Aus dem Department für Kleintiere und Pferde
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

Universitätsklinik für Pferde
(Leitung: Univ.-Prof. Dr.med.vet. Florien Jenner Dipl.ACVS Dipl.ECVS)

Multimodale, kombinierte Tumortherapie und deren Behandlungserfolg bei hochgradigen equinen Sarkoiden an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien von 2001-2020

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von
Gina Figge

Wien, im September 2022

Betreuer: Dr. med. vet. Edmund Hainisch PhD.
Universitätsklinik für Pferde
Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Begutachter/In: Ao.Univ.-Prof. Dr. med. vet. Sabine Sykora
Universitätsklinik für Pferde
Department für Kleintiere und Pferde
Veterinärmedizinische Universität Wien

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 6
1.1. Sarkoidarten 6
1.1.1. Okkulte Sarkoide 7
1.1.2. Verruköse Sarkoide 7
1.1.3. Noduläre Sarkoide 8
1.1.4. Fibroblastische Sarkoide 8
1.1.5. Malevolente Sarkoide 9
1.1.6. Gemischte Sarkoide 10
1.2. Diagnose 10
1.3. Therapie 11
1.3.1. Chirurgie 12
1.3.1.1. Chirurgische Exzision mit Skalpell 12
1.3.1.2. Elektrochirurgie 13
1.3.1.3. Laser Exzision 13
1.3.1.4. Elastratorring und Ligatur 13
1.3.1.5. Kryotherapie 14
1.3.1.6. Hyperthermie 14
1.3.2. Chemotherapie 15
1.3.2.1. Cisplatin 15
1.3.2.2. Carboplatin 15
1.3.2.3. 5-Fluorourazil 16
1.3.2.4. AW5 16
1.3.2.5. Mitomycin-C 16
1.3.2.6. Bleomycin 16
1.3.2.7. Elektrochemotherapie 17
1.3.3. Virostatika 17
1.3.3.1. Aciclovir 17
1.3.4. Gentherapie 18
1.3.5. Strahlentherapie 18
1.3.5.1. Teletherapie 18
1.3.5.2. Brachytherapie 18

1.3.6. Immuntherapie 19
1.3.6.1. Bacillus Calmette-Guérin 19
1.3.6.2. Imiquimod 5 % 19
1.3.6.3. Interleukin-2 19
1.3.6.4. Therapeutische Vakzine 20
1.3.6.5. Autoimplantation 20
1.3.7. Phytotherapie 20
1.3.7.1. XXTERRA®-Salbe 20
1.3.7.2. Iscador® 21
1.3.8. Photodynamik 21
1.3.9. Andere Therapien 21
1.3.9.1. Palliativ 21
2. Hypothese und Ziele 23
3. Material und Methode 24
3.1. Datensammlung 24
3.2. Inklusions- und Exklusionskriterien 24
3.3. Einteilung der Daten 25
3.4. Klassifizierung Schweregrad 25
3.5. Statistische Methoden 27
4. Ergebnisse 28
4.1. Auswertung 28
4.1.1. Geschlecht und Alter 28
4.1.2. Farbverteilung 29
4.1.3. Rasseverteilung 29
4.1.4. Sarkoidverteilung 30
4.1.5. Art der Sarkoide 31
4.1.6. Vorbehandlungen 32
4.1.7. Behandlung/Therapie 33
4.1.8. Behandlungserfolg/Rezidivrate 36
4.1.9. Komplikationen 38
5. Diskussion 39

6. Zusammenfassung 47

7. Summary 48

8. Abkürzungen 49

9. Tabellenverzeichnis 50

10. Abbildungsverzeichnis 51

11. Literaturverzeichnis 52

1. Einleitung

Jeder auf Pferdemedizin spezialisierte Tierarzt wird im Laufe seiner Karriere auf „Equine Sarkoide“ treffen. Sie werden durch das bovine Papillomvirus (BPV) Typ 1 und 2 ausgelöst. 2013 wurde in Brasilien ein neues δ-Papillomvirus, dass bovine Papillomvirus 13 (BPV-13), nachgewiesen, welches auch an der Entstehung von Sarkoiden beteiligt sein könnte (Lunardi et al., 2013). Jedoch geht aus einer neueren Studie hervor, dass das BPV 13 in Österreich keine große Bedeutung bei der Entstehung und Entwicklung von equinen Sarkoiden hat (Jindra et al., 2021). Das Sarkoid ist mit einer Prävalenz von 1–12 % der häufigste Hauttumor bei Pferden, Eseln, Maultieren, Mauleseln und Zebras (Hainisch und Brandt, 2014). Es ist ein gutartiger Hauttumor, welcher zwar nicht zur Metastasierung neigt, jedoch aggressiv und infiltrativ wachsen kann (Scott und Miller, 2003). Häufig sind sie am Kopf, Hals, Bauch, im Zwischenschenkelspalt, an Gliedmaßen und am Präputium zu finden (Knottenbelt et al., 2015). Es können Pferde jeder Altersgruppe equine Sarkoide entwickeln. Am häufigsten werden sie aber im Alter zwischen zwei bis neun Jahren das erste Mal wegen equinen Sarkoiden vorgestellt. Eine eindeutige Geschlechterdisposition konnte bisher noch nicht festgestellt werden, es scheint aber, als würden Wallache häufiger betroffen sein als Stuten oder Hengste. Bei der Therapie der Sarkoide sollte darauf geachtet werden, dass sie immer individuell auf das Sarkoid angepasst ist (Knottenbelt, 2019).

1.1. Sarkoidarten

Grundsätzlich kann man sechs verschiedene Arten beim equinen Sarkoid unterscheiden: okkulte, verruköse, noduläre, fibroblastische, malevolente und gemischte Sarkoide. Bei der nodulären und der fibroblastischen Form werden die Sarkoide nochmal in kleinere Untergruppen eingeteilt (Abb. 1) (Knottenbelt et al., 2015).

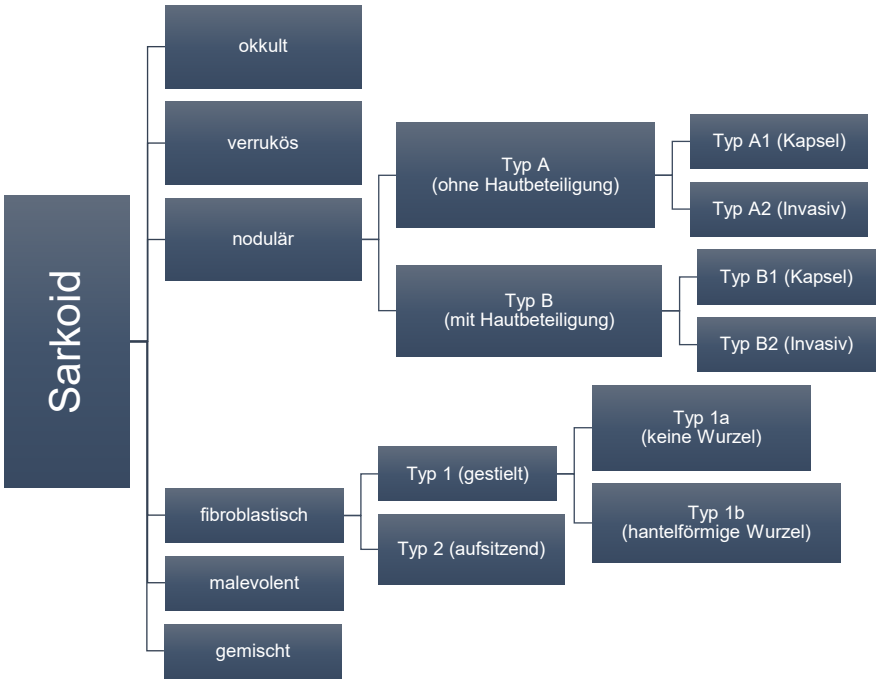

Abb. 1: Arten von equinen Sarkoiden (modifiziert nach Knottenbelt et al., 2015)

1.1.1. Okkulte Sarkoide

Sie stellen die mildeste Form dar, sind flach, langsam wachsend und ziehen nicht in tiefere Gewebeschichten. Die betroffenen Pferde haben meist runde bis eiförmige alopetische Hautareale die teilweise auch hyperkeratotisch sein können (Knottenbelt et al., 2015). Am häufigsten sind diese Sarkoide an wenig behaarten Körperstellen, z.B. um die Augen oder am Maul herum, zu finden. Okkulte Sarkoide können über mehrere Jahre vorhanden sein, ohne sich zu verändern. Kommt es zu einer Verletzung, kann ein starkes Wachstum ausgelöst werden, wodurch sich das okkulte Sarkoid in ein deutlich aggressiveres fibroblastisches Sarkoid umwandeln kann (Hainisch und Brandt, 2014).

1.1.2. Verruköse Sarkoide

Das verruköse Sarkoid wird aufgrund seiner Form auch als warzenförmiges Sarkoid bezeichnet (Knottenbelt et al., 2015). Das Aussehen kann sehr variabel sein. So können die betroffenen Hautareale rau und hyperkeratotisch erscheinen oder als flache, schuppige Bereiche auftreten. Am häufigsten betroffen sind die Achselhöhlen und die Leistenregion, gelegentlich kommen sie aber auch im Gesicht oder am Ohr vor (Ogłuszka et al., 2021; Knottenbelt et al., 1995). Die Größe der verrukösen Sarkoide kann sehr stark variieren, meist

sind sie kleiner als 6 cm, können aber auch deutlich größer sein (Knottenbelt et al., 2015). Auch verruköse Sarkoide können sich verletzungsbedingt in die deutlich aggressiveren fibroblastischen Sarkoide umwandeln (Ogłuszka et al., 2021).

1.1.3. Noduläre Sarkoide

Die nodulären Sarkoide gelten als feste, gut abgrenzbare, kugelförmige oder eiförmige Umfangsvermehrungen und sitzen im subkutanen Gewebe. Am häufigsten sind sie in der Leistenregion, periokulär und ums Maul herum zu finden. Besonders an den Augenlidern kann es zu starken Infiltrationen in tiefere Gewebsschichten kommen (Knottenbelt et al., 2015). Durch Verletzungen oder mechanische Reize können sich die nodulären, genauso wie die okkulten und verrukösen Sarkoide, zu einer deutlich aggressiveren Form umwandeln. Basierend auf dem Grad der Hautbeteiligung unterscheidet man zwei Typen (Ogłuszka et al., 2021), diese können wiederum in Subtypen unterteilt werden (Knottenbelt et al., 2015).

Beim Typ A ist die Haut intakt und frei verschiebbar (Knottenbelt et al., 2015). Die Sarkoide vom Typ A1 haben eine gut abgrenzbare Kapsel und können unabhängig von der Haut und den darunter liegenden Strukturen bewegt werden (Knottenbelt et al., 2015). Typ A2 Sarkoide sitzen in tieferen Gewebeschichten und sind weniger freibeweglich (Knottenbelt et al., 2015).

Die nodulären Sarkoide vom Typ B verursachen meist deutliche Hautveränderungen. Die Haut ist oft alopetisch oder hyperkeratotisch und teilweise ulzerativ verändert. Je nachdem wie stark die Sarkoide schon in tiefere Gewebeschichten eingewachsen sind, können sie in Typ B1 und Typ B2 unterschieden werden (Knottenbelt et al., 2015).

Typ B1 Sarkoide wachsen nicht in die Tiefe, sie besitzen in der Regel noch einen Kapselanteil, wodurch sie noch ein gewisses Maß an Beweglichkeit besitzen. Typ B2 Sarkoide wachsen deutlich invasiver. Sie besitzen keinen Kapselanteil mehr und sind dadurch nicht mehr frei verschiebbar (Knottenbelt et al., 2015).

1.1.4. Fibroblastische Sarkoide

Fibroblastische Sarkoide stellen, im Vergleich zu den zuvor genannten Sarkoidarten, eine deutlich aggressivere Form dar. Durch ihr fleischiges und ulzeratives Aussehen gleicht ihr

Erscheinungsbild dem einer richtigen Neoplasie. Auch diese Sarkoide können in verschiedene Typen und Subtypen unterteilt werden (Knottenbelt et al., 1995; Ogłuszka et al., 2021).

Grundsätzlich besitzen alle fibroblastischen Sarkoide vom Typ 1 einen schmalen Hautstiel, an dessen Ende sich ein fleischiger, ulzerierender Tumor befindet (Knottenbelt et al., 2015).

Beim Subtyp 1a ist an der Stielbasis kein invasives, wurzelartiges Wachstum feststellbar, somit beschränkt sich das Tumorwachstum auf den Bereich oberhalb des Stieles (Knottenbelt et al., 2015).

Fibroblastische Sarkoide vom Typ 1b wachsen meist über den Stiel hinaus in das umliegende Hautgewebe. Bei der Palpation der Stielbasis ist deutlich verdicktes, in die Tiefe ziehendes Gewebe zu spüren. Deswegen wird diese Form auch als „hantelförmiges Sarkoid“ bezeichnet (Knottenbelt et al., 2015).

Die Typ 2 Sarkoide besitzen keinen erkennbaren Stiel und sitzen dementsprechend direkt auf der Haut auf. Sie haben eine breite Basis, wachsen invasiv und haben oft keine klar definierten Ränder (Knottenbelt et al., 2015; Ogłuszka et al., 2021).

Betroffene Körperregionen sind meist die Leistengegend, Augenlider und die Beine (Ogłuszka et al., 2021). Besonders bei oberflächlichen Wunden an den Gliedmaßen stellen Sarkoide vom Typ 1b eine häufige Komplikation dar (Knottenbelt et al., 2015). Außerdem haben sie eine hohe Rezidivrate und können durch ihr äußerliches Erscheinungsbild mit Granulationsgewebe verwechselt werden (Ogłuszka et al., 2021).

1.1.5. Malevolente Sarkoide

Malevolente Sarkoide wachsen sehr schnell, aggressiv und invasiv (Bergvall, 2013). Sie kommen selten vor, können aber in die Lymphgefäße infiltrieren und dort zu dicken Tumorsträngen werden, die fest an ihrem Untergrund sitzen. Dadurch ist eine erfolgreiche Behandlung schwerer, was zu einer schlechteren Prognose führt (Ogłuszka et al., 2021). Es wird vermutet, dass sie sich aus einem mechanisch gereizten fibroblastischen Sarkoid entwickeln können. Am häufigsten sind sie am Ellbogen, an der Flanke oder am Wangenbereich zu finden (Knottenbelt et al., 2015).

1.1.6. Gemischte Sarkoide

Bei den gemischten Sarkoiden handelt es sich oft um eine Kombination aus verrukösen und nodulären Sarkoiden. Es können aber alle anderen Sarkoidarten daran beteiligt sein. Ausschlaggebend für das Wachstum und die Wachstumsgeschwindigkeit ist bei den gemischten Sarkoiden der fibroblastische Anteil. Je höher dieser ist, umso schneller wächst das Sarkoid. Am häufigsten sind sie im Gesicht, an den Augenlidern, in der Leistenregion und an der Oberschenkelinnenseite zu finden (Knottenbelt et al., 2015). Sie entstehen meist durch ein Trauma oder sind das Ergebnis einer erfolglosen Behandlung (Hainisch und Brandt, 2014; Knottenbelt, 2005).

1.2. Diagnose

Auch wenn die Gewebebiopsie ein gutes Hilfsmittel zur Diagnosesicherung ist, wird sie nur selten genutzt. Der Eingriff ist zu invasiv und könnte ein starkes und aggressives Zellwachstum auslösen. Eine nicht invasive und deutlich sensitivere und hoch spezifische Methode stellt die virusspezifische PCR dar. Hierfür werden Hautschuppen, Tupferproben oder Haare mit Wurzeln benötigt. Die Proben werden entweder direkt von den Läsionen selbst oder unmittelbar daneben entnommen. Die aus den Proben gewonnene DNA wird dann auf das BPV 1 oder 2 untersucht (Pratscher et al., 2019).

Am häufigsten wird die Diagnose aber aufgrund des klinischen Erscheinungsbildes gestellt, und das meist, ohne eine zusätzliche histopathologische Untersuchung gemacht zu haben. Da die Genauigkeit der rein klinischen Diagnose nie hinterfragt wurde, hatten Koch et al. (2018) Eine Studie durchgeführt, welche zu dem Ergebnis kommt, dass 80 % der TierärztInnen equine Sarkoide von anderen Hauterkrankungen unterscheiden und richtig diagnostizieren konnten. Lediglich die noch unerfahrenen TierärztInnen haben sich eher falsch entschieden (Koch et al., 2018).

Deswegen wurde von Haspeslagh et al. (2018) ein diagnostisches Protokoll entwickelt, welches verschiedene klinische Merkmale von equinen Sarkoiden beinhaltet. Sobald Merkmale auf einen Patienten zutreffen, werden dafür Punkte vergeben, wodurch ein Scoring entsteht. Je höher die Punktzahl am Ende ist, umso wahrscheinlicher ist es, dass es sich bei der tumorösen Hautveränderung um ein equines Sarkoid handelt. Bei einer Punktzahl zwischen 15 und fünf wird eine Biopsie empfohlen, um die klinische Diagnose zu bestätigen. Bei einer Punktzahl unterhalb von fünf ist es unwahrscheinlich, dass es sich um ein equines

Sarkoid handelt. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass solch ein diagnostisches Protokoll besonders für die noch unerfahrenen TierärztInnen ein gutes Hilfsmittel zur Diagnosestellung ist (Haspeslagh et al., 2018).

Die wichtigsten Differentialdiagnosen für die einzelnen Sarkoidtypen sind in Tabelle 1 aufgelistet. Da nicht jede tumorartige Hautveränderung ein Sarkoid ist, ist es für die weitere Behandlung von enormer Wichtigkeit vorher eine sichere Diagnose gestellt zu haben.

Tab. 1: Differentialdiagnosen (modifiziert nach Loschelder et al., 2019)

Sarkoidtyp	Differentialdiagnosen
okkult	Follikulitis, kreisrunder Haarausfall
verrukös	Papillome, Plattenepithelkarzinom, Dermatophytosen
nodulär	Eosinophiles Granulom, Fremdkörper Granulom, Andere Neoplasie
fibroblastisch	Granulationsgewebe, Plattenepithelkarzinom
malevolent	Plattenepithelkarzinom, Lymphom, Lymphangitis
gemischt	Granulationsgewebe, Pemphigus, Habronemiasis

1.3. Therapie

Bisher gibt es keine einheitliche Behandlungsmethode, jedes Sarkoid muss individuell betrachtet und behandelt werden. Dabei stellen die Anzahl, die Größe, die Art, die Körperstelle, die Toleranz des Pferdes und die finanziellen Möglichkeiten des Besitzers wichtige Faktoren dar, die beachtet werden müssen. Das Therapieziel sollte nicht nur die Entfernung des Tumors selbst sein, sondern auch das Verhindern von Rezidiven, da besonders bei diesen die Behandlung oft deutlich schwieriger, teurer und zeitintensiver ist. Dies hängt damit zusammen, dass Rezidive deutlich therapieresistenter sind, wodurch die Prognose oft vorsichtig bis schlecht ist. Deswegen ist es besonders wichtig, die TierbesitzerInnen umfangreich aufzuklären (Hainisch und Brandt, 2014; Loschelder et al., 2019).

Mittlerweile gibt es viele verschiedene Behandlungsmöglichkeiten. Diese können entweder allein oder als Kombination angewendet werden. Knottenbelt unterteilt sie in verschiedene Gruppen: die chirurgische Therapie, die Chemotherapie, die Immuntherapie, die Gentherapie, die Radiotherapie, die Photodynamik, die Phytotherapie und viele weitere Therapiemöglichkeiten (Knottenbelt, 2019).

1.3.1. Chirurgie

Alle chirurgischen Methoden und Eingriffe zur Behandlung von Sarkoiden sind schmerzhaft. Dementsprechend sollten die Tiere gut analgetisch abgedeckt sein (Hainisch und Brandt, 2014). Zu den chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten gehören die Exzisionen, dabei kann es sich um Teilexzisionen oder eine komplette Exzision handeln. Bei einer vollständigen Exzision sollte der Tumor im gesunden Gewebe abgesetzt werden, da es sonst früher oder später zu Rezidiven kommt (Hamann & Grabner, 2005). Teilexzisionen werden meistens vorgenommen, wenn Tumore sehr groß sind und es aufgrund ihrer Lage nicht möglich ist sie vollständig zu entfernen. In diesen Fällen wird zusätzlich eine weitere Behandlungsmethode wie die Chemotherapie angewendet (Knottenbelt et al., 2015). Für die chirurgische Exzision gibt es verschiedene Hilfsmittel, mit denen die Behandlung durchgeführt werden kann. Dazu gehören das Skalpell, der Hochfrequenz-Kauter (HF-Kauter) oder verschiedene Laser. Weitere chirurgische Methoden stellen Ligaturen, Kryotherapie oder Hyperthermie dar.

1.3.1.1. Chirurgische Exzision mit Skalpell

Die chirurgische Entfernung mit einem Skalpell wird meistens dann durchgeführt, wenn die Sarkoide an gut erreichbaren Körperstellen sitzen, sich gut entfernen lassen und ein Wundverschluss ohne Probleme möglich ist. Das Sarkoid sollte vollständig entfernt werden, sodass die Schnittränder im gesunden Gewebe liegen, um das Risiko zu senken, dass sich Rezidive bilden. Es kann vorkommen, dass am Schnittrand noch Tumorgewebe zu finden ist, in diesem Fall ist es sinnvoll eine Chemotherapie oder Immuntherapie zusätzlich einzuleiten (Knottenbelt, 2019). Da die meisten Sarkoide jedoch schwer zu erreichen sind, liegt die Erfolgsrate bei dieser Art von Exzision meist zwischen 30–50 %. Viele Patienten entwickelten innerhalb von sechs Monaten nach der Behandlung ein Rezidiv (Taylor und Haldorson, 2013).

1.3.1.2. Elektrochirurgie

Bei einer kürzlich durchgeführten Studie wurde festgestellt, dass Exzisionen mit einem Hochfrequenz-Kauter eine 85%ige Erfolgsrate haben, wodurch sie einen deutlich besseren kurativen Output haben als andere chirurgische Methoden oder chemotherapeutische Behandlungen (Haspeslagh et al., 2016). Neben den minimalen Blutungen, die durch die Behandlung entstehen, eignet sich die Methode auch besonders gut für Sarkoide am Ohr oder der Ohrmuschel. Oft ist die Behandlung in diesem Bereich sehr schwierig, da wenig Bindegewebe und Muskulatur vorhanden ist und dort viele Blutgefäße entlanglaufen (Knottenbelt et al., 2015).

1.3.1.3. Laser Exzision

Die Sarkoidentfernung mit Hilfe eines Lasers wird schon seit vielen Jahren praktiziert. In der Studie von Compston et al., in welcher die Sarkoide mit einem Dioden- oder Nd:YAG-Laser reseziert wurden, gingen bei über 80 % der behandelten Patienten die Sarkoide in Remission (Compston et al., 2016; Knottenbelt, 2019). Durch die keimreduzierende Wirkung des Lasers vermindert er das Infektionsrisiko und fördert den Heilungsprozess. Außerdem werden umliegende Blutgefäße direkt verödet, wodurch während der Operation deutlich weniger Blutungen entstehen. Die CO_2-Laser haben gegenüber den Diodenlasern den Vorteil, dass es weniger thermische Verletzungen gibt. Diodenlaser haben eine geringere Leistungsfähigkeit, wodurch die Entfernung von großen Tumoren sehr zeitaufwendig sein kann (Knottenbelt et al., 2015). Bisher sind nur wenige Komplikationen bekannt. Es kann jedoch nach der Behandlung vermehrt zu Wunddehiszenzen kommen. Die Laserchirurgie kann bei Bedarf auch mit anderen Behandlungsmethoden, beispielsweise der Kryotherapie oder einer lokalen Chemotherapie, kombiniert werden (Knottenbelt, 2019).

1.3.1.4. Elastratorring und Ligatur

Ligaturen werden schon seit vielen Jahren bei Sarkoiden angewendet, besonders für die gestielten Sarkoide sind sie eine gute Behandlungsmöglichkeit. Dabei ist es wichtig, dass unterhalb der Ligatur kein Tumorgewebe zurückbleibt, da es sonst schnell zu Rezidiven kommen kann (Knottenbelt, 2019). Ligaturen sind einfach anzubringen, kostengünstig und können mit anderen Behandlungsmethoden kombiniert werden. Da Nahtmaterial nicht

elastisch genug ist, eignet sich dieses nicht um eine Ligatur zu setzen (Hainisch, 2005). Beim Verwenden von Elastratorringen wird empfohlen, mindestens zwei Ringe übereinander zu setzen, um den Abstand zwischen dem Resektionsrand und dem Sarkoid zu vergrößern (Hainisch und Brandt, 2014). Da sich die Elastratorringe nur auf max. 4 cm weiten lassen, sind sie nicht zur Anwendung bei größeren Tumoren geeignet. Die Lycra® Ligatur (Lycra® Fiber, Hauptsitz: The LYCRA Company Wilmington, Delaware, USA) ist reißfest, autoklavierbar und kann in jeder beliebigen Länge und in jedem benötigten Durchmesser hergestellt werden. Dabei behält sie ihre Elastizität und ist so besonders für größere Sarkoide gut geeignet (Hainisch, 2005).

1.3.1.5. Kryotherapie

Die Erfolgsrate bei der Kryotherapie variiert sehr stark. Die besten Erfolge gab es bisher bei kleinen, gut abgrenzbaren Sarkoiden. Bei der Behandlung ist es besonders wichtig, dass die Therapie korrekt durchgeführt wird (Knottenbelt et al., 2015). Es wird flüssiger Stickstoff auf das Sarkoid gegeben, wodurch intrazelluläre Eisschollen entstehen, welche die Zellmembran platzen lassen und so die Zelle zerstören. Die Haut und das darunter liegende Gewebe sollten während der Behandlung mit einer Temperatursonde überwacht werden. Eine gute Wirkung wird bei einer Temperatur zwischen -20 bis -30 Grad erreicht. Oft muss diese Behandlung wiederholt werden und es kann zur Depigmentierung der behandelten Haut kommen (Loschelder et al., 2019).

1.3.1.6. Hyperthermie

Die Hyperthermie oder auch Thermotherapie wird nur selten angewendet. Bei dieser Methode wird das Sarkoid stark erhitzt, wodurch die Tumorzellen, Proteine und andere intrazelluläre Strukturen beschädigt oder zerstört werden. Krebszellen scheinen im Vergleich zu gesundem Gewebe besonders empfindlich auf starke Wärme zu reagieren (Knottenbelt et al., 2015). Das Sarkoid wird für 30 Sek. auf ca. 50 Grad erhitzt. Dies wird mit Hilfe einer Thermosonde, die am Tumor befestigt wird, kontrolliert. Die Behandlung sollte für einen Zeitraum von fünf Wochen wöchentlich wiederholt werden (Loschelder et al., 2019; Hamann und Grabner, 2005). Ein großer Vorteil bei diesem Vorgehen ist, dass das gesunde Gewebe meist nur gering geschädigt wird (Knottenbelt et al., 2015).

1.3.2. Chemotherapie

Grundsätzlich können Chemotherapeutika systemisch, topisch oder intraläsional angewendet werden (Knottenbelt, 2019). Bisher gibt es wenige Berichte darüber, ob die systemischen Behandlungen erfolgreich waren (Hamann und Grabner, 2005), dabei könnten besonders die stark erkrankten Pferde von dieser Methode profitieren (Knottenbelt, 2019). Am häufigsten werden sie aber topisch eingesetzt. Hierzu werden hauptsächlich Zytostatika, Kaustika und Virostatika verwendet (Knottenbelt, 2019).

1.3.2.1. Cisplatin

Cisplatin besteht aus einem Schwermetallkomplex und hemmt die DNA-Replikation. Da es systemisch starke Nebenwirkungen auslöst, wird es beim Pferd nur topisch verwendet (Loschelder et al., 2019). Cisplatin gibt es bisher als Emulsion, Lösung oder als kleines Implantat, welches auch als Cisplatin Bead bezeichnet wird. Diese Beads sind kleine, biologisch abbaubare Kugeln, die 1,6 mg Cisplatin enthalten und oft als adjuvante Chemotherapie verwendet werden (Knottenbelt, 2019). Die Implantate sollten immer im Abstand von 2 cm eingesetzt werden (Hewes und Sullins, 2006). Das Einsetzen der Cisplatin Beads ist relativ einfach und es treten selten Nebenwirkungen auf. Außerdem haben sie gegenüber anderen Chemotherapeutika, z.B. Mitomycin-C, den Vorteil, dass der Wirkstoff langsam freigesetzt wird (Knottenbelt, 2019). Sowohl die Cisplatin Beads wie auch die Emulsion sind für Europa kommerziell nicht mehr erhältlich (Hainisch und Brandt, 2014).

1.3.2.2. Carboplatin

Beim Carboplatin handelt es sich um einen Cisplatin Abkömmling. Sie unterscheiden sich in ihrer Molekülgröße, wodurch das Carboplatin deutlich langsamer vom Körper verstoffwechselt wird und weniger toxische Nebenprodukte entstehen. Bevorzugt wird es bei langsam wachsenden Tumoren intraläsional angewendet. Obwohl es keine aussagekräftigen Berichte über die Wirksamkeit von Carboplatin gibt, wird es immer öfter als Alternative zum Cisplatin verwendet. Erhältlich ist das Carboplatin, genauso wie das Cisplatin auch, als Emulsion oder als Beads. Grundsätzlich treten nach der Anwendung von Carboplatin im Vergleich zum Cisplatin weniger Komplikationen nach einer Behandlung auf (Knottenbelt et al., 2015).

1.3.2.3. 5-Fluorourazil

Dieses Zytostatikum wird häufig zur Behandlung von oberflächlichen Hauttumoren beim Menschen eingesetzt. Es enthält 5 % 5-Fluorourazil und hemmt die DNA-Synthese (Loschelder et al., 2019). Bisher gibt es gute Erfolge bei der Behandlung von okkulten und verrukösen Sarkoiden. Außerdem kann es ohne Probleme mit anderen chirurgischen Behandlungsmethoden kombiniert werden (Knottenbelt, 2019).

1.3.2.4. AW5

AW5 ist eine Salbe und besteht aus einer Kombination von Fluorouracil, Thiouracil, Schwermetallsalzen und Steroiden. Die Anwendung erfolgt lokal und es ist wichtig darauf zu achten, dass die Salbe nicht im Augen- und Gesichtsbereich aufgetragen wird, weil es möglicherweise zu Schäden an den umliegenden Strukturen oder Nerven kommen kann. Die Salbe wird ausschließlich in England von Prof. Knottenbelt verschrieben und hergestellt, wodurch es kaum eine Möglichkeit gibt, die Salbe zu erwerben (Bergvall, 2013; Knottenbelt, 2019).

1.3.2.5. Mitomycin-C

Mitomycin-C ist ein Antibiotikum und wird zur Tumorbehandlung eingesetzt (Loschelder et al., 2019). Erhältlich ist es als ölige Emulsion oder in wässriger Form und wird intraläsional oder lokal, z.B. nach einer Tumorentfernung, angewendet. Zur Behandlung von großen, massiven Tumoren reicht Mitomycin-C als alleinige Behandlungsmöglichkeit aber nicht aus, deshalb wird es fast immer mit einer chirurgischen Methode kombiniert (Knottenbelt et al., 2015). McKane und Coomer konnten gute Ergebnisse mit intraläsionalen Injektionen bei nodulären, fibroblastischen und periokulär sitzenden Sarkoiden erreichen. Im Durchschnitt waren 1,9 Injektionen bei periokulären Sarkoiden und 2,4 intraläsionale Injektionen bei allen anderen Läsionen nötig, bis die Sarkoide vollständig zurückgegangen sind. Die häufigsten Komplikationen waren weiße Stichelhaare an der Injektionsstelle sowie geringgradige Schwellungen und Nekrosen im umliegenden Gewebe (McKane und Coomer, 2014).

1.3.2.6. Bleomycin

Auch Bleomycin gehört zu den Antibiotika und zählt zur Gruppe der Glykopeptide. Dieses Zytostatikum wurde bisher zur Behandlung von Tumoren beim Menschen eingesetzt

(Loschelder et al., 2019). Um die genaue Wirkungsweise von Bleomycin besser nachvollziehen zu können, wurden verschiedene Therapieverfahren getestet. Dazu gehören einerseits die Elektrochemotherapie und andererseits intraläsionale Injektionen (Knottenbelt, 2019). In einer aktuellen Studie von Knottenbelt et al. (2020) wurde die Wirksamkeit von liposomal gebundenem Bleomycin überprüft. Dabei wurde es sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit 5-Fluorouracil und Tazarotene benutzt (Loschelder et al., 2019). Es konnte festgestellt werden, dass die Sarkoide deutlich besser abheilten, nachdem sie mit der Kombination von 5-Fluorouracil oder Tazarotene und Bleomycin behandelt worden sind, was darauf hinwies, dass Bleomycin in einem liposomalen Träger eine gute Behandlungsmöglichkeit für oberflächliche, diffuse und verruköse Sarkoide darstellen könnte. Außerdem könnte sie durch ihre einfache Anwendung eine Therapieform darstellen, die unter Supervision des/der behandelnden Tierarztes/Tierärztin auch von TierbesitzerInnen durchgeführt werden kann (Knottenbelt et al., 2020).

1.3.2.7. Elektrochemotherapie

Durch elektrische Impulse wird die Zellmembranpermeabilität erhöht, es kommt zu einer besseren intrazellulären Aufnahme des Chemotherapeutikums und dadurch zu einer Verstärkung seiner zytotoxischen Wirkung. Verwendet werden können Cisplatin oder Bleomycin. Die Elektrochemotherapie kann nur in Vollnarkose durchgeführt werden und benötigt in der Regel vier bis sechs Wiederholungen, bevor eine Verbesserung zu erkennen ist (Knottenbelt, 2019; Loschelder et al., 2019; Souza et al., 2017).

1.3.3. Virostatika

1.3.3.1. Aciclovir

Aciclovir ist ein Virostatikum und wird in der Humanmedizin zur Behandlung von Herpes-Simplex eingesetzt. Da es ein günstiges Präparat ist und kein Rezept benötigt wird, gab es oft Anwendungsfehler durch TierbesitzerInnen, die in den meisten Fällen zur Verschlimmerung der Tumore geführt haben. Bisher zeigte Aciclovir die beste Wirkung bei kleinen tumorösen Veränderungen und kann auch nach einer chirurgischen Behandlung angewendet werden (Knottenbelt, 2019; Taylor und Haldorson, 2013).

Jedoch ist weiterhin fraglich, welche Wirkung Aciclovir überhaupt auf equine Sarkoide hat. Haspeslagh et al. konnten in einer Studie beweisen, dass Aciclovir im Vergleich mit einem Placebo keine besseren Ergebnisse erzielen konnte (Haspeslagh et al., 2017).

1.3.4. Gentherapie

Bisher gibt es vereinzelt Forschungen im Bereich der mediatorvermittelten Gentherapie und der Genmanipulation, jedoch wurden beide Methoden noch nicht praktisch angewendet (Loschelder et al., 2019).

1.3.5. Strahlentherapie

Die Radiotherapie eignet sich vor allem für equine Sarkoide, die sehr aggressiv wachsen oder schlecht zu erreichen sind, z.B. Sarkoide im Augen- und Kopfbereich. Die Behandlung wird oft in Vollnarkose durchgeführt (Loschelder et al., 2019). Das Sarkoid wird mithilfe ionisierender Strahlen therapiert, wodurch die Tumorzellen zerstört werden (Hamann und Grabner, 2005). Die Strahlentherapie ist teuer und wird nur selten angewendet, da nur wenige Kliniken die benötigten Geräte besitzen. Hinzu kommt, dass besondere Maßnahmen getroffen werden müssen, um den Strahlenschutz und die Zulassungsbestimmungen einzuhalten (Hamann und Grabner, 2005; Loschelder et al., 2019).

1.3.5.1. Teletherapie

Bei der Teletherapie werden die Tumore in Vollnarkose aus der Ferne mit einem Teilchenbeschleuniger bestrahlt. Dabei sollte der Abstand zur Haut ungefähr einen Meter betragen (Loschelder et al., 2019). Derzeit wird die Teletherapie nur an einer Tierklinik in der EU angeboten (Hainisch, persönliche Kommunikation 28.07.2022).

1.3.5.2. Brachytherapie

Die Brachytherapie gehört mittlerweile zum Goldstandard bei der Behandlung von equinen Sarkoiden. Die Therapie wird am stehenden, sedierten Pferd angewendet. Hierbei können verschiedene radioaktive Isotope wie Radon, Iridium 192 oder Gold 198 benutzt werden. Alle Studien, die im Zusammenhang mit der Brachytherapie durchgeführt wurden, erzielten gute Erfolge (Knottenbelt, 2019).

1.3.6. Immuntherapie

1.3.6.1. Bacillus Calmette-Guérin

Bacillus Calmette-Guérin zählt zu den Mykobakterien. Das aufbereitete Zellwandantigen wird in das Tumorgewebe injiziert und hat eine stimulierende Wirkung auf die T- und Killerzellen, wodurch das Sarkoidgewebe abstirbt (Loschelder et al., 2019). Die Behandlung wird besonders für noduläre und noduläre periokulär sitzende Sarkoide empfohlen. Da die Nebenwirkungen stark variieren können, von lokalen Entzündungen bis hin zum anaphylaktischen Schock, sollten die Pferde nach der Behandlung noch kurzzeitig überwacht werden (Hamann und Grabner, 2005; Taylor und Haldorson, 2013). Bis es zu einer erkennbaren Verbesserung kommt, sollte die Behandlung alle zwei bis vier Wochen wiederholt werden (Loschelder et al., 2019).

1.3.6.2. Imiquimod 5 %

Imiquimod 5 % hat eine starke antivirale und antitumorale Wirkung. Es ist zur lokalen Anwendung in der Humanmedizin zugelassen. Seine Wirkung hat Imiquimod 5 % sowohl auf das angeborene wie auch erworbene Immunsystem und aktiviert einen Anstieg verschiedener Zytokine, wodurch auch eine vermehrte Einwanderung von Lymphozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen stattfindet. Bisher wurde sie erfolgreich bei der Behandlung von Genitalwarzen in der Humanmedizin eingesetzt (Nogueira et al., 2006; Pettersson et al., 2020). Geführt wird die Imiquimod 5 %-Salbe unter dem Handelsname Aldara®. (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) (https://medikamio.com/downloads/de-at/drugs/aldara-5-creme.pdf, Zugriff 09.09.2022)

1.3.6.3. Interleukin-2

Es wirkt stimulierend auf die CD4+ und CD8+ T-Zellen und verlängert insgesamt deren Lebenszeit. Außerdem aktiviert es die B-Zellen, die vermehrt Antikörper produzieren (Hamann und Grabner, 2005; Loschelder et al., 2019). Loschelder et al. (2021) konnten in einer Studie bei 50 % der behandelten Pferde einen kompletten oder teilweisen Rückgang der Sarkoide feststellen. Um diese Erfolge weiter belegen zu können, sind weiterführende Studien notwendig (Loschelder-Ostrowski et al., 2021).

1.3.6.4. Therapeutische Vakzine

Das Ziel der Tumorzell-basierenden therapeutischen Vakzine ist die tumorspezifische Immunabwehr zu aktivieren, ohne die Erkrankung auszulösen (Rothacker et al. 2015). Hergestellt wird sie mittels Polymerisation aus entnommenen Tumorgewebe (Knottenbelt, 2019). Da die Impfung bisher weltweit weniger von Bedeutung ist, konnten die meisten Erfolge ausschließlich regional verzeichnet werden (Hainisch und Brandt, 2014).

1.3.6.5. Autoimplantation

Besonders bei schwer erreichbaren oder sehr großen Sarkoiden, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden können, ist die Autoimplantation eine gute Methode. Aus dem Sarkoid wird ein 1–2 cm großes Stück entnommen, welches anschließend in 0,5 x 0,5 cm kleine Gewebestücke zerteilt und in flüssigen Stickstoff gelegt wird. Im Halsbereich unter der Mähne werden vier taschenartige Quadrate vorbereitet, in welche die kleinen Würfel implantiert werden (Espy, 2008). In einer Studie von Rothacker et al konnte festgestellt werden, dass bei 75 % der behandelten Pferde die Sarkoide weniger und bei 93,8 % kleiner wurden (Rothacker et al., 2015).

1.3.7. Phytotherapie

1.3.7.1. XXTERRA®-Salbe

Die ursprüngliche Salbe besteht aus *Sanguinaria canadensis*, einem Extrakt aus der Blutwurzel und 20 % Zinkchlorid. Sie wird lokal angewendet und stimuliert an dieser Stelle das Immunsystem. *Sanguinarin* besitzt eine antibakterielle, antimykotische, entzündungs- und, eine gerinnungshemmende Wirkung und löst den Zelltod bei Tumorzellen aus (Pettersson et al., 2020). Alle Kaustika führen zu einer Entzündung und Schwellung des Gewebes. Dies kann sehr schmerzhaft sein, deswegen ist es wichtig, die TierbesitzerInnen vor Therapiebeginn, umfassend aufzuklären und die Pferde ausreichend mit Schmerzmitteln abzudecken. Sobald die Therapie mit der XXTERRA®-Salbe (Larson Laboratories, INC., Fort Collins, Colorado) begonnen wurde, darf diese nicht mehr abgebrochen werden, da es sonst zu einem erhöhten Rezidivrisiko kommt (Hainisch und Brandt, 2014).

1.3.7.2. Iscador®

Bei dem Präparat handelt es sich um ein Extrakt aus der weißen Mistelpflanze *(Viscum album australicus)*. Es hat eine zytotoxische, entzündungshemmende und antitumorale Wirkung und stimuliert das Immunsystem. Iscador® (Iscador AG, Lörrach, Deutschland) wird lokal injiziert, wirkt aber systemisch und zeigte eine niedrige Rezidivrate sowie kaum Nebenwirkungen. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Sarkoide zurückgingen, war akzeptabel. Es könnte eine gute Therapiealternative zur Behandlung von Sarkoiden darstellen (Christen-Clottu und Klocke, 2012).

1.3.8. Photodynamik

Bei der Photodynamik entstehen durch Licht und einen lichtaktivierbaren Stoff reaktive Sauerstoffverbindungen, die das Tumorwachstum hemmen (Loschelder et al., 2019). Bisher gibt es keine umfangreicheren Studien dazu, nur mehrere kleine Veröffentlichungen. In diesen wurde bei Einzelfällen von erfolgreichen Behandlungen berichtet. Da für die photodynamische Therapie eine Spezialausrüstung notwendig ist, kann sie nicht überall und von jeder Person durchgeführt werden (Knottenbelt, 2019). Außerdem ist die geringe Eindringtiefe von ca. 2 mm ein weiterer Nachteil, da besonders die invasiv wachsenden Sarkoide nicht ausreichend behandelt werden können (Loschelder et al., 2019).

1.3.9. Andere Therapien

Es gibt mittlerweile viele weitere Möglichkeiten oder Mittel, die bei equinen Sarkoiden eingesetzt werden. Wirkliche Studien oder fachliche Belege gibt es dafür aber nur sehr wenige. So berichtet Knottenbelt über homöopathische Behandlungen, verschiedene Kräuter, Kurkuma, Zahnpasta oder Hitzetherapien, welche in seltenen Fällen Verwendung finden (Knottenbelt 2019).

1.3.9.1. Palliativ

In der Praxis werden immer wieder Pferde vorgestellt, die nicht mehr therapierbar sind. Dementsprechend wird die palliative Behandlung bei Patienten eingesetzt, die keine Chancen mehr auf eine vollständige Heilung haben. Die Therapie kann chirurgisch, chemotherapeutisch oder eine Kombination aus beidem sein. Besonders bei langsam wachsenden Tumoren, die

auf keine Therapie mehr ansprechen, ist eine palliative Behandlung sinnvoll. Die Maßnahmen sollen dazu beitragen, dass die Lebensqualität der Pateinten steigt und sie so lange wie möglich ein beschwerdefreies Leben führen können (Knottenbelt et al., 2015).

2. Hypothese und Ziele

Die Behandlung von equinen Sarkoiden ist noch immer einer Herausforderung in der Pferdemedizin. Dabei sollte/n schon zu Beginn die passende/n Behandlungsmethode/n gewählt werden, da equine Sarkoide zur Ausbildung von Rezidiven neigen, die eine erfolgreiche Behandlung erschweren und die Prognose für diese Pferde deutlich schlechter machen. Und obwohl es zahlreiche Studien über verschiedene Therapiemöglichkeiten gibt, handelt es sich bei den meisten nur um Monotherapien. Dabei findet man in der Literatur immer mehr darüber, dass viele TierärztInnen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten kombinieren um die Sarkoide behandeln. Jedoch gibt es nur wenige Studien die aussagekräftig genug sind und nie wurde der Schweregrad mitberücksichtigt. In der vorliegenden Untersuchung wurden daher alle Pferde, die zwischen 2001 und Mai 2020 an der VUW vorgestellt wurden und hochgradig an equinen Sarkoiden erkrankt waren, identifiziert, um zu evaluieren, welche Therapien bei Ihnen angewendet wurden und wie erfolgreich diese waren. Der Fokus sollte dabei besonders auf die Erfolge bei multimodalen Therapien gelegt werden unter Annahme der Hypothese: „Auch mit multimodaler Therapie haben hochgradige Sarkoide eine hohe Rezidivrate und eine vorsichtige Prognose.“

3. Material und Methode

3.1. Datensammlung

Diese retrospektive Studie basiert auf den Daten aus dem Tierspitalinformationssystem (TIS), welches auf der Veterinärmedizinischen Universität Wien (VUW) zum Speichern der Krankengeschichte und der Patientendaten genutzt wird. Berücksichtigt wurden alle Pferde, bei denen im Zeitraum von Januar 2001 bis Mai 2020 das Wort „Sarkoid*“ in der Patientenakte zu finden war.

Eine Tabelle in Microsoft-Excel fasst alle Patienten zusammen, die vom TIS ermittelt worden sind. Diese wurden um Nationale, die diagnostische Methode und den Schweregrad der Erkrankung ergänzt (Tab 2.).

Tab. 2: Nationale, Diagnose und Schweregrad

Nationale	Diagnose Art	Schweregrad der Erkrankung
Tiernummer	Klinisch	Geringgradig
Name	PCR	Mittelgradig
Alter	Histo-Pathologisch	Hochgradig
Geschlecht		
Rasse		
Farbe		

3.2. Inklusions- und Exklusionskriterien

Einbezogen wurden alle Patienten, die die eindeutige Diagnose „equines Sarkoid“ hatten und an der Universitätsklinik für Pferde behandelt worden sind.

Ausgeschlossen wurden:

- Alle Patienten die, die eindeutig Diagnose bekommen haben, nicht an equinen Sarkoiden erkrankt zu sein.

- Alle Pferde, bei denen die Diagnose eines Equinen Sarkoids an der VUW gestellt, aber nicht weiter behandelt wurden.
- Alle Pferde, die an der Flulyte 2 Studie teilgenommen haben und vorher nicht an der VUW behandelt worden sind.
- Alle Pferde, die nur eine Teilbehandlung an der VUW bekommen haben.

3.3. Einteilung der Daten

Um alle Pferde zu ermitteln, die hochgradig an equinen Sarkoiden erkrankt waren, wurden die Krankengeschichten der Pferde, die die Inklusionskriterien erfüllt hatten, genauer analysiert.

Dafür gab es bestimmte Kriterien, die zu beachten waren. Es wurde die Anzahl der Sarkoide bei jedem Pferd bestimmt. Alle Pferde, die mehr als zehn Sarkoide hatten, wurden in die Gruppe „> 10“ zusammengefasst. Die Sarkoide selbst wurden in „okkulte“, „noduläre“, „verruköse“, „fibroblastische“, „gemischte“ und „malevolente“ unterschieden. Die Größe der Sarkoide wurde in der Tabelle ergänzt. Dabei wurde nur das jeweils größte Sarkoid in mm angegeben.

3.4. Klassifizierung Schweregrad

Aus den daraus hervorgegangen Daten wurden die Pferde klassifiziert. Es erfolgte eine Einteilung in gering-, mittel- und hochgradig:

geringgradig:

- bis zu zwei Sarkoide bis max. 20 Millimeter Durchmesser (mmD)
- max. ein Sarkoid bis max. 30 mmD
- kein fibroblastisches Sarkoid

mittelgradig:

- max. drei Sarkoide bis max. 20 mmD
- max. zwei Sarkoide bis max. 30 mmD (kein fibroblastisches Sarkoid)
- max. ein fibroblastisch Sarkoid

hochgradig:

Alle Pferde, die mindestens eines dieser Kriterien erfüllt hatten

- periokuläre Sarkoide
- mehr als drei Läsionen
- fibroblastische Sarkoide ab 20 mm
- malevolente Sarkoide

In einer neuen Excel-Tabelle wurden alle hochgradig erkrankten Pferde eingetragen.

Darauffolgend wurden die Vorbehandlungen, die außerhalb der VUW gemacht wurden, ergänzt. Es wurden sowohl die chirurgischen Eingriffe wie Exzisionen oder Ligaturen berücksichtigt, chemotherapeutische Behandlungen als auch die Anwendung von lokalen Therapeutika wie Aciclovir-Salbe, XXTERRA®-Salbe oder anderen Salben. Alle anderen Vorbehandlungen, die weniger als zwei Mal vorgekommen sind, wurden in „andere Therapie“ zusammengefasst.

Die Behandlungsmethoden wurden in verschiedene Kategorien eingeteilt. So sollte zunächst entschieden werden, ob die Pferde „chirurgisch“, „mit Ligaturen“, „chemotherapeutisch“, „mit Autoimplantationen“ oder „mit lokalen Therapeutika“ behandelt worden sind (Tab.3). Bei den Chemotherapeutika wurde die Anzahl der Behandlungswiederholungen ergänzt. Im Fall einer erneuten chirurgischen oder adjuvanten Therapie wurde erfasst, um welche Behandlungsmethode es sich handelte und wie oft diese wiederholt werden musste. Um einen besseren Überblick über die Rezidivrate und den Behandlungserfolg nach der ersten Behandlung an der VUW zu bekommen, wurden die palliativ behandelten Pferde bei der Berechnung der Behandlungserfolge und Rezidivraten nicht berücksichtigt. Des Weiteren wurde erfasst, ob die Pferde in einer Allgemeinanästhesie oder stehend mit Sedierung und Lokalanästhesie behandelt worden sind.

Tab. 3: Therapieformen

chirurgische Exzisionen	Ligaturen	Chemotherapie	Autoimplantation	lokale Therapeutika	andere Therapien
Skalpell	geknüpfte Lycra® Ligatur	Cisplatin Beads		Aciclovir-Salbe	
CO_2-Laser	Elastratorring	Cisplatin Emulsion		Aldara ®	
HF-Kauter		Mitomycin touchiert			
		Mitomycin infiltriert			
		Mitomycin touchiert und infiltriert			

Die Komplikationen wurden danach unterteilt, ob es sich um Wundkomplikationen oder anästhesiebedingte Komplikationen handelte. Die Wundkomplikationen wurden noch weiter differenziert in „Wunddehiszenz/Wundinfektion“, „Rezidive“ und „Sonstige Wundkomplikationen“.

Um im weiteren Verlauf feststellen zu können, ob die Behandlung der hochgradig erkrankten Pferde an der VUW erfolgreich war, wurden noch weitere Daten zu den verschiedenen Therapien und zu deren Kombinationen aus den Krankengeschichten herausgearbeitet und in Excel abgebildet. Zuletzt wurde in einer Folgearbeit von Frau Mraz (2021) noch eine Besitzerbefragung in Form eines Fragebogens entwickelt, die darüber Aufschluss geben sollte, wie sich die Sarkoide bei den Patienten nach der Behandlung an der VUW weiterentwickelt haben (Mraz, 2021).

3.5. Statistische Methoden

Alle Tabellen, Graphiken und statistischen Daten wurden mit Hilfe von Microsoft Excel oder Microsoft Word erstellt. Die ursprünglichen Daten entstammen dem TIS und wurden per Hand in Excel übertragen. Es wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und alle prozentualen Anteile berechnet.

4. Ergebnisse

Es wurden 298 Patienten ermittelt, bei denen der Begriff „Sarkoid*“ in der Patientenakte zu finden war.

Nach Anwendung der Inklusionskriterien blieben 182 Pferde übrig. Bei fünf handelte es sich um Medikamentenabgaben. Sechsundneunzig sind entweder nicht an equinen Sarkoiden erkrankt oder sie wurden nur teilweise oder gar nicht an der VUW behandelt. Weitere 15 Pferde haben an der Flulyte Studie teilgenommen und wurden vorher nicht an VUW therapiert. Dadurch konnten 116 Pferde nicht weiter berücksichtigt werden.

Nach der Klassifizierung in gering-, mittel- und hochgradig wurden weitere 74 Pferde nicht berücksichtigt, da 37 geringgradig und weiter 37 mittelgradig erkrankt waren. Insgesamt konnten die Daten von 108 Pferden für die weitere Auswertung genutzt werden. 18 Pferde hatten ein oder mehrere Sarkoide periokulär und 27 Pferde wurden nur noch palliativ behandelt.

4.1. Auswertung

4.1.1. Geschlecht und Alter

Bei den 108 Pferden gab es eine Geschlechterverteilung von 60 (56 %) Wallachen, 35 (33 %) Stuten und 16 (11 %) Hengsten.

Das Alter der Pferde war zwischen 1–31 Jahren (Abb. 2). Das Durchschnittsalter betrug 9,3 und die Standardabweichung war 5,7.

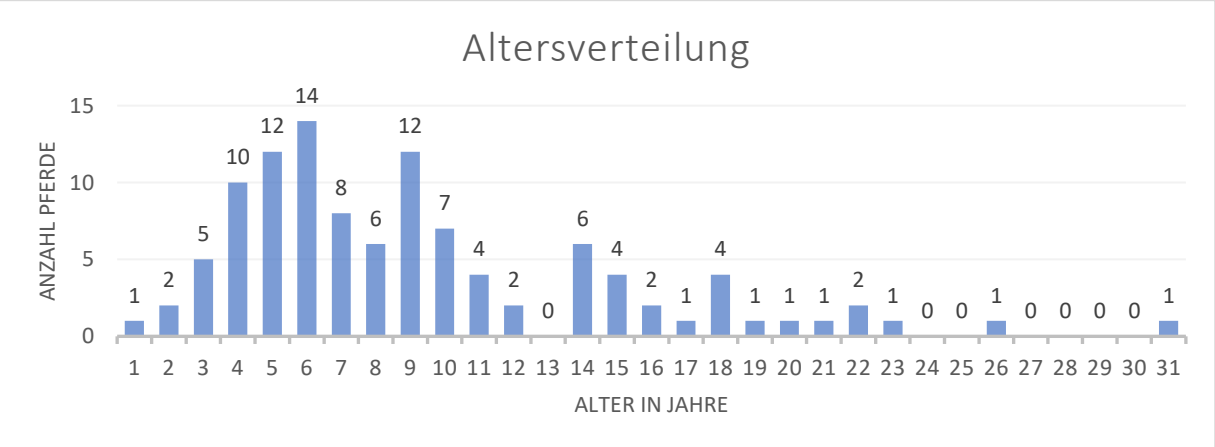

Abb. 2: Altersverteilung

4.1.2. Farbverteilung

Die am häufigsten vorgekommene Fellfarbe war braun, sie kam bei 32 (29,6 %) Pferden vor, darauf folgten fuchsfarbene Pferde mit 23 (21,3 %) und Dunkelbraune mit 13 (12 %). Rappen kamen neun (8,3 %) und Schimmel sieben (6,5 %) vor. Lichtfüchse und Schecken waren jeweils fünf (4,6 %).

Vierzehn (13 %) wurden der Kategorie „sonstige/unbekannte Farben“ zugeordnet, dabei wurden alle Fellfarben zusammengefasst, die weniger als fünf Mal vorkamen (Tab.4).

Tab. 4: Farbverteilung

Farbverteilung der Pferde		
Farbe	**Anzahl der Pferde**	**Anteil in %**
Braun	32	29,63
Fuchs	23	21,30
Dunkelbraun	13	12,04
Rappe	9	8,33
Schimmel	7	6,48
Lichtfuchs	5	4,63
Schecke	5	4,63
sonstige/unbekannte Farben	14	12,96
Gesamt	**108**	100

4.1.3. Rasseverteilung

In Tabelle 5 wurde die Rasseverteilung dargestellt, hierbei waren die Warmblüter mit 47 (43,5 %) am meisten vertreten. Quarter Horses kamen mit 13 (12 %) und Haflinger mit neun (8,3 %) vor. Sowohl Isländer wie auch Araber und Friesen waren jeweils mit drei (2,8 %) vertreten. In der letzten Kategorie „sonstige Rassen“ mit 30 (27,8 %) Pferden wurden alle Rassen zusammengefasst, die weniger als drei Mal vorgekommen sind.

Tab. 5: Rasseverteilung

Rasseverteilung der Pferde		
Farbe	**Anzahl der Pferde**	**% Anteil**
Warmblüter	47	43,5
Quarter Horses	13	12,0
Haflinger	9	8,3
Isländer	3	2,8
Araber	3	2,8
Friesen	3	2,8
Sonstige Rassen	30	27,8
Gesamt	**108**	100

4.1.4. Sarkoidverteilung

Der Großteil der Pferde hatte entweder ein Sarkoid (23; 21,3 %) oder mehr als zehn Sarkoide (26; 24,1 %). Bei 16 Pferden (14,8 %) waren zwei Sarkoide und bei 14 Pferden (13 %) drei Sarkoide zu finden. Fünfundzwanzig Pferde (23 %) hatten entweder vier, fünf oder sechs Sarkoide. Sieben, acht, neun oder zehn Sarkoide wurden nur bei insgesamt vier Pferden (3,7 %) festgestellt. (Tab.6)

Die Größe, der Sarkoide variierte sehr stark. Das kleinste Sarkoid hatte einen Durchmesser von 1 x 1 mm und das größte Sarkoid einen Durchmesser von 200 x 300 mm.

Tab. 6: Sarkoidverteilung pro Pferd

Anzahl der Sarkoide pro Pferd	Anzahl der Pferde
1	23
2	16
3	14
4	6
5	11
6	8
7	1
8	0
9	2
10	1
>10	26
Gesamt	**108**

4.1.5. Art der Sarkoide

In Tabelle 7 ist die Anzahl der Pferde, die von den jeweiligen Sarkoidarten betroffen waren, abgebildet. Okkulte Sarkoide konnten bei 45 (41,7 %) nachgewiesen werden. Bei 52 (48,2 %) waren noduläre Sarkoide zu finden. Am häufigsten mit einem Prozentsatz von 75 (69,4 %) kamen fibroblastische Sarkoide vor. Verruköse Sarkoide wurden bei 54 (50 %) der Pferde gefunden. Am wenigsten vorgekommen sind die malevolenten Sarkoide, diese wurden bei nur zwölf (11,1 %) festgestellt. In der Gruppe „Gemischte“ sind alle Patienten, bei denen mehr als nur ein Sarkoidtyp nachgewiesen wurde. Dies traf auf 54 (50 %) der Pferde zu.

Tab. 7: Vorkommen der Sarkoidarten

Art der Sarkoide		
Sarkoide	**Anzahl der Pferde**	**% Anteil**
Okkult	45	41,7
Nodulär	52	48,2
Fibroblastisch	75	69,4
Verrukös	54	50,0
Malevolent	12	11,1
Gemischt	54	50,0

4.1.6. Vorbehandlungen

Es wurden 44 (40,6 %) aller Pferde vorbehandelt, wovon zwölf zu den palliativ behandelten Pferden zählen. In die Untersuchung einbezogen wurden alle Vorbehandlungen, die nicht an der VUW gemacht wurden. Bei 18 (16,7 %) wurden Exzisionen vorgenommen, vier (3,7 %) hatten Ligaturen oder Elastratorringe gesetzt bekommen. Topisch behandelt wurden elf (10,2 %) mit Aciclovir-Salbe und zwölf (11,1 %) mit XXTERRA®-Salbe. Kryotherapie wurde bei sechs (5,6 %) Pferden angewendet. Zu „anderen Salben“ zählten Warzentinkturen, Zinkoxid-Salbe, Perubalsam und Liverpool-Salbe. Diese wurden bei sechs (5,6 %) der Patienten angewendet. Acht (7,4 %) wurden anderweitig therapiert. Dazu gehörten Blauspray, homöopathische Behandlungen, chemotherapeutische Behandlungen, Autoimplantationen und Lasertherapien. Da die Pferde nicht alle nur mit einer Monotherapie vorbehandelt worden sind, sondern teilweise auch schon multimodal, ist die Gesamtanzahl der Vorbehandlungen höher als die Anzahl der vorbehandelten Pferde.

Tab. 8: Vorbehandlung außerhalb der VUW

Vorbehandlungen		
Therapie	**Anzahl der Pferde**	**% Anteil**
Exzision	18	16,7
Ligatur/Elastratorringe	4	3,7
Aciclovir-Salbe	11	10,2
XXTERRA®-Salbe	12	11,1
Kryotherapie	6	5,6
Andere Salben	6	5,6
Andere Therapie	8	7,4

4.1.7. Behandlung/Therapie

Die Behandlungen an der VUW wurden entweder am stehenden, sedierten Pferd mit Lokalanästhesie, oder in einer Allgemeinanästhesie durchgeführt.

Siebzig (64,8 %) wurden stehend behandelt. Bei 50 (46,3 %) der Pferde wurde eine Allgemeinanästhesie durchgeführt. Da die Pferde teilweise mehrere Behandlungen erhielten, gab es 15 (13,9 %) Pferde, die im weiteren Verlauf sowohl stehend als auch in einer Allgemeinanästhesie behandelt worden sind.

Grundsätzlich konnten die Therapiemöglichkeiten in chirurgische Eingriffe, lokale Therapien, chemotherapeutische Behandlungen, Ligaturen und Autoimplantationen unterteilt werden (Abb.3).

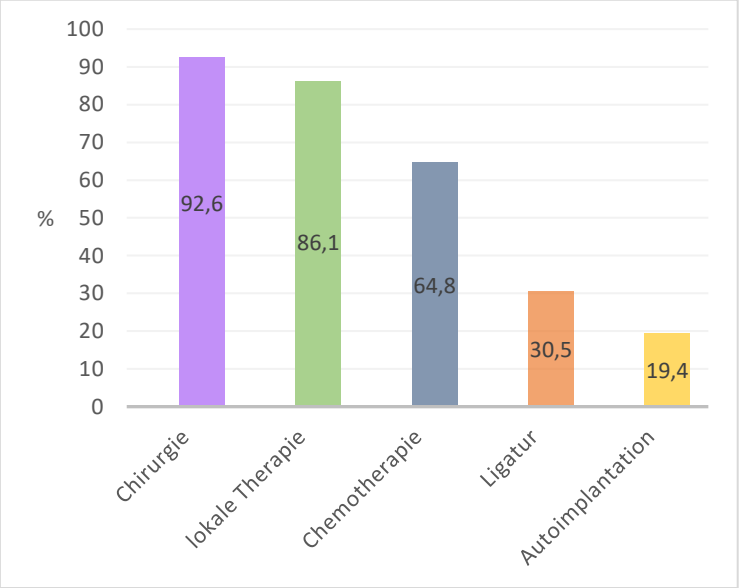

Abb. 3: Therapien an der VUW

Es wurden 100 (92,6 %) Pferde chirurgisch behandelt. Davon gehörten 26 zu den palliativ behandelten Pferden. Bei 36 (33,3 %) der Pferde wurde eine Exzision mit einem Skalpell gemacht. Der HF-Kauter kam bei 60 (55,6 %) zum Einsatz. Mit dem CO_2-Laser wurden 16 (14,8 %) behandelt. Bei 17 (15,7 %) der Pferde wurde eine Ligatur gesetzt. Außerdem wurden bei 19 (17,6 %) Elastratorringe benutzt (Tab.9).

Tab. 9: Chirurgische Behandlung

	Exzision m. Skalpell	**HF-Kauter**	**CO_2-Laser**	**Ligatur**	**Elastratorring**
Anzahl Pferde	36	60	16	17	19
Prozent	33,3 %	55,6 %	14,8 %	15,7 %	17,6 %

Chemotherapeutische Behandlungen wurden bei 70 (64,8 %) angewandt, entweder ausschließlich oder im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen. Davon gehörten 19 zu den palliativ behandelten Pferden. Bei 21 (19,4 %) wurden Cisplatin Beads eingesetzt. Mit einer Cisplatin-Emulsion wurden zwei (1,9 %) behandelt. Außerdem wurden zwei Pferde (1,9 %) einmalig mit Carboplatin behandelt (Tab.10).

Von den 21 (19,4 %) mit Cisplatin Beads behandelten Pferden wurden bei 16 (76,2 %) die Beads einmalig eingesetzt. Bei drei (19,4 %) wurden zwei Behandlungen vorgenommen und bei jeweils einem (4,8 %) wurden drei und vier Behandlungen gemacht (Tab.11).

Fünfzig (46,3 %) Pferde wurden mit Mitomycin-C als Chemotherapeutikum behandelt. Bei 17 (15,7 %) von den 50 Pferden wurde das Mitomycin-C sowohl touchiert als auch infiltriert. Bei zehn Pferden (9,26 %) wurden die Läsionen ausschließlich touchiert und bei 23 Pferden (21,3%) wurden die Läsionen ausschließlich infiltriert (Tab.9a).

In Tabelle 11 wurde nochmals genauer erfasst, wie viele chemotherapeutischen Anwendungen bei den einzelnen Patienten durchgeführt wurden. Dabei wurden die Pferde, die mit Mitomycin-C touchiert oder touchiert und infiltriert wurden, zusammengefasst.

Tab. 10: Chemotherapeutischen Behandlungen

	Cisplatin Beads	**Cisplatin-Emulsion**	**Carboplatin**	**Mitomycin Gesamt**	**Mitomycin infiltriert**	**Mitomycin touchiert**	**Touchiert und infiltriert**
Anzahl Pferde	21	2	2	50	23	10	17
Prozent	19,4 %	1,9 %	1,9 %	46,3 %	21,3 %	9,26 %	15,7 %

Tab. 11: Vorkommen wiederholter chemotherapeutischer Behandlungen

	1-mal	**2-mal**	**3-mal**	**4-mal**	**5-mal**	**6-mal**	**7-mal**	**15-mal**
Cisplatin Beads	16	3	1	1	-	-	-	-
Prozent	76,2 %	14,3 %	4,8 %	4,8 %	-	-	-	-
Mitomycin infiltriert	4	11	15	5	2	2	-	1
Prozent	10 %	27,5 %	37,5 %	12,5 %	5 %	5 %	-	2,5 %
Mitomycin touchiert und infiltriert	15	6	3	1	1	-	1	-
Prozent	55,6 %	23,1 %	11,5 %	3,9 %	3,9 %	-	3,9 %	-

Eine topische Therapie mit Salben erfolgte allein oder adjuvant bei 94 (87 %). Davon wurden 89 (94,7 %) Pferde mit Aciclovir-Salbe behandelt. 21 der mit Aciclovir behandelten Pferde gehörten zu den palliativ behandelten Pferden. Somit konnten 71 Pferde in der Untersuchung

berücksichtigt werden, die mit Aciclovir behandelt wurden. Vier (4,3 %) hatten eine Behandlung mit Aldara® bekommen, wovon zwei Pferde zu den palliativ behandelten zählten. Bei einem (1,1 %) wurde eine Efudix®-Creme (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) aufgetragen.

Es wurde bei 21 (19,4 %) eine Autoimplantation durchgeführt. Bei zehn davon wurde sie zur ersten Behandlung angewendet. Bei zwei Patienten wurden keine weiteren Therapiemodalität zur Behandlung eingesetzt, bei acht Pferden war die Autoimplantation Teil einer Therapiekombination.

Bei 23 (21,3 %) musste eine OP oder eine andere Therapie wiederholt werden. Palliativ behandelt wurden zehn von den 23 Pferden. Bei den restlichen 13 Pferden benötigte der Großteil eine weitere Behandlung, dies waren elf. Bei einem Pferd wurden Therapien zwei Mal wiederholt, bei einem weiteren Pferd mussten Behandlungen drei Mal wiederholt werden.

4.1.8. Behandlungserfolg/Rezidivrate

Da viele der Patienten nicht nur ausschließlich mit einer Therapiemodalität behandelt worden sind, wurden zusätzlich zu Tabelle 12 in den darauffolgenden Tabellen 13 und 14 die Therapiekombinationen der Patienten für die erste Behandlung an der VUW und deren Erfolgsrate zusammengefasst. Einundachtzig Pferde wurden für diese Auswertung herangezogen, die 27 nur noch palliativ behandelten Pferde wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt entwickelten 60 (74,1 %) von den 81 Pferden nach ihrer ersten Behandlung kein Rezidiv.

Tab. 12: Eine Therapiemodalität bei der ersten Behandlung

Therapiemodalität	Anzahl der Pferde	Rezidiv	Rezidivrate	Erfolgsrate
Exzision mit Skalpell	23	6	26,1 %	73,9 %
Exzision mit Laser	4	1	25 %	75 %
Exzision mit Kauter	15	4	26,7 %	73,3 %
Elastratorringe oder Ligatur	8	2	25 %	75 %
Cisplatin	4	2	50 %	50 %
Carboplatin	1	0	0 %	100 %
Mitomycin-C	1	0	0 %	100 %
Autoimplantation	2	0	0 %	100 %
Gesamtanzahl Pferde	58	15	25,9 %	74,1 %

Tab. 13: Zwei Therapiemodalitäten bei der ersten Behandlung

Therapiekombinationen	Anzahl der Pferde	Rezidiv	Rezidivrate	Erfolgsrate
Exzision Skalpell + Cisplatin	1	0	0 %	100 %
Laser + Cisplatin	2	1	50 %	50 %
Exzision Kauter + Mitomycin-C	4	0	0 %	100 %
Elastratorring + Mitomycin-C	1	0	0 %	100 %
Laser + Mitomycin-C	4	0	0 %	100 %
Exzision + Ligatur o. Elastratorring	5	2	40 %	60 %
Exzision + Autoimplantation	3	2	66,7 %	33,3 %
Gesamtanzahl Pferde	20	5	25 %	75 %

Tab. 14: Mehr als zwei Therapiemodalitäten bei der ersten Behandlung

Therapiekombinationen	**Anzahl der Pferde**	**Rezidiv**	**Rezidivrate**	**Erfolgsrate**
Exzision + Mitomycin-C + Autoimplantation	4	1	25 %	75 %
Exzision + Mitomycin-C + Autoimplantation + Ligatur	1	0	0 %	100 %
Gesamtanzahl Pferde	5	1	20 %	80 %

4.1.9. Komplikationen

Bei 38 (35,2 %) von den 108 Pferden traten Komplikationen auf. Siebzehn davon zählten zu den palliativ behandelten Pferden. Wundbedingte Komplikationen wurden bei 22 (20,4 %) der Pferde festgestellt, dazu gehörten Wunddehiszenzen/Wundinfektionen und Abszessierungen. Rezidive wurden bei 28 (25,9 %) gefunden. Anästhesiebedingte Komplikationen wie Fazialisparese und Obstipationen wurden bei sechs (5,6 %) diagnostiziert. Unter „sonstige Wundkomplikationen“ wurden 18 (16,7 %) Pferde zusammengefasst. Hierbei handelte es sich um Emphyseme, Ödeme, Serome/Hämatome und sonstige Wundheilungsstörungen (Tab.14). Da bei den Pferden oft nicht nur eine Komplikation im Verlauf ihrer Krankengeschichte aufgetreten ist, ist die Anzahl der Komplikationen höher als die Gesamtanzahl der Pferde, die Komplikationen hatten.

Tab. 15: Komplikationen

Komplikationen	**Anzahl der Pferde**	**Anteil in %**
Wunddehiszenz/Wundinfektion/Abszessierung	22	20,4
Rezidive	28	25,9
Sonstige Wundkomplikationen	18	16,7
Anästhesie bedingte Komplikationen	6	5,6

5. Diskussion

Bisher wurde in Studien über die Behandlungsmöglichkeiten von equinen Sarkoiden keine Einteilung in Schweregrade vorgenommen und es liegen nur wenige Studien vor, die Aussagen über die Erfolge von kombinierten Therapien zulassen. Ca. sechs Pferde pro Jahr wurden mit hochgradigen Sarkoiden an der VUW vorgestellt. Vierundvierzig (40,6 %) der Pferde sind schon vorbehandelt worden und zählen zu den schwierigeren, komplizierten Fällen, die meist auch schon mit Rezidiven vorgestellt wurden. Bisher wurde in Studien keine Graduierung des Schweregrads vorgenommen, es konnte aber vermutet werden, dass die hochgradig erkrankten Pferde älter sein werden als Pferde, die nicht hochgradig erkrankt sind, da dass es deutlich länger dauert, bis sich Sarkoide zu hochgradigen Sarkoiden entwickeln und sich ausgebreitet haben. Zum anderen führen auch unvollständige Vorbehandlungen dazu, dass die Tumore mehr Zeit haben sich weiterzuentwickeln. Die Altersspanne lag zwischen 1–31 Jahren, was der Annahme aus anderen Studien entspricht, dass Sarkoide bei allen Altersstufen auftreten können (Knottenbelt et al., 2015). Außerdem beweist es, dass der Grad der Erkrankung in keinem Zusammenhang mit dem Alter steht. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 9,3 Jahre, was dafür spricht, dass vor allem Pferde mittleren Alters vermehrt hochgradig an equinen Sarkoiden erkranken. Damit waren die Pferde im Schnitt ein wenig älter als in anderen Studien. Dort waren sie bei ihrer Erstvorstellung zwischen zwei bis neun Jahre alt (Knottenbelt, 2019).

Geschlecht, Fellfarbe, Rasse

Ob Geschlecht, Fellfarbe oder Rasse bei den Behandlungserfolgen eine Rolle spielen und ob bestimmte Rassen oder Fellfarben häufiger von equinen Sarkoiden betroffen sind, kann nicht beurteilt werden, da die Pferde nicht mit der Gesamtpopulation verglichen worden sind. Es konnte aber festgestellt werden, dass über die Hälfte der Pferde Wallache waren, was auch in anderen Studien aufgefallen ist und ein Hinweis darauf sein kann, dass Wallache deutlich öfter betroffen sind als Stuten oder Hengste (Haspeslagh et al., 2016; Rothacker et al., 2015). Außerdem war auffällig, dass Quarter Horses mit Sarkoiden als zweithäufigste Pferderasse an der VUW vorgestellt wurden. Dies könnte, wie auch schon in anderen Studien vermutet wurde, ein Hinweis darauf sein, dass es eine Rassedisposition, bei Arabern, Appaloosas, Quarter Horses und Vollblütern gibt (Loschelder et al., 2019).

Sarkoidart

Am häufigsten waren die hochgradig erkrankten Pferde von fibroblastischen Sarkoiden betroffen (69,4 %). Gemischte und verruköse Sarkoide wurden jeweils bei 54 (50 %) festgestellt, was auf lange Vorgeschichten, multiple Sarkoide und eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten zurückgeführt werden kann. Bergvall et al. hatten schon in einer Studie feststellen können, dass ein Großteil der Pferde (14–84 %) meist von mehreren und verschiedenen Sarkoiden gleichzeitig betroffen sein können (Bergvall, 2013). Besonders die fibroblastischen Sarkoide zählen zu den schnell und aggressiver wachsenden Sarkoiden und sind fast immer ein Bestandteil von gemischten Sarkoiden (Knottenbelt et al., 1995). Außerdem ist der fibroblastische Anteil ausschlaggebend dafür, wie schnell das Sarkoid wächst (Knottenbelt, 2005). Besonders verruköse Sarkoide neigen dazu, sich nach einer Verletzung zu einem fibroblastischen Sarkoid zu entwickeln (Ogłuszka et al., 2021). Dementsprechend ist es gut möglich, dass die Pferde, die an den gemischten Sarkoiden erkrankt sind, vorher verruköse Sarkoide hatten und sich nach Verletzungen oder Reiben der Hautstelle fibroblastische entwickelt haben. Darüber hinaus war auffällig, dass zwölf (11,1 %) Pferde malevolente Sarkoide hatten. Es gibt nur wenige Studien wie häufig diese Sarkoide auftreten, sie zählen aber zu den sehr aggressiv und invasiv wachsenden Sarkoiden (Ogłuszka et al., 2021). Das verhältnismäßige hohe Vorkommen an der VUW kann sowohl damit zusammenhängen, dass es sich nur um hochgradig erkrankte Pferde handelte die zum Teil auch schon vorbehandelt wurden oder weil die PatientenbesitzerInnen die Tumore nicht wahrgenommen haben. Es ist deutlich zu erkennen, dass fast alle untersuchten Pferde vermehrt an den eher aggressiveren Sarkoidtypen erkrankt waren, die oft über längere Zeit bestehen oder die Folge einer erfolglosen Therapie sind (Hainisch und Brandt, 2014).

Vorbehandlung

Den Daten konnte man entnehmen, dass 44 (40,6 %) der hochgradig erkrankten Pferde vorbehandelt wurden. Zwölf von diesen zählten zu den palliativ behandelten Pferden. Im Umkehrschluss wurden 64 (59,4 %) Pferde und 15 (55,6 %) palliative Pferde nicht vorbehandelt, bevor sie zum ersten Mal an der VUW vorgestellt worden sind. Dass über die Hälfte der Pferde nicht vorbehandelt wurde, kann ein Hinweis darauf sein, dass die PatientenbesitzerInnen sich erst für eine Behandlung entschieden haben, nachdem sich die Sarkoide optisch, z.B. nach einer Verletzung, verändert haben. Besonders die fibroblastischen Sarkoide können durch ihren blutigen, fleischigen Charakter oft schlimmer als andere

Sarkoidarten wahrgenommen werden (Ogłuszka et al., 2021). Dadurch ist zu hinterfragen, ob TierbesitzerInnen besser aufgeklärt werden müssen, damit die Sarkoide schon früher entdeckt und behandelt werden können. Bei Rothacker et al. (2015) wurden zehn von 17 Pferden vorbehandelt, drei mit Salben aus der Blutwurz, eins mit Imiquimod. Bei einem wurde das Sarkoid verkleinert und Cisplatin intraläsional injiziert und fünf Pferde wurden multimodal therapiert (Rothacker et al., 2015). Es ist erkennbar, dass Salben und die multimodale Therapie, die am häufigsten angewendeten Vorbehandlungen darstellen. In der vorliegenden Untersuchung ist der Anteil mit 29 (26,9 %) Pferden deutlich größer. Ein unmittelbarer Vergleich mit dieser Arbeit ist jedoch nicht möglich, da in der Studie von Rothacker et al. (2015) zum einen der Grad der Sarkoide nicht berücksichtigt wurde und zum anderen nicht genauer analysiert wurde welche Pferde multimodal vorbehandelt wurden und welche nur mit einer Monotherapie. Es lässt sich jedoch vermuten, dass Salben eine der meistgewählten Vorbehandlungen darstellen, weil sie kostengünstig sind und selbstständig von den TierbesitzerInnen erworben und angewendet werden können. Durch die Nebenwirkungen wie Hautreizungen oder Rötungen wird die Therapie oft nicht vollständig beendet, wodurch das Rezidivrisiko deutlich steigt (Hainisch und Brandt, 2014). Deswegen ist nicht auszuschließen, dass neben den palliativ behandelten Pferden einige Pferde bei ihrer Erstvorstellung an der VUW schon Rezidive hatten, die durch die Vorbehandlung entstanden sind. Als zweithäufigstes wurden die Pferde in dieser Arbeit mit chirurgischen Exzisionen vorbehandelt. Das diese Art der Vorbehandlung so häufig angewendet wurde könnte damit zusammenhängen, dass besonders die Exzisionen mit dem Skalpell das höchste Rezidivrisiko haben (Knottenbelt et al., 2015; Taylor und Haldorson, 2013). Elastratorringe oder Ligaturen wurden nur bei vier Pferden zur Vorbehandlung angewendet und das, obwohl das Anbringen simpel ist und die Kosten sehr gering sind. Es ist davon auszugehen, dass es aufgrund der Tumorgröße nicht möglich war, die Elastratorringe oder Ligaturen so anzubringen, dass sie im gesunden Gewebe saßen (Knottenbelt, 2019). Ob die Art der Vorbehandlungen einen Einfluss auf den Behandlungserfolg und schon vorher entstandene Rezidive hat, sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Therapie/Erfolgsrate/Rezidivrate

Die Rezidive stellen eine der größten Herausforderungen bei der nachhaltigen Behandlung von equinen Sarkoiden dar. Deswegen ist es besonders wichtig, die Pferde optimal zu behandeln. In dieser Arbeit entwickelten insgesamt 21 (25,9 %) Pferde nach ihrer ersten Behandlung an der VUW Rezidive. Dementsprechend lag die Erfolgsrate bei 74,1 % und ist

damit minimal geringer als in der Studie von Haspeslagh et al. (2016), wo die Erfolgsrate 74,9 % betrug. Vor dem Hintergrund, dass nur hochgradig erkrankte Pferde in die Untersuchung miteinbezogen wurden, handelt es sich um eine hohe Erfolgsrate. Außerdem wurden die Patienten an der VUW teilweise vorbehandelt und hatten bereits vor der Erstvorstellung schon Rezidive. Betrachtet man die einzelnen Behandlungen genauer, ist zu erkennen, dass die meisten Rezidive bei den Pferden vorgekommen sind, die mit einer Monotherapie behandelt worden sind. Vergleicht man die Rezidivraten der Therapiekombinationen mit der der Monotherapien so fällt auf, dass die Rezidivrate sinkt, je mehr Therapiemodalitäten angewendet worden sind. Trotzdem sollte besonders die Rezidivrate bei den Pferden, die mit mehr als zwei Therapiemodalitäten behandelt worden sind, kritisch betrachtet werden, da die Anzahl mit fünf Pferden sehr gering ist und damit die Aussagekraft gering ist. Deswegen sollten weitere Studien mit größeren Stichproben durchgeführt werden.

Mittlerweile werden verschiedene Therapiekombination zur Behandlung von Sarkoiden angewendet, jedoch gibt es in der Literatur darüber nur wenig zu finden. Lediglich die Kombination aus einer chirurgischen Methode zusammen mit einem Chemotherapeutikum wird in der Studie von Hewes und Sullins (2016) beschrieben, bei welcher nach einer Exzision oder Tumorverkleinerung (De Bulking) Cisplatin Beads in die Läsionen implantiert wurden (Hewes und Sullins, 2006). Die Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie wurde in dieser Arbeit bei zwölf (14,8 %) Pferden zur ersten Behandlung angewendet. Die Erfolgsrate lag bei 100 %, lediglich bei der Kombination aus dem CO_2-Laser und Cisplatin, mit welcher zwei Pferde behandelt worden sind, lag die Erfolgsrate bei 50 %, da eins der Pferde Rezidive entwickelt hat. Man könnte vermuten, dass es an der chirurgischen Methode liegt, da das Arbeiten mit dem CO_2-Laser am stehenden sedierten Pferd deutlich schwieriger ist als mit einem Kauter, worüber auch Compston et al. (2016) berichteten. Obwohl sie eine Behandlung am stehenden sedierten Pferd bevorzugten mussten sie bei 20 % der Pferde die Sarkoide unter Vollnarkose entfernen. Neben dem Temperament der Pferde, waren auch die Größe und die Lokalisation der Sarkoide ausschlaggebend für diese Entscheidung, da eine erfolgreiche Entfernung der Sarkoide ansonsten nicht möglich gewesen wären (Compston et al., 2016). Dies hängt damit zusammen, dass es sich bei dem Laser um ein Gerät aus der Humanmedizin handelt und diese eine eingeschränkte Beweglichkeit aufweisen. Diese CO_2-Laser sind oft sperrig und empfindlich was die Benutzung erschwert (Knottenbelt et al., 2015). Hinzu kommt, dass die Eindringtiefe des Lasers von der Geschwindigkeit abhängig ist, mit der man den Laser

im Gewebe bewegt. Dadurch ist es nicht möglich den Laser überall einzusetzen und es besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Schnittränder nicht vollständig im gesunden Gewebe liegen (Hainisch, persönliche Kommunikation, 28.07.2022). Da jedoch nur zwei PatientInnen mit der Kombination aus Laser und Cisplatin behandelt worden sind, ist fraglich, wie aussagekräftig diese Rezidivrate mit 50 % überhaupt ist. Außerdem wurde das Cisplatin nur bis 2013 als Chemotherapeutikum an der VUW verwendet, weil es danach keine Möglichkeiten mehr gab, die Cisplatin Emulsion oder die Beads in der gewünschten Dosierung zu bekommen. Seitdem wird auf der Pferdeklinik Mitomycin-C als Chemotherapeutikum benutzt. Neun Pferde wurden mit der Kombination von Mitomycin-C und einer chirurgischen Therapiemethode behandelt, keines der Pferde entwickelte Rezidive, dadurch lag die Erfolgsrate bei 100 %. Lediglich in der Kombination aus Mitomycin-C, einer chirurgischen Therapie und der Autoimplantation, lag die Erfolgsrate nur bei 75 %, hier entwickelten von vier behandelten Pferden, ein Pferd Rezidive. Es kann vermutet werden, dass das für die Autoimplantation benötigte Tumorstück nicht optimal entnommen wurde, wodurch es zur Rezidivbildung gekommen ist. Genauso sollte bedacht werden, dass bei jeder Exzision oder Biopsie, bei welcher der Tumor nicht vollständig im gesunden Gewebe abgesetzt wird der Tumore aggressiver nachwachsen kann (Hainisch & Brandt, 2014; Knottenbelt et al., 2015). Trotzdem sind es vielversprechende Ergebnisse, wenn man sie mit der Studie von McKane und Coomer vergleicht, die Mitomycin-C nur als Monotherapie verwendet haben. Bei periokulären Sarkoiden hatten sie eine Erfolgsrate von 100 % und 96 % bei allen anderen Sarkoiden (McKane und Coomer, 2014). Betrachtet man in dem Zusammenhang auch die Autoimplantation, so ist zu erkennen, dass es die besten Erfolge, in dieser Arbeit, bei den Pferden erzielt wurden, die mit mehr als zwei Therapiekombinationen behandelt worden sind. Dies waren insgesamt fünf Pferde. Von diesen entwickelte ein Pferd Rezidive, dadurch lag die Erfolgsrate insgesamt bei 80 %. Auch hier ist jedoch zu hinterfragen, wie aussagekräftig die Erfolgsrate ist, durch die nur geringe Anzahl an Patienten, die mit mehr als zwei Behandlungskombination behandelt worden sind. Dass insgesamt nur 21 (19,4 %) Pferde an der VUW mit der Autoimplantation behandelt wurden und davon zehn als Erstbehandlung, könnte damit zusammenhängen, dass kein geeignetes Sarkoidmaterial vorhanden war. Für die Therapie an der VUW wird ein mindestens walnussgroßes Stück eines fibroblastischen Sarkoids benötigt, welches in 16 Stücke geteilt wird, bevor es weiter präpariert wird. Dabei sollte das Tumorgewebe zentral mittig aus dem Sarkoid entnommen werden. Das setzt voraus, dass das Sarkoid bestimmte Eigenschaften erfüllen muss, damit die Behandlung überhaupt in Frage kommt (Hainisch, persönliche Kommunikation, 28.07.2022). Außerdem sollte bedacht werden, dass die erste veröffentlichte

Studie zur Autoimplantation von Espy erst 2008 erschienen ist, dementsprechend wurden die Pferde vorher gar nicht mit der Autoimplantation behandelt. Espy konnte aber schon in der Studie zeigen, dass die Autoimplantation als Monotherapie kaum Nebenwirkungen oder Komplikationen hat und obwohl es nur 15 Patienten waren, konnte bei zwölf eine vollständige Tumorregression beobachtet werden. Zusätzlich konnte festgestellt werden, dass die Pferde, die man nach ihrer Autoimplantation noch länger betreut hatte, bis zu fünf Jahre tumorfrei geblieben sind (Espy, 2008). Des Weiteren konnten auch in der retrospektiven Studie von Rothacker et al. vielversprechende Ergebnisse verzeichnet werden. Bei 75 % der Pferde ist die Anzahl der Sarkoide weniger geworden, bei 93,8 % sind sie deutlich kleiner geworden und bei 69 % sind die Tumore vollständig in Regression gegangen (Rothacker et al., 2015). Aufgrund dessen sollten weitere Studien durchgeführt werden, es können zukünftig gute Behandlungserfolge erwartet werden.

Ebenfalls ist aufgefallen, dass 89 (94,7 %) Pferde im Verlauf ihrer Krankengeschichte an der VUW mit Aciclovir-Salbe behandelt worden sind und dass, obwohl dessen Wirkung weiterhin fraglich ist. Haspeslagh et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass Aciclovir im Vergleich mit einem Placebo keine besseren Erfolge brachte (Haspeslagh et al., 2017). Es kann vermutet werden, dass gar nicht der Wirkstoff selbst Einfluss auf die Sarkoide hat, sondern der mechanische Reiz durch das Einreiben der Sarkoide/Wunden (Haspeslagh et al., 2017). Um dies ausführlicher belegen zu können, sollten diesbezüglich weitere Studien durchgeführt werden. Aldara® wurde dahingegen nur bei vier Pferden eingesetzt. Es wird noch nicht lange an der VUW angewendet, es sind aber gute Behandlungserfolge zu erwarten, wie andere Studien von Nogueira et al. und Pettersson et al. zeigten. Bei Nogueira et al. haben sich die Tumore, die an drei Tagen in der Woche einmal täglich behandelt wurden, um 75–80 % verkleinert und bei Pettersson et al. sind sogar 84,4 % der Sarkoide in Remission gegangen (Nogueira et al., 2006; Pettersson et al., 2020). Um genauer sagen zu können, wie viel Einfluss eine adjuvante topische Behandlung mit einer Salbe auf die Rezidivrate hat, sollten die multimodal behandelten Patienten nochmal genauer betrachtet werden.

Palliative Behandlung

Bei 27 (25%) Patienten konnten die Sarkoide nur noch palliativ behandelt werden, da die Tumore auf keine Behandlungsmöglichkeit mehr ansprachen und eine vollständige Entfernung nicht mehr möglich war (Knottenbelt et al., 2015). Vorbehandelt wurden zwölf (44,4%) der Pferde, bevor sie an die VUW gekommen sind. Daraus kann geschlossen werden, dass diese

zwölf Pferde schon vor ihrer ersten Behandlung an der VUW Rezidive hatten, was die Prognose für diese deutlich verschlechtert hat. Je nach Art, Größe und Lage der Sarkoide gab es auch an der VUW keine realistische Behandlungsmöglichkeit mehr für diese Sarkoide. Außerdem entschieden sich PatientenbesitzerInnen häufig für eine palliative Behandlung, wenn die Prognose schlecht oder die kurative Behandlung sehr kostenintensiv war (Hainisch, persönliche Kommunikation, 28.07.2022).

Komplikationen

Insgesamt traten bei 35,2 % (38) Komplikationen auf. Da es bisher aber keine Erfahrungsberichte über Komplikationen bei Pferden gibt, die mit mehreren Therapiemethoden behandelt worden sind und zusätzlich hochgradig an equinen Sarkoiden erkrankt sind, ist es schwierig, verlässliche Aussagen über einen Zusammenhang oder die Ursachen zu treffen.

Rezidive zählten zu den häufigsten Komplikationen und traten bei 28 (25,9 %) Pferden auf. Bei der Betrachtung der Komplikationen wurden die palliativ behandelten Pferde mitberücksichtigt. Es wäre sinnvoll, die Pferde, die Rezidive entwickelt haben, noch weiter zu differenzieren und genauer zu betrachten. Außerdem könnte man die Pferde, die Rezidive entwickelt haben, mit denen vergleichen, die keine entwickelt haben und prüfen, ob bestimmte Faktoren Einfluss darauf haben, wieso diese Pferde Rezidive entwickelt haben oder nicht.

Wundbedingte Komplikationen wurden in dieser Arbeit bei 22 (20,4 %) Pferden festgestellt. Schon Hewes und Sullins (2006) und Mc Kane und Coomer (2014) berichteten über Schwellungen und Entzündungsreaktionen der Haut nach einer Behandlung (McKane und Coomer 2014, Hewes und Sullins, 2006). Vor allem Wunddehiszenzen, Abszessierungen und Serome sind bei Pferden aufgetreten, bei denen die Haut genäht wurde. Außerdem entsteht durch die Wundnaht ein erhöhtes Rezidivrisiko, weshalb mittlerweile nur noch Regionen genäht werden, bei denen es funktionell notwendig ist, die Haut zu rekonstruieren, z.B. am Präputium oder am Lidrand (Hainisch, persönliche Kommunikation, 28.07.2022). Dementsprechend könnte es einen Zusammenhang zwischen den früher genähten Hautregionen und den entstandenen Rezidiven geben, dies müsste jedoch in weiteren Studien untersucht werden. Nach den Behandlungen mit Mitomycin-C nach einem chirurgischen Eingriff ist aufgefallen, dass die Injektion von Mitomycin-C in frische Wundränder vermehrt zu Bindegewebsnekrosen geführt hat. Nachdem die frischen OP-Wunden nur noch touchiert wurden, gab es deutlich weniger Nekrosen (Hainisch, persönliche Kommunikation,

18.07.2022). Was sehr interessant ist, da auch McKane und Coomer in ihrer Studie über Nekrosen als Komplikation berichteten (McKane und Coomer 2014). Die Komplikationen scheinen unabhängig davon aufzutreten, ob Mitomycin-C als Monotherapie verwendet wurde oder ob es zur multimodalen Tumortherapie eingesetzt wurde.

In dieser Arbeit wurde nur die erste Behandlung, die an der VUW durchgeführt wurde, betrachtet. Es wäre sinnvoll sich den weiteren Verlauf der Krankengeschichten der Pferde anzuschauen, um einen Eindruck zu bekommen, wie sich die Rezidivrate weiter verändert hat. Da die Rezidivrate mit zunehmenden Therapiemodalitäten sank, konnte die Hypothese widerlegt werden, dass „Auch mit multimodaler Therapie hochgradige Sarkoide eine hohe Rezidivrate und eine vorsichtige Prognose haben.“ Jedoch sollten weitere Studien mit größeren Stichproben durchgeführt werden, da nur fünf Pferde mit mehr als zwei Therapiemodalitäten behandelt worden sind, um die Hypothese eindeutig zu widerlegen.

6. Zusammenfassung

Das equine Sarkoid ist der am häufigsten vorkommende gutartige Hauttumor bei Equiden. Obwohl er nicht metastasiert, führt sein invasives Wachstum dazu, dass viele Pferde in ihrer Nutzung eingeschränkt sind. Mittlerweile steht fest, dass das Bovine Papillomvirus Typ 1 und 2 ursächlich für die Entwicklung von equinen Sarkoiden ist. Grundsätzlich unterscheidet man sechs verschiedene Typen, dazu zählen noduläre, okkulte, verruköse, fibroblastische, malevolente und gemischte Sarkoide. Da die Tumore besonders nach erfolglosen Therapien dazu neigen, Rezidive auszubilden, ist es besonders wichtig, die am besten passende Therapie auszuwählen. Da es bisher nur wenige Studien zur multimodalen Tumortherapie gibt und auch noch nie eine Klassifizierung nach Schweregraden vorgenommen wurde, stellte das Ziel dieser Arbeit dar, die Pferde, die zwischen den Jahren 2001 und 2020 mit equinen Sarkoiden an der Veterinärmedizinischen Universität Wien vorgestellt wurden, zunächst in verschiedene Schweregrade einzuteilen und zu prüfen, welche (Vor-)Behandlungen durchgeführt wurden und welche Komplikationen bei diesen aufgetreten sind. Im weiteren Verlauf sollte dann überprüft werden, ob die multimodale Tumortherapie bei den hochgradigen Sarkoiden Einfluss auf die Entwicklung von Rezidiven hat. Es konnten 81 Pferde ausgewertet werden, davon entwickelten 25,9 % Rezidive. Betrachtet man die verschiedenen Therapiekombinationen im Detail, so ist deutlich zu erkennen, dass mit steigender Anzahl der Therapiemodalitäten die Rezidivrate sinkt und somit auch die zukünftigen Prognosen für die multimodal behandelten Pferde besser werden und somit die Hypothese widerlegt wird. Außerdem konnte beobachtet werden, dass besonders Pferde, die mit Chemotherapeutika behandelt worden sind, bessere Erfolgsraten hatten als andere Therapiemodalitäten. Da die Teilnehmerzahl teilweise sehr stark variierte und nur der Behandlungserfolg für die erste Behandlung angeschaut wurden, sollten weitere Studien gemacht werde, in denen sowohl eine größere Stichprobe als auch die Entwicklung der Rezidivrate für einen längeren Zeitraum mit einbezogen werden.

7. Summary

The equine sarcoid is the most common benign skin tumor in equines. Although it does not metastasize, the invasive growth has the consequence that many owners cannot use their horses normally anymore. Meanwhile it is known that bovine papillomaviruses type 1 and 2 are the cause reasons for their development. Six different types can be classified, including nodular, occult, verrucous, fibroblastic, malevolent, and mixed sarcoids. Since the tumors tend to recur, especially after unsuccessful therapies, it is particularly important to select right therapy. Since there are only a few studies available on multimodal tumor therapy and because a classification according to their severity has never been performed, the objective of this paper was to initially classify the horses with equine sarcoids that were presented at the university from 2001 to May 2020, into different degrees of severity. It was looked which pretreatments and treatments has been performed and which complications occurred. Then it was examined whether multimodal tumor therapy in high-grade sarcoids has an influence on the development of recurrences. Eighty-one horses were included, 25.9% showed a recurrence of the tumor. After analyzing the different combinations of therapies, it can be seen that the recurrence rate decreases with an increasing number of different therapy methods and that the prognosis for the horses that were treated multimodally increased as well. The conclusion is that the working hypothesis can be disproved. In addition, it could be observed that chemotherapeuticals had better success rates than the other therapy modalities. In this study the number of participants varied and only the success of the first treatment were proved, because of these further studies are necessary. These should include a higher number of participants and also should monitor the development of the recurrence rate for a longer period of time.

8. Abkürzungen

VUW	Veterinärmedizinische Universität Wien
TIS	Tierspitalinformationssystem
BPV	Bovines Papillomvirus
FNA	Feinnadelaspiration
HF-Kauter	Hochfrequenz-Kauter
mmD	Millimeter Durchmesser

9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Differentialdiagnosen (modifiziert nach Loschelder et al., 2019) 11
Tab. 2: Nationale, Diagnose und Schweregrad 24
Tab. 3: Therapieformen 27
Tab. 4: Farbverteilung 29
Tab. 5: Rasseverteilung 30
Tab. 6: Sarkoidverteilung pro Pferd 31
Tab. 7: Vorkommen der Sarkoidarten 32
Tab. 8: Vorbehandlung außerhalb der VUW 33
Tab. 9: Chirurgische Behandlung 34
Tab. 10: Chemotherapeutische Behandlungen 35
Tab. 11: Vorkommen wiederholter chemotherapeutischer Behandlungen 35
Tab. 12: Eine Therapiemodalität bei der ersten Behandlung 37
Tab. 13: Zwei Therapiemodalitäten bei der ersten Behandlung 37
Tab. 14: Mehr als zwei Therapiemodalitäten bei der ersten Behandlung 38
Tab. 15: Komplikationen 38

10. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Arten von equinen Sarkoiden (modifiziert nach Knottenbelt et al., 2015) _____ 7
Abb. 2: Altersverteilung _____ 28
Abb. 3: Therapien an der VUW _____ 34

11. Literaturverzeichnis

Bergvall, K. (2013). Sarcoids. *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, *29*(3), 657–671. https://doi.org/10.1016/j.cveq.2013.09.002

Christen-Clottu, O., & Klocke, P. (2012). Behandlung des Equines Sarkoid mit dem Mistelpräparat Iscador ®. *News4Vets*, *5*, 23–24.

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 Veterinary Journal*, *48*(4), 451–456. https://doi.org/10.1111/evj.12456

Espy, B. M. K. (2008). How to Treat Equine Sarcoids by Autologous Implantation. *Proceedings of the 54th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, *54*, 68–73.

Hainisch. (2005). How to Produce Lycra Ligatures for Debulking Equine Sarcoids. -. *9th Congress on Equine Medicine & Surgery*, *December 2005*.

Hainisch, & Brandt. (2014). Das Sarkoid als häufigster Hauttumor bei Pferden und Pferdeartigen. *Pferde Spiegel*, *17*(02), 75–83. https://doi.org/10.1055/s-0034-1368439

Hamann, J., & Grabner, A. (2005). Das equine sarkoid - Der häufigste hauttumor beim pferd. *Pferdeheilkunde*, *21*(4), 273–279. https://doi.org/10.21836/PEM20050401

Haspeslagh, M., Gerber, V., Knottenbelt, D. C., Schüpbach, G., Martens, A., & Koch, C. (2018). The clinical diagnosis of equine sarcoids—Part 2: Assessment of case features typical of equine sarcoids and validation of a diagnostic protocol to guide equine clinicians in the diagnosis of equine sarcoids. *Veterinary Journal*, *240*, 14–18. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.08.010

Haspeslagh, M., Jordana Garcia, M., 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 Veterinary Research*, *13*(1), 1–6. https://doi.org/10.1186/s12917-017-1215-0

Haspeslagh, M., Vlaminck, L. E. M., & Martens, A. M. (2016). Treatment of sarcoids in equids: 230 cases (2008–2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *249*(3), 311–318. https://doi.org/10.2460/javma.249.3.311

Hewes, C. A., & Sullins, K. E. (2006). Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidea: 59 Cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *229*(10), 1617–1622. https://doi.org/10.2460/javma.229.10.1617

Jindra, C., Kamjunke, A. K., Jones, S., & Brandt, S. (2021). Screening for bovine papillomavirus type 13 (BPV13) in a European population of sarcoid-bearing equids. *Equine Veterinary Journal*, *13*(January), 1–8. https://doi.org/10.1111/evj.13501

Knottenbelt. (2005). A suggested clinical classification for the equine sarcoid. *Clinical Techniques in Equine Practice*, *4*(4), 278–295. https://doi.org/10.1053/j.ctep.2005.10.008

Knottenbelt. (2019). The Equine Sarcoid: Why Are There so Many Treatment Options? *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice*, *35*(2), 243–262. https://doi.org/10.1016/j.cveq.2019.03.006

Knottenbelt, D. C., Watson, A. H., Hotchkiss, J. W., Chopra, S., & Higgins, A. J. (2020). A pilot study on the use of ultra-deformable liposomes containing bleomycin in the treatment of equine sarcoid. *Equine Veterinary Education*, *32*(5), 258–263. https://doi.org/10.1111/eve.12950

Knottenbelt, Edwards, S., & Daniel, E. (1995). Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. *In Practice*, *17*(3). https://doi.org/10.1136/inpract.17.3.123

Knottenbelt, Patterson-Kane, J., & Snalune, K. (2015). *Equine Clinical Oncology*.

Koch, C., Martens, A., Hainisch, E. K., Schüpbach, G., Gerber, V., & Haspeslagh, M. (2018). The clinical diagnosis of equine sarcoids — Part 1: Assessment of sensitivity and specificity using a multicentre case-based online examination. *Veterinary Journal*, *242*, 77–82. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.08.009

Loschelder-Ostrowski, J., Winter, J. C., Merle, R., Klopfleisch, R., & Gehlen, H. (2021). Treatment of equine sarcoids using recombinant poxviruses expressing feline interleukin-2. *Veterinary Dermatology*, *32*(3), 283-e77. https://doi.org/10.1111/vde.12941

Loschelder, J., Winter, J., & Gehlen, H. (2019). A review of equine sarcoids and its treatment options. *Pferdeheilkunde*, *35*(1), 25–33. https://doi.org/10.21836/PEM20190104

Lunardi, M., De Alcântara, B. K., Otonel, R. A. A., Rodrigues, W. B., Alfieri, A. F., & Alfieri, A. A. (2013). Bovine papillomavirus type 13 DNA in equine sarcoids. *Journal of Clinical Microbiology*, *51*(7), 2167–2171. https://doi.org/10.1128/JCM.00371-13

McKane S., Coomer R. 2014. A practical protocol for the clinical use of Mitomycin-C in the treatment of sarcoids in horses. Journal of Veterinary Internal Medicine 28, Abstract from the 6th ECEIM Congress: 696–710

Mraz J., (2021) Erfolg der multimodalen Behandlung von hochgradigen Sarkoiden anhand einer Besitzerbefragung (Diplomarbeit). Wien: VUW

Nogueira, S. A. F., Torres, S. M. F., Malone, E. D., Diaz, S. F., Jessen, C., & Gilbert, S. (2006). Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: A pilot study. *Veterinary Dermatology*, *17*(4), 259–265. https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2006.00526.x

Ogłuszka, M., Starzyński, R. R., Pierzchała, M., Otrocka-Domagała, I., & Raś, A. (2021). Equine Sarcoids—Causes, Molecular Changes, and Clinicopathologic Features: A Review. *Veterinary Pathology*, *58*(3), 472–482. https://doi.org/10.1177/0300985820985114

Pettersson, C. M., Broström, H., Humblot, P., & Bergvall, K. E. (2020). Topical treatment of equine sarcoids with imiquimod 5% cream or Sanguinaria canadensis and zinc chloride – an open prospective study. *Veterinary Dermatology*, *31*(6), 471-e126. https://doi.org/10.1111/vde.12900

Pratscher, B., Hainisch, E. K., Sykora, S., Brandt, S., & Jindra, C. (2019). No evidence of bovine papillomavirus type 1 or 2 infection in healthy equids. *Equine Veterinary Journal*, *51*(5), 612–616. https://doi.org/10.1111/evj.13061

Rothacker, C. C., Boyle, A. G., & Levine, D. G. (2015). Autologous vaccination for the treatment of equine sarcoids: 18 cases(2009-2014). *Canadian Veterinary Journal*, *56*(7), 709–714.

Scott, D.W., Miller, W.H.J., 2003. Sarcoid, in: Scott, D.W., Miller, W. H. Jr . (Ed.), Equine Dermatology. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, pp. 719-731.

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. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, *40*(1), 97–100. https://doi.org/10.1111/jvp.12331

Stadler, S., Kainzbauer, C., Haralambus, R., Brehm, W., Hainisch, E., & Brandt, S. (2011). Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. *Veterinary Record*, *168*(7), 187. https://doi.org/10.1136/vr.c5430

Taylor, S., & Haldorson, G. (2013). A review of equine sarcoid. *Equine Veterinary Education*, *25*(4), 210–216. https://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2012.00411.x