt für jegliche reizende Substanz zur topischen Therapie Equiner Sarkoide (Loschelder et al. 2019, Knottenbelt und Kelly 2000). Bei der Anwendung von Aciclovir-Salbe (Virostatika), konnten in dieser Studie keine negativen oder reizenden Effekte beobachtet werden. Die intratumorale Applikation von Chemotherapeutika wie Mitomycin und Cisplatin, sowie exogener Immunstimulantien wie BCG-Vakzine stellen vielversprechende Behandlungsmethoden Equiner Sarkoide auch im periorbitalen Bereich dar (Loschelder et al. 2019, Knottenbelt und Kelly 2000; Mc Kane und Coomer 2013). Die im Vergleich geringere Wirksamkeit von Cisplatin konnte durch die Kombination mit Elektrotherapie, wodurch mehr Cisplatin nach intrazellulär gelangt, verbessert werden (Tozon et al. 2016). Vergleichbare elektrochemotherapeutische Studien mit Mitomycin sind bislang nicht bekannt. Herausragende Ergebnisse in der Behandlung Equiner Sarkoide wurden mittels Strahlentherapie erzielt. Beide Verfahren, Teletherapie und Brachytherapie, sind im periorbitalen Bereich anwendbar. Bei der Teletherapie findet die Behandlung in Kurznarkose statt und wird deutschlandweit nur an einem Institut angeboten (Loschelder et al. 2019). Brachytherapie kann hingegen am stehend sedierten Pferd angewandt werden. Knottenbelt und Kelly (2000) beschreiben die Anwendung von Iridium 192. Nachteile sind die Exposition des Personals mit ionisierender Strahlung während des Anbringens und 10–14 Tage später bei Entfernung der Strahlenquelle, sowie die Logistik die Pferde in diesem Zeitraum in einer abgeschirmten Box unterzubringen und den menschlichen Kontakt auf ein Minimum zu beschränken. Diese Nachteile entfallen bei der High-Dose-Rate Brachytherapie. Hollis und Berlato (2017) beschreiben diese Methode für Sarkoide im periorbitalen Bereich und berichten von sehr guten Ergebnissen. Auch die Brachytherapie wird nur in wenigen Zentren angeboten und ist sehr kostenintensiv (Loschelder 2019).

Die möglichen negativen Auswirkungen Equiner Sarkoide im periorbitalen Bereich, sowohl bei ausbleibender Behandlung als auch bei inadäquater Therapieauswahl (Knottenbelt und Kelly 2000, Knottenbelt 1995) konnten auch in der vorliegenden Studie beobachtet werden. Fall 10 war massiv laserchirurgisch vorbehandelt. Dies führte zu ausgedehnten, breiten Narbenstrikturen und folglich zu einer starken Einschränkung der Lidbewegung, einer Expositionskeratitis sowie dem Verlust des Bulbus. Die moderne Lasertechnologie stellt eine vielversprechende Bereicherung in der Behandlung von Neoplasien dar. Dennoch ist zu beachten, dass bei falscher Handhabung bzw. zu intensivem Einsatz Schäden verursacht werden können. Compston et al. (2016) berichten von einer Rezidivfreiheit von 83 % nach 1–3-maliger Laserbehandlung. Zu beachten ist, dass es sich in der genannten Studie um ausgewählte Patienten mit Equinen Sarkoiden unterschiedlicher Lokalisation handelt. Die Autoren beschreiben ausschließlich Fälle ohne vorherige chirurgische Therapie, bei denen eine mindestens 1 cm breite, zirkuläre Resektion von adspektorisch

und palpatorisch gesundem Gewebe möglich war. Dieses Kriterium ist insbesondere im periorbitalen Bereich selten erfüllt, weshalb in unserer Studie wiederholte Behandlungseinheiten mit schichtweiser Abtragung von Tumorgewebe nötig waren. Aus diesem Grund ist eine rein chirurgische Exzision ohne adjuvante Therapieverfahren in dieser Körperregion in den meisten Fällen abzulehnen und erklärt die von *Knottenbelt* und *Kelly* (2000) beschriebene Rezidivrate von 82%. Vorzüge der Laserbehandlung sind die exzellente Hämostase durch Koagulation der Gefäße, die hohe Präzision sowie eine gute Wundheilung mit kalkulierbarer Schädigung umliegenden Gewebes bei adäquater Anwendung.

Eine weitere Behandlungsoption mittels Laser bietet die Photodynamische Therapie (PDT), ein für die Tumorthherapie entwickeltes Therapieverfahren mit Einsatzgebieten in der Ophthalmologie, bei Neoplasien der Haut, sowie schlecht heilenden Wunden (*Castano et al.* 2014, *Tóth et al.* 2008, *Dogherty et al.* 1998). Die geringe Eindringtiefe von 2 mm (*Golding et al.* 2017) ist ein Kriterium, die PDT nicht primär bei Neoplasien größeren Durchmessers anzuwenden, sondern vorzugsweise bei flachen Hautveränderungen und nach chirurgischer bzw. laserchirurgischer Behandlung. Neben direkter Schädigung der Tumorzellen und Störung der Mikrovaskularisation stellt die mögliche Konditionierung des Immunsystems (*Korbelik und Dougherty* 1999, *Dougherty et al.* 1998, *Korbelik* 1996) für die Langzeitprognose von Tumorpatienten, insbesondere für das Equine Sarkoid einen vielversprechenden Ansatz dar. Diodenlaser sind im Vergleich zu anderen Lasersystemen preiswerter, dennoch gilt große Vorsicht in der Behandlung von Equinen Sarkoiden im periorbitalen Bereich. Aus eigener Erfahrung können auch mittels Laserbehandlung sensible Strukturen primär verletzt oder sekundär durch Narbenstrukturen in ihrer Funktion eingeschränkt werden (siehe Fall 10).

Über die intratumorale Behandlung von Equinen Sarkoiden mit Mitomycin als Zytostatikum liegt derzeit nur eine vergleichbare Studie vor (*McKane und Comer* 2013).

McKane und Comer (2013) berichteten von hervorragenden Ergebnissen, insbesondere im periorbitalen Bereich, mit einer Konzentration von 0,4 mg/ml Mitomycin-C in 8-wöchigen Abständen. An den beschriebenen Behandlungserfolg einer 100%igen Regression ohne Rezidive, konnte mit der vorliegenden Studie jedoch nicht angeknüpft werden. In einigen Fällen kamen zusätzliche Methoden (Laser, PDT) zum Einsatz, um eine vollständige Regression zu erreichen. Die Studie von *McKane und Comer* (2013) unterscheidet sich, bezogen auf die Anwendung von Mitomycin, vom Behandlungsschema dieser Studie in der Konzentration (1 mg/ml), sowie den Behandlungsintervallen (2–4 Wochen). Das Nachwachsen von weißen Haaren im behandelten Bereich wurde in beiden Studien beobachtet.

Über die Wirksamkeit von Aciclovirsalbe bei Equinen Sarkoiden wurden 2 ähnlich aufgebaute Studien mit unterschiedlichem Ergebnis publiziert (*Haspeslagh et al.* 2017, *Stadler et al.* 2011). Aciclovir wurde zur Behandlung von Herpesviren entwickelt und ist auf zelluläre sowie virale Enzyme zur Aktivierung angewiesen. Es stellt sich die Frage, ob dies auch in Zellen, die mit BPV infiziert sind, möglich ist. Aciclovir wurde in der vorliegenden Studie als adjuvante Therapie angewendet und somit ist dessen alleinige Wirkung auf Equine Sarko-

ide nicht abschließend beurteilbar. Mit Bezugnahme auf die Studie von *Stadler et al.* (2011) ist die topische Anwendung von Aciclovirsalbe bei Equinen Sarkoiden gerechtfertigt. Zudem konnten pflegende Effekte bei gleichzeitig geringem Nebenwirkungspotenzial beobachtet werden. Bei der Behandlung Equiner Sarkoide im periorbitalen Bereich sind die Anzahl notwendiger Therapieeinheiten sowie Zeit- und Kostenfaktoren schwer abschätzbar. Die Besitzercompliance spielt eine maßgebliche Rolle für einen langfristigen Therapieerfolg. Dies setzt eine ausführliche Aufklärung über dieses Krankheitsgeschehen und die mögliche Gefahr von Rezidiven voraus. Die Prognose für eine erneute Tumoregression bzw. Funktionserhalt umliegender Strukturen ist umso erfolversprechender, je früher eine adäquate Therapie eingeleitet wird. Das Behandlungsschema richtet sich nach der Individualität dieser tumorösen Erkrankung, deren Verlauf, sowie dem Engagement und der finanziellen Mittel der Patientenbesitzer.

Zusammenfassend wurden insgesamt 15 Pferde mit Equinen Sarkoiden mit verschiedenen Therapiekombinationen behandelt. In 13 Fällen konnte eine vollständige Regression ohne Rezidiv im bisherigen Beobachtungszeitraum von mindestens 11 bis 61 Monaten erreicht werden. Bei einem im fortgeschrittenen Stadium vorgestellten Patienten lag das Therapieziel in der Verbesserung der Symptomatik. Ein Fall konnte aus mangelnder Besitzercompliance nicht vollständig austherapiert werden. Die angewandten Methoden stellen im Einzelnen moderne, etablierte Therapieverfahren dar. Die hier beschriebenen Erfahrungen der kombinierten, multimodalen Anwendung belegen ein effektives Verfahren in der Behandlung Equiner Sarkoide im periorbitalen Bereich.

Fazit für die Praxis

Equine Sarkoide im periorbitalen Bereich kommen regelmäßig vor und gelten allein durch ihre Lokalisation in der Nähe sensibler anatomischer Strukturen von Beginn an als ernst zu nehmende Diagnose. Nach umfassender Aufklärung der Besitzer über mögliche Komplikationen, sollte umgehend nach Diagnosestellung eine adäquate Therapie begonnen werden. Die Kombination spezieller Behandlungsmethoden erhöht dabei die Erfolgsrate. Konsequente und regelmäßige Kontrolluntersuchungen und umgehend wiederholter Therapieversuch im Fall von Rezidiven sind essenziell, um langfristige Erfolge zu erzielen und die Funktion umliegender Strukturen zu erhalten.

Literatur

- Angelos J., Marti E., Lazary S., Carmichael L.* (1991) Characterization of BPV-like DNA in equine sarcoids. *Arch. Virol.* 119, 95–109
- Angelos J., Oppenheim Y., Rebhun W., Mohammed H., Antczak D. F.* (1988) Evaluation of breed as a risk factor for sarcoid and uveitis in horses. *Anim. Genet.* 19, 411–425
- Bertone A. L., McClure J. J.* (1990) Therapie for sarcoids. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 12, 262–265
- Bienert A., Bubeck K.* (2005) Equine Sarkoide – Therapeutische Ansätze und Möglichkeiten. *Pferdespiegel* 8, 78–85; DOI 10.1055/s-0029-1237588
- Bolboaca M., Iliescu T., Kiefer W.* (2004) Infrared absorption, Raman, and SERS investigations in conjunction with theoretical simulations on a phenothiazine derivative. *Chemical Physics* 298, 87–95

- Brandt K., Ohnesorge B., Döpfer D., Deegen E. (1996) Equine Sarkoide – Vorkommen und Behandlung. *Pferdeheilkunde* 12, 739–748; DOI 10.21836/PEM19960502
- Broström H. (1995) Equine Sarcoids. A Clinical and Epidemiological Study in Relation to Equine Leucocyte Antigens (ELA). *Acta Vet. Scand.* 36, 223–236
- Broström H., Fahlbrink E., Dubath M. L., Lazary S. (1988) Association between equine leucocyte antigens (ELA) and equine sarcoid tumors in the population of Swedish halfbreds and some of their families. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 19, 215–223
- Carstanjen B., Jordan P., Lepage O. M. (1997) Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy – A retrospective study on 60 cases. *Can. Vet. J.* 38, 773–776
- Castano A. P., Demidova T. N., Hamblin M. R. (2014) Photodiagnosis Photodyn. Ther. Author manuscript; available in PMC 2014 July 23
- Chambers G., Ellsmore V. A., O'Brien P. M., Reid S. W. J., Love S., Campo M. S., Nasir L. (2003) Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *General Virol.* 84, 1055–1062; DOI 10.1099/vir.0.18947-0
- Compston P. C., Turner T., Wylie C. E., Payne R. J. (2016) Laser surgery as a treatment for histologically confirmed sarcoids in the horse. *Equine Vet. J.* 48, 451–456
- Diehl M., Vingerhoets M., Stornetta D. (1987) Spezifische Methoden zur Entfernung des Equinen Sarkoides. *Collegium Veterinarium XVIII*: 14–17
- Dos Santos A. F., Terra L. F., Wailemann R. A. M., Oliveira T. C., de Moraes Gomes V., Mineiro M. F., Meotti F. C., Bruni-Cardoso A., Baptista M. S., Labriola L. (2017) Methylene blue photodynamic therapy induces selective and massive cell death in human breast cancer cells. *BMC Cancer* 17, 194; DOI 10.1186/s12885-017-3179-7
- Dougherty T. J., Gomer C. J., Henderson B. W., Jori G., Kessel D., Korbelik M., Moan J., Peng Q. (1998) Photodynamic Therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 889–905
- Foy J. M., Rashmir-Raven A. M., Brashier M. K. (2002) Common equine skin tumors. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.* 24, 242–253
- Fürst A., Martens A., Bogaert L. (2009) Das Equine Sarkoid. *Cont. Vet. Educ. Pferd* 1, 1–32
- Giuliano E. A., Ota J., Tucker S. A. (2007) Photodynamic therapy: basic principles and potential uses for the veterinary ophthalmologist. *Vet. Ophthalmol.* 10, 337–343
- Golding J. P., Kemp-Symonds J. G., Dobson J. M. (2017) Glycolysis inhibition improves photodynamic therapy response rates for equine sarcoids. *Vet. Comp. Oncol.* 15, 1543–1552; DOI 10.1111/vco.12299
- Hainisch E. K., Brandt S. (2014) Das Sarkoid als häufigster Hauttumor bei Pferden und Pferdeartigen. *Pferdespiegel* 2, 75–83; DOI 10.1055/s-0034-1368439
- Hamann J., Grabner A. (2005) Das Equine Sarkoid – der häufigste Hauttumor beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 21, 273–279; DOI 10.21836/PEM20050401
- Haspeslagh M., Garcia M. J., Vlaminck L. E. M., Martens A. M. (2017) Topical use of 5% acyclovir cream for the treatment of occult and verrucous equine sarcoids: a double-blinded placebo-controlled study. *BMC Vet. Res.* 13, 296
- Hollis A., Berlato D. (2017) Initial experience with high dose rate brachytherapy of periorbital sarcoids in the horse. *Equine Vet. Educ.* 30, 444–449
- Hopp M., Biffar R. (2017) Photodynamische Therapie – Blau vs. Grün. *Jahrbuch Lasierzahnmedizin* 94, 104
- Jackson C. (1936) The incidence and pathology of tumors of domestic animals in South Afrika. *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* 6, 378–385
- Knottenbelt D. C. (2005) A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clinical Techniques in Equine Practice* 4, 278–295; DOI 10.1053/j.ctep.2005.10.008
- Knottenbelt D. C. (2019) The Equine Sarcoid – Why are there so many Treatment Options? *Vet. Clin. Equine* 35, 243–262
- Knottenbelt D. C., Edwards S. E. R., Daniel E. A. (1995) The diagnosis and treatment of the equine sarcoid. *In Pract.* 17, 123–129
- Knottenbelt D. C., Kelly D. F. (2000) The diagnosis and treatment of periorbital sarcoid in the horse: 445 cases from 1974 to 1999. *Vet. Ophthalmol.* 3, 169–191
- Knowles E. J., Tremaine W. H., Pearson G. R., Mair T. S. (2016) A database survey of equine tumors in the United Kingdom. *Equine Vet. J.* 48, 280–284; DOI 10.1111/evj.12421
- König K., Meyer H. (1993) Photodynamische Aktivität von Methylenblau. *Akt. Dermatol.* 19, 195–198
- Korbelik M. (1996) Induction of tumor immunity by photodynamic therapy. *J. Clin. Laser Med. Surg.* 14, 329–34
- Korbelik M., Dougherty G. J. (1999) Photodynamic therapy-mediated immune response against subcutaneous mouse tumors. *Cancer Res.* 59, 1941–1946
- Lazary S. (1987) Untersuchungen über die Anfälligkeit für die Erkrankung an equinem Sarkoid. *Collegium Veterinarium XVIII*: 12–13
- Lazary S., Gerber H., Glatt P. A., Straub R. (1985) Equine leucocyte antigens in sarcoid-affected horses. *Equine Vet. J.* 17, 283–286
- Lepage M. F., Carstanjen B., Tschärner C. (1998) Equines Sarkoid (Teil 1): Ursache, Diagnose, Differentialdiagnose. *Prakt. Tierarzt* 79, 627–636
- Loschelder J., Winter J., Gehlen H. (2019) Therapiemöglichkeiten bei Equinen Sarkoiden. *Pferdeheilkunde* 35, 25–33; DOI 10.21836PEM20190104
- Martens A., De Moor A., Ducatelle R. (2001) PCR Detection of Bovine Papilloma Virus DNA in Superficial Swabs and Scrapings from Equine Sarcoids. *Vet. J.* 161, 280–286; DOI 10.1053/tvjl.2000.0524
- Marti E., Lazary S., Antczak D. F., Gerber H. (1993) Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 25, 397–407
- McConaghy F. F., Davis R. E., Reppas G. P., Rawlinson R. J., McClintock S. A., Hutchins D. R., Hodgson D. R. (1994) Management of equine sarcoids: 1975–93. *New Zeal. Vet. J.* 42, 180–184
- McKane S. A., Coomer R. P. (2013) A practical protokol for the clinical use of Mitomycin-C in the treatment of sarcoids in horses. *J. Vet. Intern. Med.* 28, Abstract from the 6th ECEIM Congress: 704
- Pascoe R. R., Knottenbelt D. C. (1999) *Manual of Equine Dermatology*. W.B. Saunders, London, UK, 244–250
- Ragland W. L., Spencer G. R. (1970) Equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 2, 2–11
- Souza C., Villarino N. F., Farnsworth K., Black M. E. (2017) Enhanced cytotoxicity of bleomycin, cisplatin, and carboplatin on equine sarcoid cells following electroporation-mediated delivery in vitro. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 40, 97–100; DOI 10.1111/jvp.12331
- Spiess B. M. (2012) The use of lasers in veterinary ophthalmology: recommendations based on literature. *Photon Lasers Med.* 1, 95–102
- Stadler S., Kainzbauer C., Haralambus R., Brehm W., Hainisch E., Brandt S. (2011) Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. *Vet. Rec.* 168, 187; DOI 10.1136/vr.c5430
- Studer S., Gerber V., Straub R., Brehm W., Gaillard C., Lüth A., Burger D. (2007) Erhebung der Prävalenz von Erbkrankheiten bei dreijährigen Schweizer Warmblutpferden. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 149, 161–171; DOI 10.1024/0036-7281.149.04.161
- Teifke J. P. (1994) Morphologic and molecular biologic studies of the etiology of equine sarcoid. *Tierärztl. Prax.* 22, 368–376
- Teifke J. P., Weiss E. (1991) Nachweis boviner Papillomavirus-DANN in Sarkoiden des Pferdes mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 104, 187–192
- Tóth J., Huthmann S., Arentz J., Hollerrieder J. (2008) Eosinophile ulzerierende Dermatitis – Die Behandlung mittels photodynamischem Laser. *Pferdespiegel* 4, 1–5
- Tozon N., Kramaric P., Kos Kadunc V., Sersa G., Cemazar M. (2016) Elektrochemotherapy as a single or adjuvant treatment to surgery of cutaneous sarcoid tumours in horses: a 31-case retrospective study. *Vet. Rec.* 179, 627; DOI 10.1136/vr.103867
- Wobeser B. K. (2017) Making the Diagnosis: Equine Sarcoid. *Vet. Pathol.* 54, 9–10; DOI 10.1177/0300985816664793
- Wobeser B. K., Davis J. L., Hill J. E., Jackson M. L., Kidney B. A., Mayer M. N., Townsend H. G. G., Allen A. L. (2010) Epidemiology of equine sarcoids in horses in western Canada. *Can. Vet. J.* 51, 1103–1108