

Aus dem Department für Kleintiere und Pferde  
der Veterinärmedizinischen Universität Wien

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

## **Erfolg der multimodalen Behandlung von hochgradigen Sarkoiden anhand einer Besitzerbefragung**

Diplomarbeit

Veterinärmedizinische Universität Wien

vorgelegt von

Julia Mraz

Wien, im Oktober 2021

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

Begutachterin: DI. Dr. habil. Sabine Brandt  
Veterinärmedizinische Universität Wien  
Department für Kleintiere und Pferde  
Universitätsklinik für Pferde  
Klinische Abteilung für Pferdechirurgie

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Formen.....	2
1.1.1. Okkulte Sarkoide.....	2
1.1.2. Verruköse Sarkoide.....	2
1.1.3. Noduläre Sarkoide.....	3
1.1.4. Fibroblastische Sarkoide.....	3
1.1.5. Malevolente Sarkoide.....	4
1.1.6. Gemischte Sarkoide.....	4
1.2. Diagnose.....	5
1.3. Therapie.....	6
1.3.1. Chirurgisch.....	7
1.3.1.1. Exzision mit Skalpell.....	7
1.3.1.2. Laser-Exzision.....	7
1.3.1.3. Elektrochirurgie.....	8
1.3.2. Kryotherapie.....	8
1.3.3. Thermotherapie.....	8
1.3.4. Ligatur.....	8
1.3.5. Chemotherapie.....	9
1.3.5.1. Cisplatin.....	9
1.3.5.2. Mitomycin-C.....	10
1.3.5.3. Bleomycin.....	10
1.3.5.4. 5-Fluorouracil.....	10
1.3.5.5. AW5.....	10
1.3.6. Virostatika.....	11
1.3.6.1. Acyclovir.....	11
1.3.7. Elektroporation.....	11
1.3.8. Immuntherapie.....	12
1.3.8.1. Immunmodulation mittels Bacillus Calmette-Guérin (BCG).....	12
1.3.8.2. Interleukin-2.....	12
1.3.8.3. Autoimplantation.....	13
1.3.8.4. Autogene Vakzine.....	13
1.3.8.5. Imiquimod 5 %.....	13

1.3.9.	Radiotherapie .....	14
1.3.9.1.	Teletherapie .....	14
1.3.9.2.	Brachytherapie .....	14
1.3.10.	Gentherapie.....	15
1.3.11.	Photodynamische Therapie .....	15
1.3.12.	Phytotherapie .....	15
1.3.13.	Zusätzliche Therapie .....	16
1.3.14.	Sonstige Therapien.....	16
1.4.	Hypothese und Ziele .....	17
2.	Material und Methodik.....	18
2.1.	Auswahl der Umfrage Teilnehmer.....	18
2.2.	Erstellung des Fragebogens .....	18
2.3.	Auswertung der Daten .....	20
3.	Ergebnisse.....	21
3.1.	Teilnahme.....	21
3.2.	Verbleib der Pferde.....	21
3.3.	Rezidive.....	22
3.4.	Rezidivfreies Zeitintervall .....	22
3.5.	Behandlungsmodalitäten .....	24
3.5.1.	Behandlung mit einer Therapiemodalität.....	24
3.5.2.	Behandlung mit zwei Therapiemodalitäten .....	25
3.5.3.	Behandlung mit drei Therapiemodalitäten.....	25
3.5.4.	Behandlung mit vier Therapiemodalitäten.....	25
3.6.	Ergebnisse der einzelnen Behandlungsmodalitäten (unabhängig der Anwendung einzeln oder in Kombination) .....	26
3.7.	Statistischer Zusammenhang .....	28
4.	Diskussion .....	31
5.	Zusammenfassung .....	36
6.	Summary .....	37
7.	Abkürzungsverzeichnis .....	38
8.	Abbildungsverzeichnis .....	39
9.	Tabellenverzeichnis .....	40
10.	Literaturverzeichnis .....	41
11.	Anhang.....	46
11.1.	Fragebogen.....	46

11.2.	Umfrageergebnisse .....	48
11.3.	Berechnete Rezidivfreiheit .....	49
11.4.	Detaillierte Auflistung der Behandlungsmodalitäten .....	50
11.5.	Auflistung der kategorisierten Therapien .....	51
11.6.	Statistische Modelle .....	52
11.6.1.	Modell 1: Einfluss der Faktoren auf das Auftreten von Rezidiven.....	52
11.6.2.	Modell 2: Einfluss der Faktoren auf das zeitliche Auftreten von Rezidiven.....	55

## 1. Einleitung

Das equine Sarkoid ist ein Hauttumor, der zwar nicht metastasiert, aber lokal invasiv wächst. Es ist sowohl bei Pferden als auch anderen Equiden wie Zebras, Esel oder Maultiere/Maulesel weit verbreitet und kann vereinzelt sogar bei anderen Säugetieren wie Giraffen oder Antilopen vorkommen (Knottenbelt 2005). Schon seit 1935 wird das equine Sarkoid als der am häufigsten vorkommende Hauttumor beim Pferd beschrieben und ist mit einem Prozentsatz von bis zu 90 % der Hauttumore beim Pferd angegeben (Knowles et al. 2016). Weltweit ist eine unterschiedliche Prävalenz zwischen 1–8 % (Knottenbelt 2005), 11,5 % (Studer et al. 2007) und 1–2 % bekannt (Hainisch und Brandt 2014). Pferde jeden Alters können Sarkoide entwickeln, meist zeigen sie sich jedoch im Alter von zwei bis neun Jahren das erste Mal. Auch zwischen den Geschlechtern konnte bis heute kein signifikanter Unterschied in der Prädisposition gefunden werden, wobei eine Häufung unter Wallachen vermutet wird (Knottenbelt 2019).

Das bovine Papillomvirus (BPV) Typ 1 und Typ 2 ist ursächlich für die Entstehung und Ausbreitung von Sarkoiden (Chambers et al. 2003). Auch das erst vor einigen Jahren bei Rindern neu entdeckte  $\delta$ -Papillomvirus BPV 13 konnte in Brasilien in Sarkoidgewebe nachgewiesen werden, weshalb auch bei diesem Typ eine Beteiligung in der Entstehung von equinen Sarkoiden vermutet wird (Lunardi et al. 2013). In Österreich konnte in einer Studie jedoch kein BPV 13 bei Sarkoid erkrankten Pferden nachgewiesen werden, was auf ein geringes Vorkommen in diesem Land schließen lässt (Jindra et al. 2021). Da jedoch nicht alle Pferde gleichermaßen erkranken, wird angenommen, dass noch weitere Faktoren zutreffen müssen, um eine Erkrankung auszulösen (Ogluszka et al. 2021).

Obwohl Sarkoide selbst nicht tödlich sind, da sie nicht in innere Organe metastasieren, kann deren Verteilung und Größe das Pferd und dessen Nutzung stark einschränken, sodass diese euthanasiert werden müssen (Bergvall 2013). Umgekehrt wurde beobachtet, dass sich nach der Behandlung die Leistung und Performance der Pferde wieder deutlich gesteigert hat, weshalb auch ein Einfluss auf andere Organe vermutet wird (Knottenbelt 2005).

## **1.1. Formen**

Klinisch lassen sich sechs Formen unterscheiden: okkultes, verruköses, noduläres, fibroblastisches, malevolentes und gemischtes Sarkoid (Knottenbelt 2005). Dabei können verruköse und okkulte Sarkoide oft über Jahre gleichbleiben, ebenso, jedoch seltener, noduläre Sarkoide. Grundsätzlich kann sich aber jede Form durch ein Trauma zu einem fibroblastischen oder malevolenten Sarkoid weiterentwickeln (Bergvall 2013).

### **1.1.1. Okkulte Sarkoide**

Okkulte Sarkoide zählen zu der oberflächlichsten und mildesten Form. Sie können in so gut wie jeder Region vorkommen, treten aber häufig um das Maul, Augen und am Hals oder anderen haarlosen Stellen, wie Achseln oder Schenkelinnenseiten auf (Knottenbelt 2005). Sie beschränken sich auf die superfizielle Epidermis und zeigen sich typischerweise in alopetischen, kreisförmigen Stellen mit schuppig rauher Oberfläche (Knottenbelt et al. 1995). Gerade im Winterfell können sie daher schnell übersehen werden (Hamann und Grabner 2005). Differentialdiagnosen sind infektiöse Follikulitis, wie Dermatophytose oder bakterielle folliculitis, und Alopecia areata (Bergvall 2013). Okkulte Sarkoide wachsen sehr langsam, verwandeln sich aber oft in die verruköse Form. Sie können aber auch durch, vom Tierbesitzer meist unbemerkte, Verletzungen zu fibroblastischen Sarkoiden werden (Knottenbelt 2005).

### **1.1.2. Verruköse Sarkoide**

Verruköse Sarkoide zeigen sich in einer verdickten Epidermis mit oft schlecht abgrenzbaren Rändern und rauem Erscheinungsbild, wechselnd zwischen unregelmäßigen, hyperkeratotisch verdickten und schuppigen, flachen Arealen. Sie kommen häufig in der Leiste, dem Präputium oder an der Achsel sowie dem Gesicht vor (Knottenbelt 2005). Sie können aber auch an der Ohrbasis, am Kopf oder anderen Stellen vorkommen (Knottenbelt et al. 1995). Selten kommen sie an Beinen vor, mit Ausnahme des Kronsaumes, an dem sie vergleichsweise häufig auftreten können (Knottenbelt 2005). Differentialdiagnosen sind Papillome oder Hamartome sowie Plattenepithelkarzinome (Bergvall 2013, Hamann und Grabner 2005). Die warzenartigen Veränderungen können durch Manipulationen wie Biopsien, Teilexzisionen oder Scheuern des Pferdes schnell zur fibroblastischen Sarkoiden proliferieren (Hamann und Grabner 2005).

### **1.1.3. Noduläre Sarkoide**

Noduläre Sarkoide liegen meist komplett in der Subcutis und zeigen sich in runden Knoten, die von einer normalen Haut umgeben sind (Knottenbelt et al. 1995). Die Haut über den knotigen Veränderungen ist meist behaart, kann jedoch dünner und alopetisch werden und ulzerieren (Bergvall 2013). Dadurch können sich noduläre Sarkoide schnell zu fibroblastischen weiterentwickeln (Knottenbelt et al. 1995). Es können zwei Formen unterschieden werden. Bei Typ A handelt es sich um runde, subkutane Massen (Bergvall 2013). Diese lassen sich sowohl zur Haut als auch zu darunterliegendem Gewebe gut verschieben (Knottenbelt 2005). Bei Typ B ist die Dermis mit betroffen, aber auch die tieferen Schichten können beteiligt sein, was durch eine eingeschränkte Verschieblichkeit in die Tiefe feststellbar ist (Bergvall 2013, Knottenbelt 2005). Die häufigsten Lokalisationen sind hier die Leiste, das Augenlid sowie das Präputium (Bergvall 2013, Knottenbelt et al. 1995). Differentialdiagnostisch kommen andere noduläre Hauttumore, wie Fibrom, Lymphom, Mastzelltumoren und Melanome sowie eosinophile Granulome in Frage (Hamann und Grabner 2005). Auch infektiöse, reaktive Entzündungen oder Fremdkörperreaktionen sind möglich (Bergvall 2013).

### **1.1.4. Fibroblastische Sarkoide**

Bei fibroblastischen Sarkoiden handelt es sich um eine aggressive Form, die fast immer ulzeriert (Knottenbelt et al. 1995). Sie haben meist ein fleischiges Aussehen mit blutiger Oberfläche und serosanguinöser Exsudation (Hamann und Grabner 2005). Dadurch kann es häufig zu Sekundärinfektionen kommen (Knottenbelt 2005).

Es können zwei Typen unterschieden werden. Typ 1 sind gestielte Sarkoide, die wiederum in 2 Subtypen unterteilt werden können. Bei Typ 1a handelt es sich um Sarkoide mit flachem Stiel, der meist aus Haut und subkutanem Gewebe besteht und daher nicht in tiefere Schichten reicht. Typ 1b hingegen hat eine Ähnlichkeit mit dem Aussehen einer Hantel, also einen kurzen Hals mit Ausbreitung nach außen und in tiefere Schichten, wobei der tiefe Anteil meist größer und invasiver ist. Typ 2 charakterisiert sich durch eine breite, lokal invasive Basis. Die Unterscheidung der Typen ist meist nur histologisch möglich, wobei auch hier gerade zwischen Typ 1b und Typ 2 die Unterscheidung sehr schwierig ist (Knottenbelt 2005).

Häufige kommen fibroblastische Sarkoide an Achsel, Leiste, Beinen und dem periokulären Bereich sowie dem Kronsaum und an Wunden jeglicher Lokalisationen vor (Bergvall 2013, Knottenbelt 2005). Sie entwickeln sich häufig aus Wunden, die selbst zugefügt wurden, aber

auch aus chirurgischen Wunden, sowie aus milderer Sarkoid-Formen, an denen ein Trauma passiert ist (Hamann und Grabner 2005).

Eine sehr wichtige Differentialdiagnose hierzu ist ein überschießendes Granulationsgewebe, infektiöse Prozesse, wie Habronematose oder Plattenepithelkarzinom, sowie Botryomykose im Innenschenkelbereich und Staphylokokken Pyogranulom. Bei nicht heilen wollenden Wunden, gerade an den Beinen, sollte immer an eine Beteiligung von Sarkoidgewebe gedacht werden (Bergvall 2013, Hamann und Grabner 2005, Knottenbelt 2005).

#### **1.1.5. Malevolente Sarkoide**

Die malevolente Form von Sarkoiden ist noch nicht lange in der Literatur beschrieben, erstmals 1995 von Knottenbelt. Es handelt sich um sehr invasive Sarkoide, die schon lymphatisches Gewebe infiltriert haben und sich bereits multiple Tumore entlang dieser Gefäße und auch in Lymphknoten gebildet haben (Knottenbelt et al. 1995). Es infiltriert großflächig Dermis und Subkutis, was sich durch ein knotig und stranghaft verdicktes Aussehen der Haut zeigt (Bergvall 2013, Hamann und Grabner 2005). Malevolente Sarkoide werden häufig im Zusammenhang mit fibroblastischen Sarkoiden gesehen und kommen oft am Ellbogen oder dem Unterkiefer, sowie am medialen Schenkel und im Gesicht vor. Tritt diese Form direkt um das Auge auf, kann dies sehr gefährlich sein (Knottenbelt et al. 1995, Knottenbelt 2005). Klinisch kann es mit Lymphangitis oder kutanem Lymphom verwechselt werden (Hamann und Grabner 2005).

#### **1.1.6. Gemischte Sarkoide**

Gemischte Sarkoide können aus zwei oder mehreren verschiedenen Formen bestehen (Knottenbelt et al. 1995). Sie treten auf, wenn sich mildere Sarkoidformen zu aggressiveren weiterentwickeln und dadurch Merkmale verschiedener Typen aufweisen (Hamann und Grabner 2005). Meist handelt es sich um den Übergang von der okkulten zu verrukösen oder nodulären zu fibroblastischen Form. Bei der Dokumentation sollte daher immer die beteiligten Formen mit aufgeführt werden (Knottenbelt 2005). Am häufigsten kommen diese in der Achsel, im Gesicht und der Leiste vor (Knottenbelt et al. 1995).

## 1.2. Diagnose

Die Diagnose des equinen Sarkoids wird meist anhand der Klinik gestellt. In einer Studie von Koch et al. zeigte sich, dass erfahrene VeterinärmedizinerInnen in 80% der Fälle anhand der Klinik eine korrekte Diagnose stellen konnten. Weniger Erfahrene hingegen lagen öfter falsch, trotz höherer Selbsteinschätzung in ihrer Diagnosestellung (Koch et al. 2018). Deshalb wurde ein diagnostisches Protokoll entwickelt, welches bei der klinischen Diagnosestellung helfen soll. Für das Alter und die Krankengeschichte des Pferdes, sowie Anzahl, Lokalisation und Morphologie der Läsionen werden Scores vergeben. Je höher die Summe der Scores ist, desto wahrscheinlicher handelt es sich um ein Sarkoid. Die Studie von Haspeslagh zeigte bei der Anwendung dieses Protokolls eine Verbesserung in der Diagnosestellung, besonders bei unerfahrenen VeterinärmedizinerInnen. Die Verwendung eines diagnostischen Protokolls kann daher, speziell für weniger erfahrene Tierärzte eine sinnvolle Ergänzung darstellen (Haspeslagh et al. 2018).

Da in manchen Fällen makroskopisch nicht immer eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, beruht die korrekte Diagnose auf den klinischen Anzeichen in Kombination mit der Histopathologie (Bergvall 2013). Typischerweise zeigen sich Sarkoide histopathologisch durch epidermale Hyperplasie, Hyperkeratose, Ulzeration und Elongation von Malphiggi-Wirbel, Fibroblasten und Entzündungszellen (Semieka et al. 2012) sowie eine Ausbreitung von Fibroblasten-ähnlichen Zellen und Palisadenzaun Formationen (Martens et al. 2000). Da ein Trauma, welches durch eine Biopsie gesetzt wird, meist zur Tumoraktivierung führt, sollte die Notwendigkeit dieser immer abgewogen. Wenn notwendig ist daher eine komplette Exzision einer Stanzbiopsie vorzuziehen (Hamann und Grabner 2005).

Auch eine Polymerase-Kettenreaktion (PCR) von Geschabseln oder Tumorgewebe auf BPV 1/2 bietet eine schnelle und sichere Methode für die Diagnose von Sarkoiden (Pratscher et al. 2019). Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass bei der Probenentnahme dem Tumor selbst kein Trauma zugeführt wird und somit keine Verschlechterung herbeigeführt wird, wie es beispielsweise bei der Biopsie bzw. Teilexzision vorkommen kann (Martens et al. 2001).

Feinnadelaspirationen (FNA) sind zur Diagnostik von Sarkoiden nicht geeignet, da sie meistens kein zufriedenstellendes Ergebnis liefern, und das Trauma, welches durch die Nadel am Sarkoid gesetzt wird, das Risiko birgt, das Tumorstadium zu fördern (Bergvall 2013).

### 1.3. Therapie

Die größte Herausforderung bei der Therapie von Sarkoiden stellt ihre hohe Neigung zu Rezidiven dar. Einmal befallen, bleiben Patienten auch nach erfolgreicher Therapie anfälliger für Sarkoide. Hinzu kommt, dass die Prognose bei der Behandlung von Rezidiven deutlich sinkt, was eine erneute Therapie zusätzlich erschwert (Loschelder et al. 2019).

Eine Vielzahl an verschiedensten Therapiemöglichkeiten ist für die Behandlung von Sarkoiden bekannt. Das Ziel aller Therapieoptionen dabei ist, jede Tumorzelle zu entfernen oder zu zerstören sowie die Vermeidung der Streuung überlebender Zellen, die zu einem neuen Tumor wachsen könnten. Die verschiedenen möglichen Therapien können nach Knottenbelt, grob in folgende Kategorien eingeteilt werden: chirurgische Therapie, Chemotherapie, Immuntherapie, Gen-Therapie, Radiotherapie, Photodynamische und Phytotherapie sowie unzählige andere Therapien (Knottenbelt 2019).

Einige Faktoren müssen beachtet werden, um die richtige Therapie für den jeweiligen Fall auszuwählen. So spielen sowohl der Typ, die Lokalisation und Ausbreitung, als auch das zeitliche Ausmaß, seit dem das Sarkoid besteht, eine Rolle. Ob die Sarkoide schon einmal therapiert wurden und mit welcher Methode, muss sowohl bei der Wahl der Therapie als auch bei der Abgabe einer Prognose, beachtet werden (Knottenbelt 2019). Denn Rezidive haben eine schlechtere Prognose als die Therapie von Primärläsionen (Hamann und Grabner 2005). Weiter ist es wichtig zu überlegen, welche Therapieoptionen an der behandelnden Einrichtung durchzuführen sind und welche Kosten dafür anfallen. Auch der zeitliche Aspekt der Therapie darf nicht außer Acht gelassen werden, um abschätzen zu können, wann das Pferd wieder einsatzbereit ist. Schlussendlich hängt die Entscheidung aber stark von der Compliance des Patienten und des Besitzers ab (Knottenbelt 2019). Pferde mit vielen Sarkoiden haben ein höheres Risiko, größere Läsionen zu entwickeln, die Länge der Erkrankung und das Alter des Pferdes haben jedoch keinen Einfluss auf die Anzahl der Sarkoide (Broström 1995).

### **1.3.1. Chirurgisch**

Für die chirurgische Exzision von Sarkoiden gibt es verschiedene Vorgehensweisen. Sie kann mit Skalpell oder elektrochirurgisch mit Laser oder Kauter vorgenommen werden (Knottenbelt 2019). Exzision unter Vollnarkose haben eine geringere Rezidivrate im Vergleich zu Exzisionen am stehenden Tier unter Lokalanästhesie, obwohl sich bei der Vollnarkose die Tumore meist an ungünstigeren Lokalisationen befinden oder größer bzw. aggressiver sind. Jedoch kann unter Vollnarkose ein größerer Schnittrand gewählt werden (Broström 1995).

#### **1.3.1.1. Exzision mit Skalpell**

Der Tumor muss dabei komplett entfernt, sowie auch ein Streuen der Zellen während der OP vermieden werden. Wie bei jeder Tumor Operation sollte ein Sicherheitsabstand bei der Exzision mit einberechnet werden, um alle Zellen zu entfernen. Da einige Sarkoide aber invasiver wachsen als andere, kann es oft schwer sein, einen sicheren Schnittrand zu wählen. Ist dies nicht möglich, müssen weitere Maßnahmen, wie zusätzliche Chemotherapie oder Immuntherapie, angewandt werden. Auch der kosmetische Aspekt und das Verschließen der Wunde sind zu beachten (Knottenbelt 2019).

Chirurgische Monotherapien sind meist durch das Trauma am Tumorgewebe mit einer höheren Rezidivrate gekennzeichnet, weswegen eine Kombination mit anderen Therapien sinnvoll ist (Hamann und Grabner 2005).

#### **1.3.1.2. Laser-Exzision**

Ein Vorteil der Exzision mittels Laser ist die Sicherstellung eines blutungsfreien Arbeitsfeldes und die gleichzeitige Sterilisation des Wundbettes nach der Exzision. Die Schäden, die durch die Hitze am Schnittrand entstehen, erweitern außerdem den Sicherheitsabstand zum gesunden Gewebe. In verschiedenen Studien konnten Erfolgsraten von 61–81 % bis hin zu 83–84 % beim Einsatz von Diodenlaser erreicht werden (Haspeslagh et al. 2016, Compston et al. 2016). CO<sub>2</sub>-Laser verursachen im Vergleich zu Diodenlaser geringere Schäden am Gewebe. Nachteile sind jedoch häufige Wunddehiszenz bei primärem Verschluss der Wunde und eine verlangsamte Heilung (Knottenbelt 2019).

### **1.3.1.3. Elektrochirurgie**

Die Exzision mit Kauter ist in ihrer Wirkungsweise ähnlich der des Lasers und zeichnet sich bei der Verwendung ebenfalls durch minimale Blutung und geringem Streuungsrisiko aus. Auch hier konnten hohe Erfolgsraten von 85–86,8 % erreicht werden (Haspeslagh et al. 2016, Knottenbelt 2019).

### **1.3.2. Kryotherapie**

Bei der Kryotherapie wird flüssiger Stickstoff verwendet, um eine Nekrose des Tumors zu erreichen. Kryotherapie ist eine gut funktionierende Therapiemöglichkeit bei oberflächlichen Sarkoiden (Knottenbelt 2019). Da es jedoch nur die oberflächlichsten Zellschichten erreicht, ist entweder eine mehrmalige Therapie oder die vorhergehende chirurgische Exzision sinnvoll (Hamann und Grabner 2005). Ein Nachteil ist, dass während der Anwendung der Rand der Nekrose nicht erkennbar ist und deswegen nicht sicher gesagt werden kann, ob alle Tumorzellen erreicht wurden. Außerdem kann es nicht an jeder Lokalisation angewendet werden (Knottenbelt 2019).

### **1.3.3. Thermotherapie**

Sie beruht auf der erhöhten Thermosensitivität von Tumorzellen, denn Temperaturen über 41,5 °C wirken schädigend auf diese, wohingegen gesundes Gewebe nicht geschädigt wird. Da die Tiefenwirksamkeit jedoch sehr gering ist, ist der Einsatz nur bei sehr oberflächlichen Läsionen sinnvoll (Hamann und Grabner 2005). In der Humanmedizin ist der Einsatz von Hitze eine gute Methode, zur erfolgreichen Therapie von Sarkoiden gibt es jedoch kaum Nachweise (Knottenbelt 2019).

### **1.3.4. Ligatur**

Eine Ligatur ist nur bei gestielten Sarkoiden möglich. Das Ziel hierbei ist, die Tumornekrose durch Unterbrechung der Blutzufuhr herbeizuführen (Hamann und Grabner 2005). Elastische Ligaturen sind gut bei nodulären Sarkoiden einsetzbar, jedoch muss darauf geachtet werden, dass der Tumor sich nicht in tiefere Schichten unter der Ligatur ausgebreitet hat (Knottenbelt 2019). Oft bleibt jedoch ein Rest des Tumors an der Basis zurück, weshalb es als

Monotherapie nicht empfehlenswert ist (Hamann und Grabner 2005). Da es eine sehr einfache Methode ist, wird diese oft sogar schon von Besitzern selbst durchgeführt, was zu einer Vielzahl von Misserfolgen führen kann (Knottenbelt 2019).

### **1.3.5. Chemotherapie**

Chemotherapie kann entweder in die Läsion selbst appliziert, oder aber topisch aufgetragen werden. Auch systemische Chemotherapie ist eine Möglichkeit, gerade bei sehr stark befallenen Pferden. Bei der intraläsionalen Chemotherapie können entweder die Lösungen direkt injiziert, oder Emulsionen, die den Wirkstoff langsam freisetzen, verwendet werden. Ebenso besteht die Möglichkeit Cisplatin beads einzusetzen, die sich selbst abbauen und dabei kontinuierlich den Wirkstoff freisetzen. Zur topischen Chemotherapie werden sowohl zytotoxische, Mitose-hemmende, antivirale aber auch ätzende Stoffe verwendet (Knottenbelt 2019). Verschiedenste Chemotherapeutika sind zum Einsatz an Sarkoiden möglich:

#### **1.3.5.1. Cisplatin**

Intraläsional wird Cisplatin oft als Emulsion mit sterilem Sesamöl gemischt, welches dann kreuzweise in den Tumor injiziert wird. Bei dieser Methode sind allerdings mehrere Injektionen notwendig, außerdem ist die Stabilität und Konsistenz nicht immer gleich. Auch kann die Injektion gerade bei periokulären Sarkoiden schwierig sein. Das Einsetzen von Cisplatin beads, kleine bioabbaubare Kügelchen, welche neben dem Tumor implantiert werden, setzen langsam, aber stetig das Chemotherapeutikum frei, welches dann lokal ins Tumorgewebe diffundiert. Es traten in Studien kaum lokale oder systemische Nebenwirkungen auf und ist daher eine gute Therapiemöglichkeit bei diversen Hautneoplasien. Auch bei Sarkoiden gab es gute Ergebnisse und wird meist in Kombination mit chirurgischer Exzision oder Debulking (Teilexzision) eingesetzt (Hewes und Sullins 2006).

#### **1.3.5.2. Mitomycin-C**

Bis jetzt existieren sehr wenige Studien über die Anwendung von Mitomycin bei Sarkoiden. Einzig McKane und Coomer fanden heraus, dass Mitomycin-C eine praktische Therapiemöglichkeit darstellt, die besonders für noduläre und fibroblastische Sarkoide geeignet ist. In ihrer Studie erreichten sie vielversprechende Ergebnisse mit Rezidivrate von 0 % bei periokulären und 6 % bei anderen Sarkoid-Formen (McKane und Coomer 2014).

#### **1.3.5.3. Bleomycin**

Bleomycin ist ein wasserlösliches Glycopeptid Antibiotikum, das aus Kulturen der *Streptomyces veticillus* gewonnen wird und antineoplastische Aktivität aufweist. Dabei zeigt es im Vergleich zu anderen antineoplastischen Stoffen eine geringe Toxizität für gesunde Zellen und hämatopoetische (blutbildende) Gewebe auf. Da Bleomycin durch seine hohe Polarität das Stratum corneum nicht durchdringen kann, verwendete Knottenbelt in seiner Studie für die topische Anwendung ein liposomales Transportsystem. Bleomycin eignet sich gut zur Behandlung von oberflächlichen, diffusen und verrukösen Sarkoiden und ist außerdem eine ökonomische Therapieoption, die vom Besitzer unter Anweisung durchführbar ist (Knottenbelt et al. 2020).

#### **1.3.5.4. 5-Fluorouracil**

Dieses Chemotherapeutikum ist eine effektive Behandlungsmöglichkeit von manchen oberflächlichen, verrukösen oder okkulten Sarkoiden und kann gut in Kombination mit chirurgischer Exzision oder Kryochirurgie eingesetzt werden (Knottenbelt 2019).

#### **1.3.5.5. AW5**

AW5 ist eine Creme, bestehend aus einer Kombination von Thiouracil, Fluorouracil, Steroiden und Schwermetallsalzen und ist nur für VeterinärmedizinerInnen erhältlich. Sie ist einfach anwendbar, muss aber nach einem strikten Therapieplan aufgebracht werden und kann nicht bei jedem Fall angewendet werden. So darf es niemals um das Auge oder an Lokalisationen, an denen der Fazialisnerv verläuft, sowie an anderen kritischen Stellen angewandt werden (Knottenbelt 2019).

### **1.3.6. Virostatika**

#### **1.3.6.1. Acyclovir**

Acyclovir ist ein Virostatikum, das weit bekannt im Einsatz gegen Herpes beim Menschen ist. Da es rezeptfrei verfügbar ist, wird es oft von Besitzern schon vor der Konsultation eines Tierarztes angewendet, was verantwortlich für schlechte Ergebnisse sein kann (Knottenbelt 2019). Die topische Therapie mit Acyclovir ist eine gute Behandlungsmöglichkeit für milde Formen, kann aber auch gut in Kombination mit chirurgischer Exzision angewandt werden (Stadler et al. 2011, Knottenbelt 2019).

Allerdings ist die Wirkung bei der Behandlung von Sarkoiden umstritten. So zeigte die Studie von Haspeslagh et al. keinen Erfolg bei mit Acyclovir behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe (Haspeslagh et al. 2017).

#### **1.3.7. Elektroporation**

Beim Prinzip der Elektroporation geht es darum, durch elektrische Impulse die Zellmembranen von Tumoren für Stoffe durchlässiger zu machen. In der Therapie von Sarkoiden können hierzu etwa Chemotherapeutika oder Calcium verwendet werden (Knottenbelt 2019, Frandsen et al. 2020).

Beim Verfahren der Calcium-Elektroporation wird Calcium in die Tumormasse injiziert. Gleich danach folgen kurze, elektrische Impulse, um die Zellmembran der Tumorzellen zu öffnen, damit diese das Calcium aufnehmen, was wiederum zum Zelltod führt. Die Calcium-Elektroporation ist eine gut durchführbare und sichere Therapiemethode, die auch bei inoperablen Sarkoiden eingesetzt werden kann (Frandsen et al. 2020).

Die Elektrochemotherapie beruht auch auf dem Prinzip der Elektroporation, bei der die Durchlässigkeit der Zellmembran durch elektrische Impulse erhöht wird und somit das verwendete Chemotherapeutikum direkt in die Zelle aufgenommen werden kann (Knottenbelt 2019). Gute Erfolge konnten mit dieser Therapie sowohl einzeln als auch in Kombination mit chirurgischem Debulking erreicht werden (Tamzali et al. 2012).

### **1.3.8. Immuntherapie**

Das Ziel der Immuntherapie ist eine zellvermittelte Immunität gegen das Tumorgewebe. Dies passiert durch die gesteigerte T-Lymphozyten- und Makrophagenaktivität, welche wiederum vermehrt proinflammatorische Zytokine produzieren. Ein intaktes Immunsystem ist für diese Therapieform daher eine Grundvoraussetzung (Hamann und Grabner 2005). Mehrere Ansätze wurden im Laufe der Zeit entwickelt und auch spontane Remission von Sarkoiden ist möglich (Knottenbelt 2019).

#### **1.3.8.1. Immunmodulation mittels Bacillus Calmette-Guérin (BCG)**

Bei dieser Form der Immuntherapie werden die Zellwand-Skelette von attenuierten Bakterien, in diesem Fall von *Mycobacterium bovis* der Linie Bacillus Calmette-Guérin injiziert. Auch andere Mycobakterien und Corynebakterienstämme wurden schon in der Tumorthherapie, sowohl in Human- als auch Veterinärmedizin eingesetzt. Dies führt zu einer Zytokin-Produktion und Aktivierung der Immunzellen und zur Apoptose von Tumorzellen. Diese Therapie ist gut zur Anwendung bei nodulären Sarkoiden geeignet, speziell im periokulären Bereich. Ein geringerer Erfolg konnte in der Therapie von fibroblastischen und gemischten Sarkoiden erreicht werden. Nicht geeignet ist sie zur Therapie von kleineren, verrukösen und okkulten Sarkoiden (Hamann und Grabner 2005). Die Studie von Caston et al. zeigte, dass die Immuntherapie mittels Injektion der Neuformulierung von Mycobacterium Cell Wall Fraction eine sichere und effektive Therapiemöglichkeit für Sarkoide ist. Jedoch besteht bei dieser Therapieform weiterhin die Möglichkeit von Nebenwirkungen, wie Schwellung und Ausfluss an der Injektionsstelle, welche nicht außer Acht gelassen werden sollten (Caston et al. 2020). Auch kann in manchen Fällen ein anaphylaktischer Schock auftreten (Hamann und Grabner 2005).

#### **1.3.8.2. Interleukin-2**

Interleukin-2 ist ein Immunmodulator, der von aktiven T-Zellen gebildet wird und die Produktion von anderen Zytokinen stimuliert (Hamann und Grabner 2005). Loschelder-Ostrowski et al. konnten eine Regressionsrate in 50 % der Fälle erreichen, jedoch sind hier noch weitere Studien zu empfehlen (Loschelder-Ostrowski et al. 2021).

### **1.3.8.3. Autoimplantation**

Bei der Autoimplantation wird Material von einer partiellen Verkleinerung (Debulking) oder Exzision von Sarkoiden in kleine (0,5 x 0,5cm) Stücke geschnitten und anschließend in flüssigem Stickstoff gefroren. Im Anschluss werden am Hals des Pferdes, direkt unter der Mähne vier Stichinzisionen gemacht in die wiederum die gefrorenen Sarkoidstücke implantiert werden (Espy 2008). In einer weiteren Studie zeigt sich die Effektivität dieser Methode mit einer Regressionsrate von 68,8 % sowie eine Verringerung der Größe in 93,8 % und der Anzahl in 75 % der Fälle (Rothacker et al. 2015).

### **1.3.8.4. Autogene Vakzine**

Das Prinzip der autogenen Vakzine basiert, wie alle immunologischen Therapien, auf der Immunantwort, ausgelöst durch ein bestimmtes Antigen (Carstanjen und Lepage 1998). Dieses wird aus Tumorgewebe durch Polymerisation hergestellt und anschließend in das Pferd injiziert. Schon Kinnunen et al. beschrieb 1999 den Erfolg bei 19 von 21 Pferden, bei welchen eine komplette Remission erreicht werden konnte (Kinnunen et al. 1999).

Der Einsatz von dendritischen Zellen ist in der humanmedizinischen Tumorthherapie schon länger bekannt. Auch der Einsatz von Autovakzinen mit dendritischen Zellen zur Therapie von equinen Sarkoiden konnte vielversprechende Ergebnisse liefern. Allerdings sind auch hier weitere Studien notwendig, um dieses Verfahren zu optimieren (Bischoff 2009).

### **1.3.8.5. Imiquimod 5 %**

Imiquimod ist ein Immunmodulator, wodurch es antiviral und antineoplastisch wirken kann. In der Humanmedizin wird es erfolgreich zur Behandlung von Genitalwarzen eingesetzt (Pettersson et al. 2020, Nogueira et al. 2006). Die Antitumorale Aktivität von Imiquimod beruht auf Interferon-alpha und anderen Zytokinen. Im Handel ist sie unter dem Namen Aldara® (MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Bad Homburg, Deutschland) erhältlich ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_de.pdf), Zugriff 02.09.2021).

### **1.3.9. Radiotherapie**

Diese Form von Therapie basiert darauf, dass die ionisierende Strahlung durch Brüche der DNA freie Radikale freisetzt, welche wiederum Moleküle wie DNA und Proteine zerstören können. In der Therapie von Sarkoiden können sowohl die Teletherapie als auch die Brachytherapie eingesetzt werden (Loschelder et al. 2019). Für sehr oberflächliche Sarkoide eignet sich auch die Plesiotherapie, jedoch ist die Praktikabilität fraglich (Knottenbelt 2019, Hollis 2020). Für ausgewählte Fälle konnten jedoch sehr gute Ergebnisse erreicht werden (Hollis 2020). Während früher meist verschlossene radioaktive Implantate verwendet wurden ist heutzutage die elektronische Brachytherapie, bei der die Strahlung mittels kleiner Röntgenquellen erzeugt wird eine gute Alternative (Bradley et al. 2017).

#### **1.3.9.1. Teletherapie**

Bei der Teletherapie wird der Tumor in ca. 1m Abstand mit einem Linearbeschleuniger bestrahlt, hierfür ist eine Vollnarkose notwendig (Loschelder et al. 2019).

#### **1.3.9.2. Brachytherapie**

Bei der Brachytherapie handelt es sich um eine Strahlentherapie, bei der die Dosis entweder in unmittelbarer Nähe zum Tumor (contact brachytherapy) oder direkt im Tumorgewebe (interstitial brachytherapy) angewandt wird (Bradley et al. 2017). Ein Vorteil ist die minimale Narbenbildung, manchmal bleibt eine kleine Narbe zurück, meist bleibt lediglich eine lokale haarlose Stelle und Leucotricia (Byam-Cook et al. 2006). Am besten funktioniert sie in Kombination mit Debulking der Tumormasse (Bradley et al. 2017). Die Brachytherapie kann bei der Behandlung von periokulären Sarkoiden als Goldstandard angesehen werden, da sie aufgrund der guten Erfolgsrate, geringen Komplikationsrate und dem kosmetischen Faktor bestens geeignet ist. Auch für nicht periokuläre Sarkoide wird sie empfohlen, gerade bei Fällen, in denen andere Therapieversuche gescheitert sind (Byam-Cook et al. 2006).

### 1.3.10. Genterapie

In der Genterapie gibt es schon einige Ansätze in der mediatorvermittelten Genterapie (Interleukine, Plasmide) sowie der Genmanipulation, diese müssen jedoch noch weiter untersucht werden und sind noch keine einsetzbaren Therapieoptionen (Knottenbelt 2019).

### 1.3.11. Photodynamische Therapie

Bei dieser Therapie, werden photodynamische Substanzen im Tumorgewebe angereichert. Wird dann mit Licht bestrahlt, werden Radikale freigesetzt, die das Gefäßendothel und Zellmembran des Tumorgewebes zerstören (Hamann und Grabner 2005). Gute Erfahrungen in kleineren Studien konnten beschrieben werden (Dobson et al. 2018), jedoch gibt es noch keine Studien mit größerer Teilnehmerzahl (Knottenbelt 2019).

### 1.3.12. Phytotherapie

Die Phytotherapie beruht auf pflanzlichen Zubereitungen wie Salben oder Extrakte, die antineoplastische Eigenschaften aufweisen. Beispielsweise der Mistelextrakt oder Blutwurzel/Zink Creme (XXTERRA®) (Knottenbelt 2019).

Die Salbe XXTERRA® (Larson Laboratories, INC., Fort Collins, Colorado) besteht aus dem Extrakt der *sanguinaria canadensis*, auch Blutwurzel genannt, gemeinsam mit Zink-Salzen. Sie stimuliert das Immunsystem, um die Antigene der Sarkoide als körperfremd zu erkennen, in dem sie diese in vivo abändert. Es kommt zu einer Einwanderung der weißen Blutzellen und somit zu einer Entzündung im Tumor-Bett, woraufhin das Sarkoid abfällt (Diakakis und Tyrnenopoulou 2021). Durch den hohen Anteil an Zink-Chlorid, welches in höheren Konzentrationen stark ätzend wirkt, ist die Wirkung zumindest teilweise, auf dieses zurückzuführen (Ramey und Poppenga 2020). Der Einsatz dieser Kaustika ist durch die starke Entzündungsreaktion sehr schmerzhaft. Einmal begonnen muss diese Therapie jedoch unbedingt zu Ende geführt werden, da die Sarkoide sonst meist aggressiver als vor der Therapie zurückkommen (Hainisch und Brandt 2014).

Der antitumorale Effekt des Extraktes aus der *viscum album austriacum* (europäische Mistel), erhältlich unter dem Namen Iscador® (Iscador AG, Lörrach, Deutschland), beruht auf den Lektinen, also Glycoproteinen und Viscotoxinen (Diakakis und Tyrnenopoulou 2021).

Außerdem zeigten Studien eine Aktivierung des spezifischen (B- und T-Lymphozyten) und unspezifischen Immunsystems (Makrophagen, natürliche Killerzellen, Granulozyten), welches ebenfalls der Grund für den Effekt dieser Therapie sein kann. Eine placebo-kontrollierte Doppelblindstudie von Christen-Clottu et al. zeigte eine signifikante Besserung der Sarkoide in der mit lokalen Injektionen des Mistelextraktes behandelten Gruppe. Ebenso konnte eine systemische Wirkung ohne Nebenwirkungen beobachtet werden. Bei anderen systemischen Therapien wie BCG können Nebenwirkungen auftreten. Deshalb kann diese Therapie auch als Alternative zu herkömmlichen Methoden betrachtet werden. Die Reaktion der Sarkoide dauert jedoch sehr lange und in einigen Fällen konnte nur eine Stabilisierung und keine Remission der Sarkoide erreicht werden (Christen-Clottu et al. 2010).

#### **1.3.13. Zusätzliche Therapie**

Tazarotene, ein Gel, das für Keratinisierungsstörungen in der Humanmedizin verwendet wird, kann genutzt werden, um sekundäre epidermale Veränderungen zu therapieren (Knottenbelt 2019).

#### **1.3.14. Sonstige Therapien**

Mittlerweile existieren Unmengen an Hausmittelchen und anderer Möglichkeiten, ohne gesicherten Nachweis, mit der Sarkoide behandelt werden. Zu diesen zählen beispielsweise Hitze, Kräuter, Zahnpasta, Kurkuma, Homöopathie und viele weitere (Knottenbelt 2019).

#### **1.4. Hypothese und Ziele**

Die Neigung zur Ausbildung von Rezidiven stellt eine große Herausforderung in der erfolgreichen Behandlung equiner Sarkoide dar. Obwohl in vielen Studien bereits der Erfolg der diversen Therapien untersucht wurde und dabei auch vielversprechende Ergebnisse erzielt werden konnten, wurde jedoch meist keine Graduierung des Schweregrades in die Beurteilung mit einbezogen. Dies und der hohe Anteil an hochgradigen Sarkoiden (ca. 60–70 %) die an der Veterinärmedizinischen Universität Wien behandelt wurden, veranlassten die Durchführung dieser Arbeit. Ziel ist es, den Erfolg, der an der Veterinärmedizinischen Universität Wien angewandten Therapien im Einsatz bei hochgradigen Sarkoiden zu evaluieren. In der Literatur wird zwar erwähnt, dass kombinierte Therapien heutzutage häufig durchgeführt werden und diese sich vermutlich auch positiv auf die Prognose auswirken können, jedoch wurden bis heute kaum Studien publiziert, die diese Theorie bestätigen. Deshalb wird in dieser Arbeit speziell auf den Erfolg von multimodalen Therapien unter der Annahme von der Hypothese: „Die Rezidivrate ist bei Pferden mit hochgradigen Sarkoiden, die mit mehr als einer Therapiemodalität behandelt wurden, geringer.“ eingegangen.

## 2. Material und Methodik

### 2.1. Auswahl der Umfrage Teilnehmer

Die Probanden für die Besitzerbefragung wurden alle aufgrund von hochgradigen Sarkoiden an der Veterinärmedizinischen Universität Wien behandelt. Die Auswahl der Patienten wurde auf Basis der Diplomarbeit von Frau Figge (noch nicht erschienen) getroffen. Im Rahmen Ihrer Arbeit erstellte sie eine Liste mit allen Patienten die an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund von Sarkoiden vorstellig waren. Sie klassifizierte diese Pferde nach dem Schweregrad der vorkommenden Sarkoide in geringgradig, mittelgradig und hochgradig anhand von festgelegten Kriterien (Tab. 1). Weiters suchte sie die angewandten Behandlungsmethoden der einzelnen Fälle aus dem Tier-Informationssystem (TIS) heraus.

**Tab. 1:** Klassifizierung der Sarkoide nach Schweregrad

geringgradig	mittelgradig	hochgradig
kein fibroblastisches Sarkoid	max. 1 fibroblastisches Sarkoid	periokulär
max. 1 Sarkoid bis max. 30mm Durchmesser	max. 2 Sarkoide bis max. 30mm Durchmesser (nicht fibroblastisch)	mehr als 3 Läsionen
max. 2 Sarkoide bis max. 20mm Durchmesser	max. 3 Sarkoide bis max. 20mm Durchmesser	fibroblastische Sarkoide ab 20mm Durchmesser
		malevolent

Anhand dieser Liste wurden die Namen und E-Mail-Adressen der Besitzer aus dem TIS entnommen und in einer Excel-Tabelle verarbeitet, um sie daraufhin per E-Mail kontaktieren zu können.

### 2.2. Erstellung des Fragebogens

Bei der Planung des Fragebogens wurde der Umfang in einem Vorgespräch eingegrenzt. Demnach richtet er sich primär nach der Frage, ob Rezidive am Patienten nach dessen Behandlung wieder aufgetreten sind und in welchem Zeitraum dies passiert ist. Die erste Fassung des Fragebogens wurde mittels Google Forms<sup>1</sup> und Microsoft Word erstellt (siehe Anhang 11.1.). Hier wurde darauf geachtet, dass, basierend auf der vorhergehenden Antwort

<sup>1</sup> <https://www.google.com/forms/about/>

des Teilnehmers, die weiteren Fragen erscheinen. Damit keine Fragen übersprungen werden konnten, wurden alle, bis auf die Abschlussfrage als Pflichtfeld markiert. Als der Rahmen und die Form des Fragebogens feststand, wurde er mittels des Online-Tools Alchemer<sup>2</sup> (der Zugang dazu wurde von der Leiterin der Pferdeklinik an der Veterinärmedizinischen Universität Wien bereitgestellt) erstellt. Er weist folgende Inhalte auf:

- Die Aufklärung der Besitzer bezüglich des Datenschutzes und des Ziels der Umfrage
- Name des Pferdes und ob dieses sich noch im Besitz der Befragten findet.
  - o Wenn sich der Patient nicht mehr im Besitz befindet, folgt die Frage nach dem Todesfall oder dem Verkauf. Fand ein Verkauf statt, war die Frage, ob bis zum Verkaufszeitpunkt Rezidive aufgetreten sind. Im Todesfalle wurde die Frage gestellt, ob der Patient aufgrund eines erneuten Sarkoid-Schubes euthanasiert wurde oder aufgrund anderer Ursachen verstorben ist. Sollte der Patient aufgrund anderer Ursachen euthanasiert worden sein, wurde die Frage gestellt, ob davor Sarkoid-Schübe aufgetreten sind.
  - o Wenn sich der Patient noch in Besitz befindet, wurde gefragt, ob seit der letzten Behandlung erneute Sarkoide und in welchem Zeitraum nach der Behandlung diese aufgetreten sind.
- Ein Feld zur offenen Beantwortung: z. B. etwaige Mitteilungen zur Rekonvaleszenz der Patienten.

Nach der Erstellung des Fragebogens wurde die finale Fassung an die Datenschutzabteilung der Veterinärmedizinischen Universität Wien zur Begutachtung übermittelt. Die BesitzerInnen durften nach der erfolgreichen Prüfung elektronisch kontaktiert werden. Dazu wurde eine eigene Mail-Adresse von den IT Services der Veterinärmedizinischen Universität Wien eingerichtet, über die der elektronische Schriftverkehr abgewickelt wurde ([sarkoid-besitzerbefragung@vetmeduni.ac.at](mailto:sarkoid-besitzerbefragung@vetmeduni.ac.at)). Es wurde eine Serien-Mail mittels Microsoft Word erstellt, in der die BesitzerInnen gebeten wurden, über den beigefügten Link an der Umfrage teilzunehmen.

---

<sup>2</sup> <https://www.alchemer.com/>

### 2.3. Auswertung der Daten

Die durch die Umfrage gesammelten Daten wurden im Anschluss, der Übersicht wegen, in einer Microsoft Excel-Tabelle übertragen, um weiter verarbeitet zu werden. Da die Frage nach dem Zeitpunkt der Rezidive sehr individuell beantwortet wurde, erfolgte eine Unterteilung der Daten in folgende acht Intervalle: < 1 Monat, 2–3 Monate, 3–4 Monate, 5–6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre, 2,5 Jahre, 3 Jahre.

Patienten, bei denen es sich um palliative Behandlungen oder nur teilweise entfernte Sarkoide handelte, wurden für die weitere Beurteilung der Daten herausgenommen.

Die Behandlungen wurden, zugehörig zu den einzelnen Patienten, aus dem TIS herausgesucht, wobei nur die jeweils letzte Therapie bzw. Kombination aus Therapien für die weitere Auswertung herangezogen wurde. Um diese besser miteinander vergleichen zu können, wurden sie in fünf Kategorien eingeteilt: Chirurgie, Ligatur, Chemotherapie, Autoimplantation und topische Therapie (Tab. 2).

**Tab. 2:** Kategorien der Behandlungen

<b>Chirurgie</b>	<b>Ligatur</b>	<b>Chemotherapie</b>	<b>Autoimplantation</b>	<b>topische Therapie</b>
Skalpelli	Ligatur mit Nahtmaterial	Cisplatin		Acyclovir
Laser	Elastrator-Ring	Mitomycin		Aldara®
Kauter				
Debulking				

Die Anzahl der Therapiemodalitäten wurde gezählt und mit dem Auftreten von Rezidiven verglichen. Wurden bei einem Patienten gleichzeitig eine chirurgische Therapie und eine Ligatur durchgeführt, da mehrere Sarkoide unterschiedlicher Therapie bedurften, zählte dies als eine Therapiemodalität und der Chirurgie zugeordnet.

Schlussendlich wurde der statistische Zusammenhang, durch den Einsatz verschiedener Modelle mithilfe des Programms R-Studio<sup>3</sup>, geprüft. Der Einfluss von Alter, Geschlecht, bereits vorhandenen Rezidiven vor der letzten Behandlung, sowie die fünf Kategorien an Therapien und deren Anzahl auf das Auftreten von Rezidiven wurde mit einer logistischen Regression überprüft.

<sup>3</sup> <https://www.rstudio.com/>

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Teilnahme

Von den 108 Patienten wurden an 88 Personen E-Mails mit dem Link zur Teilnahme an der Befragung verschickt. Die restlichen 20 E-Mails konnten nicht gesendet werden, da entweder keine Mail-Adresse vorhanden war, oder die E-Mail-Adresse nicht mehr existierte und daher nicht verschickt werden konnte. 58 Patientenbesitzer nahmen teil, in dem sie über die Plattform „Alchemer“ die Fragen beantworteten, oder uns per Mail den Verlauf der Rekonvaleszenz Ihres Pferdes schilderten. Somit ergibt sich eine Teilnehmerrate von 66 % der 88 kontaktierten Patientenbesitzer (Tab. 3).

**Tab. 3:** Auswertung der Teilnahme

	E-Mail versendet	Teilgenommen
Ja	88	58
Nein	20	30
<b>Summe</b>	108	88

#### 3.2. Verbleib der Pferde

Bei fünf der teilgenommenen Patienten handelte es sich um palliative Behandlungen, diese wurden für die weitere Beurteilung der Daten herausgenommen, somit verbleiben 53 Teilnehmer.

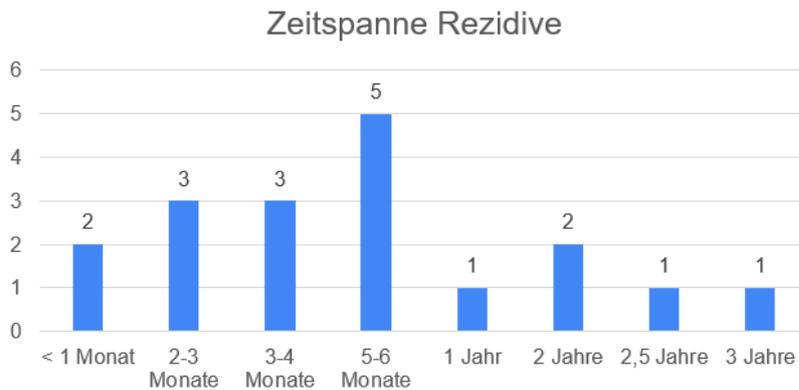
74 % (39) der 53 teilgenommenen Pferde befanden sich noch im Besitz der Befragten, wohingegen 26 % (14) der Pferde nicht mehr im Besitz waren. Von diesen 14 Pferden wurden 36 % (5) verkauft und 64 % (9) sind verstorben. Von den Verstorbenen sind 67 % (6) aufgrund anderer Ursachen verstorben, die restlichen 33 % (3) der Pferde mussten wegen eines erneuten Sarkoid-Schubes euthanasiert werden (Tab. 4).

**Tab. 4:** Verbleib der Pferde

<b>Im Besitz</b>	39		
<b>Nicht im Besitz</b>	14	Verkauft	5
		Verstorben	9
		Andere Ursachen	6
		Sarkoid-Schub	3
<b>Summe</b>	53		14
			9

### 3.3. Rezidive

Bei 34 % der Pferde (18), kam es zu Rezidiven, wohingegen 66 % (35) der Teilnehmerangaben, dass keine Rezidive aufgetreten sind. Die Zeitspanne in denen die Rezidive auftraten sind in Abb. 1 dargestellt.

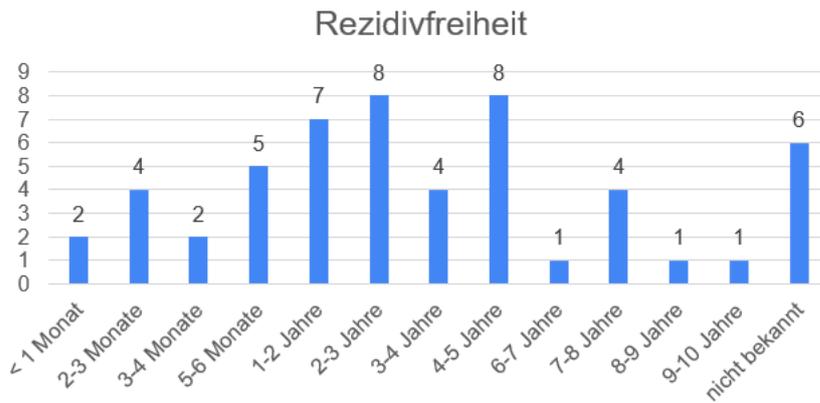


**Abb. 1:** Anzahl und Zeitspanne der aufgetretenen Rezidive

### 3.4. Rezidivfreies Zeitintervall

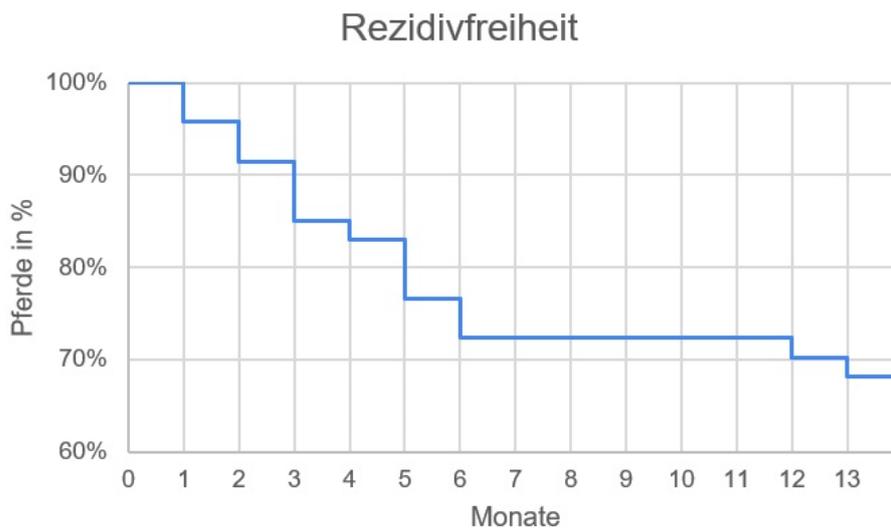
Die Rezidivfreiheit der 53 Teilnehmer lag durchschnittlich bei 38,26 Monaten (3 Jahre und 2,26 Monate) mit einem Median von 31 Monaten (2 Jahre und 7 Monate). Bei 11 % (6) der Teilnehmer ist die rezidivfreie Zeit unbekannt, da das Datum des Verkaufes oder das Sterbedatum nicht bekannt ist. Für die Teilnehmer, die angaben, dass es zu keinem Rezidiv kam, wurde der Tag, an dem die E-Mails versandt wurden (30.06.2021), als Enddatum angenommen. Der Zeitraum der Rezidivfreiheit errechnete sich individuell ab dem Datum der jeweils letzten Behandlung, welche im Zeitraum zwischen Juni 2011 und Mai 2020 liegt. Es ergab sich somit von den 47 Pferden, bei denen ein Zeitraum bekannt war für jeweils 17 % (8) eine rezidivfreie Zeit von 2–3 Jahren und 4–5 Jahren sowie bei 15 % (7) der Teilnehmer von 1–2 Jahren. 11 % (5) blieben 5–6 Monate ohne Rückfall, gefolgt von jeweils 8,5 % (4) die 2–3 Monate, 3–4 Jahre und 7–8 Jahre ohne Rezidiv blieben. Die wenigsten Pferde, jeweils 2 % (1) hatten eine Rezidivfreiheit von 6–7 Jahre, 8–9 Jahre und 9–10 Jahre, gefolgt von jeweils 4 % (2) mit weniger als 1 Monat und 3–4 Monaten (Abb. 2).

Die mindeste Follow-up Zeit betrug 13 Monate, in diesem Zeitraum traten bei 30 % (14) der 47 Pferde, Rezidive auf.



**Abb. 2:** Anzahl der Pferde und deren rezidivfreier Zeitraum

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung ist die, normalerweise zur Darstellung der Überlebenszeit von Krebspatienten verwendete, Kaplan-Meier-Kurve (Abb. 3).



**Abb. 3:** Rezidivfreiheit während der mind. Follow-up Zeit von 13 Monaten in Prozent

### 3.5. Behandlungsmodalitäten

Von den 53 Pferden wurden 87 % (46) chirurgisch, 66 % (35) mit einem Chemotherapeutikum und 62 % (33) topisch behandelt. Bei 13 % (7) der Pferde wurde eine Autoimplantation durchgeführt und bei 17 % (9) der Pferde wurde eine Ligatur angewandt.

Von den 46 chirurgisch behandelten Pferden wurde bei 35 % (16) das Sarkoid mittels Skalpell entfernt, bei 13 % (6) kam der Laser zum Einsatz und 50 % (23) wurden mit dem Kauter exzidiert. Ein DeBulking des Tumors wurde bei 11 % (5) Pferden durchgeführt.

Als Chemotherapeutikum wurde bei 26 % (9) der 35 Patienten Cisplatin in Form von Cisplatin-beads oder intraläsionaler Injektion der Emulsion und bei 74 % (26) der Pferde eine Mitomycin-Emulsion, mit der die Läsionen touchiert wurden, eingesetzt.

Eine Ligatur mit Nahtmaterial wurde bei 44 % (4) der Pferde durchgeführt, bei weiteren 44 % (4) wurde eine Ligatur mit Elastrator-Ring vorgenommen. Bei 11 % (1) der Patienten wurden beide Varianten angewandt.

Ein Großteil der Patienten wurde topisch vom Besitzer mit einer Salbe nachbehandelt. Dazu wurde bei 100 % der 33 Pferde Acyclovir-Salbe und bei 6 % (2) von diesen zusätzlich noch die Aldara 5 % Creme (Wirkstoff: Imiquimod) verwendet.

Eine Genaue Auflistung der Behandlungen finden sich im Anhang 11.4. (Tab. 17) und 11.5. (Tab. 18).

Durchschnittlich wurden die Pferde mit 2,38 Behandlungsmodalitäten versorgt, wobei mit 62 % (33) die meisten mit einer Kombination aus zwei Therapiemodalitäten behandelt wurden, sowie 26 % (14) der Pferde mit drei und 8 % (4) der Pferde mit vier Behandlungsmodalitäten. Lediglich 4 % (2) der Pferde wurden nur mit einer Modalität versorgt (Tab. 5).

#### 3.5.1. Behandlung mit einer Therapiemodalität

Von den zwei Patienten wurde ein Pferd mit einer chirurgischen Exzision mittels Kauter therapiert und ein Pferd erhielt lediglich eine Chemotherapie, bei der Cisplatin zum Einsatz kam.

Bei keinem dieser Pferde trat ein Rezidiv auf.

### 3.5.2. Behandlung mit zwei Therapiemodalitäten

Von diesen 33 Pferden wurden 45 % (15) mit einer Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie behandelt, 39 % (13) mit Chirurgie und topischer Salbentherapie, 3 % (1) mit Chemotherapie und topischer Salbentherapie, sowie 9 % (3) mit Ligatur und topischer Salbentherapie und 3 % (1) mit Ligatur und Autoimplantation.

Bei 33 % (11) der Pferde traten Rezidive auf, davon 45 % (5) in der Gruppe der Chirurgie und Chemotherapie, 36 % (4) von der mit Chirurgie und topischer Salbentherapie behandelten, sowie jeweils 9 % (1) von denen die mit Ligatur und topischer Salbentherapie und Ligatur und Autoimplantation therapiert wurden.

### 3.5.3. Behandlung mit drei Therapiemodalitäten

Bei den meisten, 79 % (11), der 14 Patienten, wurde eine Kombination aus Chirurgie, Chemotherapie und topischer Salbentherapie durchgeführt. Bei 14 % (2) wurde Chirurgie, Chemotherapie und Autoimplantation sowie bei 7 % (1) Pferd Ligatur, Chemotherapie und topische Salbentherapie als Behandlung gewählt.

Bei 55 % traten Rezidive auf, alle davon wurden vorher mit der Kombination aus Chirurgie, Chemotherapie und topischer Salbentherapie versorgt.

### 3.5.4. Behandlung mit vier Therapiemodalitäten

Alle vier Pferde dieser Gruppe, wurden mit der Kombination aus Chirurgie, Chemotherapie, Autoimplantation und topischer Salbentherapie behandelt.

25 % (1) der Pferde bekamen ein Rezidiv.

**Tab. 5:** Vergleich der Anzahl der Therapiemodalitäten mit dem Rezidiv-Vorkommen

Anzahl Therapiemodalitäten	1	2	3	4	
<b>Rezidiv</b>					
<b>Ja</b>	0	11	6	1	18
<b>Nein</b>	2	22	8	3	35
<b>Summe</b>	2	33	14	4	53

**Tab. 6:** Zusammenhang der angewandten Therapien mit dem Auftreten von Rezidiven

Kombinationen	Rezidiv Ja	Rezidivrate	Erfolgsrate
Chirurgie + Chemo	15	5	33 %
Chirurgie + Autoimplantation	0	0	
Chirurgie + Topisch	13	4	31 %
Chemo + Topisch	1	0	0 %
Chemo + Autoimplantation	0	0	
Chemo + Ligatur	0	0	
Ligatur + Topisch	3	1	33 %
Ligatur + Autoimplantation	1	1	100 %
Autoimplantation + Topisch	0	0	
Chirurgie + Chemo + Topisch	11	6	55 %
Chirurgie + Chemo + Autoimplantation	2	0	0 %
Chirurgie + Autoimplantation + Topisch	0	0	
Chemo + Ligatur + Topisch	1	0	0 %
Chemo + Ligatur + Autoimplantation	0	0	
Ligatur + Autoimplantation + Topisch	0	0	
Chirurgie + Chemo + Topisch + Autoimplantation	4	1	25 %

### 3.6. Ergebnisse der einzelnen Behandlungsmodalitäten (unabhängig der Anwendung einzeln oder in Kombination)

Bei 34 % (12) der mit Chemotherapeutikum behandelten Pferde trat ein Rezidiv auf, davon bei 35 % (9) der mit Mitomycin und 33 % (3) der mit Cisplatin behandelten (Tab. 7)

**Tab. 7:** Rezidivraten der einzelnen Chemotherapeutika

Rezidiv/Chemo (Gesamt)	Ja	
Ja	12	34 %
Nein	23	66 %
Summe	35	

Rezidiv/Cisplatin	Ja	
Ja	3	33 %
Nein	6	67 %
Summe	9	

Rezidiv/Mitomycin	Ja	
Ja	9	35 %
Nein	17	65 %
Summe	26	

Jene Patienten, bei denen der Tumor chirurgisch behandelt wurde, bekamen 35 % (16) einen Rückfall, wobei dies bei der Behandlung von 43 % (10) der mit Kauter, 25 % (4) der mit Skalpell und 17 % (1) der mit Laser exzidierten auftrat. (Tab. 8)

**Tab. 8:** Rezidivraten der einzelnen chirurgischen Therapien

Rezidiv/Chirurgie (Gesamt)	Ja	
Ja	16	35 %
Nein	30	65 %
Summe	46	

Rezidiv/Skalpell	Ja	
Ja	4	25 %
Nein	12	75 %
Summe	16	

Rezidiv/Laser	Ja	
Ja	1	17 %
Nein	5	83 %
Summe	6	

Rezidiv/Kauter	Ja	
Ja	10	43 %
Nein	13	57 %
Summe	23	

Bei der Behandlung mit Acyclovir trat in 36 % (12) der Fälle ein Rezidiv auf, wohingegen bei der Verwendung von Aldara® es bei beiden Pferden zu einem Rezidiv kam (Tab. 9)

**Tab. 9:** Rezidivraten der topischen Therapien

Rezidiv/Acyclovir	Ja	
Ja	12	36 %
Nein	21	64 %
Summe	33	

Rezidiv/Aldara®	Ja	
Ja	2	100 %
Nein	0	0 %
Summe	2	

Wurde eine Ligatur oder Elastrator-Ring angewandt, kam es in 40 % (2) der Fälle zum Rückfall (Tab. 10).

**Tab. 10:** Rezidivraten der Ligatur Methoden

Rezidiv/Ligatur	Ja	
Ja	2	40 %
Nein	3	60 %
Summe	5	

Rezidiv/Elastrator-Ring	Ja	
Ja	2	40 %
Nein	3	60 %
Summe	5	

Nur 29 % (2) der Pferde, bei denen eine Autoimplantation durchgeführt wurde, bildeten den Tumor erneut aus (Tab. 11).

**Tab. 11:** Rezidivrate des Autoimplantationsverfahrens

Rezidiv/Autoimplantation	Ja	
Ja	2	29 %
Nein	5	71 %
Summe	7	

### 3.7. Statistischer Zusammenhang

Bei der Berechnung des statistischen Zusammenhanges mittels logistischer Regression kamen mehrere verschiedenen Modelle zum Einsatz.

Begonnen wurde mit Modell 1a, welches alle Faktoren beinhaltet. Da hier jedoch die Fehlermeldung „not available (NA)“ bei der Berechnung der Signifikanz der Anzahl an Therapien erschien, wurde die Anzahl als Faktor in Model 1b entfernt. In diesem Modell ergab sich ein hoher Variance Inflation Factor (VIF) von Chirurgie und Ligatur, der Hinweis auf eine hohe Multikollinearität zwischen diesen Faktoren gibt, weshalb in Modell 1c die Ligatur als Faktor ebenfalls exkludiert wurde (Tab. 12). In diesem Modell ergaben sich auswertbare Ergebnisse, dabei lagen alle p-Werte über der Signifikanzgrenze von 0,05.

**Tab. 12:** P-Werte aus Modell 1c

<b>Faktor</b>	<b>p-Wert</b>
Alter	0,162
Geschlecht Wallach	0,940
Geschlecht Hengst	0,724
Rezidiv vor der Behandlung	0,436
Chirurgie	0,535
Chemotherapie	0,921
Autoimplantation	0,506
Topische Therapie	0,549

In Modell 1d wurden nun die Faktoren Alter, Geschlecht, ob es sich beim Tumor schon um Rezidive handelte und die Anzahl der erhaltenen Therapien berücksichtigt. Auch in dieser Auswertung konnte kein signifikanter Einfluss eines berücksichtigten Faktors gefunden werden (Tab. 13).

**Tab. 13:** P-Werte aus Modell 1d

<b>Faktoren</b>	<b>P-Wert</b>
Alter	0,226
Geschlecht Wallach	0,993
Geschlecht Hengst	0,806
Rezidiv vor der Behandlung	0,529
Anzahl der Therapien	0,779

Im Modell 1e wurden nur die 5 Therapiemethoden berücksichtigt. Auch in diesem Modell ergab sich ein hoher VIF von Chirurgie und Ligatur, weshalb in einem weiteren Modell 1f die Ligatur erneut herausgenommen. Wie bei den vorangegangenen Modellen lag auch hier keiner der p-Werte über der Signifikanzgrenze (Tab. 14).

**Tab. 14:** P-Werte aus Modell 1f

<b>Faktoren</b>	<b>P-Wert</b>
<b>Chirurgie</b>	0,755
<b>Chemotherapie</b>	0,776
<b>Autoimplantation</b>	0,725
<b>Topische Therapie</b>	0,574

Die gleichen Faktoren wurden, in Bezug auf die Zeit, an denen die Rezidive auftraten, berücksichtigt. Modell 2a, 2b, 2c und 2d entsprechen den Faktoren wie in Modell 1. Bei Modell 2e wurden ebenfalls nur die fünf Therapiemethoden in die Berechnung einbezogen. Hier kam es jedoch bei der Ligatur zur Fehlermeldung „NA“, weshalb in einem weiteren Modell 2f die Ligatur als Faktor ebenfalls entfernt wurde.

Zusammenfassend ergibt sich also, dass bei keinem der angewandten Modelle ein signifikanter Einfluss der berücksichtigten Faktoren sowohl auf das Vorkommen von Rezidiven als auch deren zeitliches Auftreten nachgewiesen werden konnte. Die genauen Ergebnisse der jeweiligen Modelle finden sich im Anhang 11.6.

#### 4. Diskussion

Das equine Sarkoid ist der beim Pferd am häufigsten auftretende Hauttumor, dennoch konnten, trotz jahrelanger Forschung, weder die Pathogenese vollständig erforscht, noch eine zuverlässig wirkende Therapie gefunden werden. Da der Tumor außerdem sehr zur Ausbildung von Rezidiven neigt, spielt gerade der Aspekt der nachhaltigen Wirksamkeit eine große Rolle. In dieser Studie kam es in 34 % der Fälle zu einem Rezidiv. Die sich daraus ergebende Erfolgsrate von 66 % liegt zwar etwas unter den Ergebnissen von einer gesamt Erfolgsrate von 74,9 %, die Haspeslagh et al. 2016 erreichte, kann jedoch trotzdem als ein gutes Ergebnis angesehen werden, bedenkt man, dass es sich hierbei um hochgradige Sarkoide handelt (Haspeslagh et al. 2016). Eine weitere Erklärung für die erhöhte Rezidivrate könnte sein, dass es sich bei einigen der hier behandelten Sarkoide schon um Rezidive gehandelt hat und somit auch die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit höher liegen kann. Beide dieser Aspekte sollte auch bei der Beurteilung der weiteren Daten nicht außer Acht gelassen werden.

Ebenso muss bedacht werden, dass die Evaluierung des Behandlungserfolges bzw. der Rezidivrate über eine Besitzerumfrage durchgeführt wurde und die Patienten nicht selbst untersucht wurden und sich daher auf die Aussagen der Besitzer verlassen werden musste. Deshalb kann auch nicht mit Sicherheit gesagt werden, dass es sich bei allen Rezidiven um solche oder um neue unabhängige Sarkoide handelte.

Die Wahl der geeigneten Therapie hängt von vielen Faktoren ab und muss für jeden Fall einzeln getroffen werden. Ein Vergleich der angewandten Therapien ist daher nur sehr schwer möglich, überhaupt wenn es sich um multimodale Therapieansätze handelt, wie es heutzutage üblich ist. Doch obwohl Kombinationen von Therapien häufig eingesetzt werden, sind kaum Studien hierzu beschrieben. Einzig die Kombination einer chirurgischen Methode mit einer Chemotherapie wurde durch Hewes et al. beschrieben, in dem er in ihrer Studie zum Einsatz von implantierten Cisplatin beads bei Pferden mit Hautneoplasien, bei großen Läsionen vorher ein Debulking oder eine Exzision durchführte (Hewes und Sullins 2006). Auch die Durchführung einer Autoimplantation, wie 2008 von Espy und 2015 von Rothacker et al. beschrieben, kann als eine Kombination von Therapie angesehen werden, da eine chirurgische Exzision oder Debulking notwendig ist, um das Tumormaterial zu gewinnen (Espy 2008, Rothacker et al. 2015).

Die Kombination aus Chirurgie und Chemotherapie wurde an der Veterinärmedizinischen Universität Wien am häufigsten eingesetzt und erreicht mit einer Erfolgsrate von 67 % ein

gutes Ergebnis. Erstaunlicherweise sank diese, wurde sie in Kombination um einer topischen Therapie von Acyclovir oder Aldara® ergänzt, auf 45 %. Hier wäre es spannend, in weiteren Studien abzuklären, ob dies nur Zufall ist oder ob eine eventuelle Wechselwirkung zwischen der Chemotherapie und der topischen Therapie möglich wäre. Die Kombination aus Chemotherapie und topischer Salbentherapie sowie Chemotherapie, Ligatur und topischer Salbentherapie zeigte hingegen keine Rezidive und würde somit diese Theorie belegen. Durch die geringe Anzahl von nur jeweils einem Patienten, ist dieses Ergebnis jedoch kaum aussagekräftig. Auch die Kombination aus Chirurgie und topischer Salbentherapie allein erreichte eine Erfolgsrate von 69 % und zeigt, dass eine Applikation von Salben wie Acyclovir und Aldara® eine sinnvolle Ergänzung zu anderen Therapieformen sein kann. Bestärkt wird dies ebenso durch den Erfolg bei 67 % der Patienten, die zusätzlich zur Ligatur mit einer topischen Salbe nachtherapiert wurden.

Eine 100%ige Erfolgsrate konnte bei der Kombination aus Chirurgie, Chemotherapie und Autoimplantation festgestellt werden. Da jedoch nur zwei Pferde mit dieser Kombination behandelt wurden, wäre eine Studie zu dieser Kombination mit mehreren Teilnehmern sinnvoll. Wurde diese Therapie noch mit der topischen Salbentherapie ergänzt, konnte ebenfalls eine gute Erfolgsrate von 75 % erzielt werden. Dies zeigt auch, dass die Kombination mit einer Immuntherapie, wie es die Autoimplantation ist, eine sinnvolle Ergänzung des Therapieplans sein kann. Da die Autoimplantation aber nicht in jedem Fall möglich ist, da zumindest 1–2 cm<sup>2</sup> Sarkoidgewebe benötigt werden (Espy 2008), können auch andere immunologische Möglichkeiten, wie BCG, als ergänzende Therapie in Betracht gezogen werden. Keinen Erfolg brachte hingegen die Kombination mit Ligatur, da diese jedoch nur bei einem Patienten durchgeführt wurde, ist diese Zahl ebenfalls als fragwürdig zu betrachten.

Um die Wirksamkeit der einzelnen Therapien auch mit anderen Studien vergleichen zu können lohnt es sich, die Behandlungsmethoden auch einzeln zu betrachten. Trotzdem muss im Hinterkopf behalten werden, dass diese nicht alleine angewandt wurden und daher das Ergebnis nicht sicher auf diese Therapiemethode zurückzuführen ist.

Betrachtet man die gesamten chirurgischen Methoden, die einen sehr breit gefächerten Rahmen von 20–80 % als Erfolgsrate aufweisen (Knottenbelt 2019), liegt die gezeigte Erfolgsrate von 65 % im guten Mittelfeld. Welches größtenteils auf die hohe Erfolgsrate von 83 % der mittels Laser Exzidierten zurückzuführen ist. Das ist vergleichbar mit früheren Studien, die eine Erfolgsrate von 83–84 % erreichten und liegt vermutlich an den Vorteilen,

wie Genauigkeit, größerer Sicherheitsabstand durch die Hitze und blutungsfreies Arbeitsfeld, die der Laser mit sich bringt (Haspeslagh et al. 2016, Compston et al. 2016). Da sich der Kauter in seiner Funktion und somit auch seiner Vorteile der Anwendung von Hitze dem Laser ähnelt, lag auch die Erwartung auf ein ähnliches Ergebnis vor. Jedoch erreicht die Exzision mit Kauter nur in 57 % der Fälle eine Rezidivfreiheit. Da in früheren Studien eine Erfolgsrate von 85 % (Knottenbelt 2019) und 86,8 % (Haspeslagh et al. 2016) bei der Exzision mittels Kauter beschrieben wurde, stellt sich die Frage, weshalb sie in dieser Studie deutlich schlechter abschneidet. Eine Möglichkeit wäre, dass es sich bei einigen der mit Kauter exzidierten Sarkoide schon um Rezidive handelte und somit auch die Rezidivrate steigen kann, jedoch handelte es sich auch bei einigen der mit Laser behandelten Sarkoide bereits um Rezidive. Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven festgestellt werden, wenn es sich schon vor der Behandlung um Rezidive handelte. Die Exzision mittels Kauter war außerdem mit 23 von 46 die am häufigsten eingesetzte chirurgische Methode. Der Therapieerfolg bei der Exzision mittels Skalpell lag bei 75 % und ist damit im Vergleich zur Entfernung mit Laser nicht viel schlechter anzusehen. Somit wird gezeigt, dass bei gut ausgewählten Fällen auch diese chirurgische Methode erfolgreich sein kann. An dieser Stelle ist jedoch auch zu erwähnen, dass nicht alle chirurgischen Eingriffe unter Vollnarkose stattfanden, sondern je nach Lokalisation, Form und Größe auch am stehenden, sedierten Pferd mit Lokalanästhesie durchgeführt wurde.

Als Chemotherapeutikum wurde hauptsächlich Mitomycin-C verwendet, nur bei neun Pferden kam Cisplatin zur Anwendung. Dies liegt daran, dass Cisplatin nur bis Ende 2013 an der Pferdeklinik der Veterinärmedizinischen Universität Wien zur Therapie von Sarkoiden verwendet wurde, da sowohl die Cisplatin beads als auch die Emulsion in der gewünschten Konzentration nicht mehr erhältlich waren.

Zum Einsatz von Mitomycin-C zur Behandlung von Sarkoiden gibt es bis jetzt nur wenige Studien. McKane und Coomer stellten jedoch 2014 ein sehr vielversprechendes Ergebnis, mit einem Behandlungserfolg von 100 % bei periokulären Sarkoiden und 96 % bei Sarkoiden anderer Lokalisationen, sowie einer Rezidivrate von 6 % fest (McKane und Coomer 2014). Dies konnte in dieser Studie jedoch nicht erreicht werden, denn mit 35 % liegt die Rezidivrate deutlich höher. Weitere Studien zu der Effektivität des Mitomycins in der Sarkoidtherapie, auch in Kombination mit zusätzlichen Therapien, wie chirurgischer Exzision, wären daher sinnvoll.

Der Einsatz von Cisplatin erreichte im Vergleich zu jener mit Mitomycin mit 67 % eine ähnliche Erfolgsrate. Dieses Ergebnis liegt deutlich unter der in früheren Studien erzielten Erfolgsraten von 83 % (Hewes und Sullins 2006) und 87 % (Theon et al. 1993), obwohl auch hier, wie von Hewes und Sullins empfohlen, meist eine Exzision vorher durchgeführt wurde um die Tumorlast zu senken (Hewes und Sullins 2006). Dies ist vermutlich der geringen Patientenzahl geschuldet.

Immunologische Therapiemethoden, wie BCG oder die Autoimplantation, können einige Vorteile in der Therapie von Sarkoide bringen. Welches Potential in der Autoimplantation als Therapie steckt, zeigt die Erfolgsrate von 71 %, die vergleichbar mit der kompletten Regressionsrate von 68,8 % aus der Studie von Rothacker et al. ist. Allerdings wurde sie nur bei sieben Patienten eingesetzt. Trotzdem sollte beim Einsatz immer bedacht werden, dass es auch zu teils starken Nebenwirkungen an den Implantationsstellen kommen kann, weshalb eine gründliche Besitzerklärung, sowie gutes Monitoring wichtig sind (Rothacker et al. 2015).

Mehr als die Hälfte der teilnehmenden Pferde wurden mit einer Acyclovir Salbe topisch nachbehandelt. Obwohl die Wirksamkeit von Acyclovir in der Sarkoidtherapie teilweise umstritten ist (Haspesslagh et al. 2017), konnte in dieser Arbeit eine Erfolgsrate von 64 % festgestellt werden, die vergleichbar der von Stadler festgestellten 68 % ist (Stadler et al. 2011). Da in diesem Fall Acyclovir aber nie als einzige Therapie angewandt wurde, ist fraglich, ob der Erfolg eher den anderen Therapien oder zumindest der Kombination mit anderen Methoden geschuldet ist. Imiquimod 5 % (Aldara®) wurde nur in zwei Fällen angewandt, wobei beide ein Rezidiv bekamen. Studien zeigten jedoch durchaus vielversprechende Erfolgsraten von 84,4 % (Pettersson et al. 2020) und 60 % mit totaler Regression (Nogueira et al. 2006).

Da die Methode der Ligatur nur an bestimmten Sarkoiden angewandt werden konnte, gab es auch in dieser Studie wenige Patienten mit dieser Therapie. Sowohl beim Einsatz von Elastrator-Ringen als auch der Ligatur mittels Nahtmaterial konnte gleichermaßen ein Erfolg von 60 % erreicht werden. Das legt nahe, dass das verwendete Material nicht viel Einfluss auf das Ergebnis hat, sondern viel mehr von der Technik des behandelnden Arztes und dem Sarkoid selbst abhängt.

In den meisten Studien ist eine Follow-Up Zeit von zwei Jahren zur Kontrolle des Erfolges angegeben. Auch bei uns zeigt sich, dass dies eine sinnvolle Zeitspanne ist, da beim größten Teil der Patienten, welche ein Rezidiv bekamen, dies in einer Zeit von  $\leq 2$  Jahren auftrat. In

dieser Arbeit wurden alle Pferde zumindest über einen Zeitraum von 13 Monaten nachverfolgt. Betrachtet man die Rezidivrate in diesem Zeitraum, zeigt sich, dass noch 70 % der Patienten nach 12 Monaten frei von Rezidiven waren. Sinnvoll wäre es, hier dieselben Teilnehmer erneut in ein bis zwei Jahren zu befragen, um die Veränderung der Rezidivrate auch über eine längere Zeit hinaus beobachten zu können. Betrachtet man die Zeiträume der rezidivfreien Zeit im Gesamten, sind diese Zahlen zwar schwer zu interpretieren, da es sich um eine errechnete Zahl aus Termin der letzten Behandlung und Beginn der Umfrage handelt. Sie zeigt jedoch auch, welche langfristigen rezidivfreien Zeiträume sogar bei hochgradigen Sarkoiden erreicht werden können.

Da beide Patienten, die mit jeweils nur einer Therapiemodalität behandelt wurden, ohne Rezidiv blieben, konnte die Hypothese dieser Arbeit widerlegt werden. Ebenfalls zeigte die Anzahl der angewandten Therapien keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von Rezidiven direkt oder deren Zeitraum. Allerdings wäre es sinnvoll dies mit einer größeren Teilnehmerzahl in jener Gruppe, die nur eine Therapie erhält, zu wiederholen, um die Aussage zu überprüfen.

Ebenso konnte kein signifikanter Einfluss von Alter oder Geschlecht auf das Auftreten von Rezidiven oder deren zeitliches Vorkommen festgestellt werden.

Bedenkt man, dass es sich bei allen Patienten um Pferde mit hochgradigen Sarkoiden gehandelt hat, sind die Ergebnisse, die in dieser Arbeit gezeigt werden konnten, durchaus als gut anzusehen. Sie bestätigt auch, dass keine universell einsetzbare Therapie existiert, sondern für jeden Patienten und deren Umgebung angepasst werden muss. Weitere Studien in Bereichen der einzelnen als auch kombinierten Therapien sind notwendig, um Vorgehensweisen zu optimieren und somit bessere Ergebnisse erzielen zu können.

## 5. Zusammenfassung

Das equine Sarkoid ist die beim Pferd am häufigsten vorkommende Hautneoplasie. Und obwohl Sarkoide nicht metastasieren, beeinflussen sie sowohl das Wohlbefinden der betroffenen Pferde als auch deren Nutzung. Auch nach zahlreichen Jahren intensiver Forschung konnten noch nicht alle Faktoren zur Entstehung der Erkrankung verstanden werden. Mittlerweile ist jedoch bekannt, dass das Bovine Papillomvirus (BPV1, BPV2, BPV13) verantwortlich für die Entstehung und Ausbreitung von Sarkoiden ist. Heutzutage ist eine Einteilung in sechs Formen von Sarkoiden, nämlich okkultes, verruköses, noduläres, fibroblastisches, malevolentes und gemischtes Sarkoid üblich. Die Therapie kann sehr frustrierend sein, da diese Tumore häufig zu Rezidiven neigen. Dabei steigt die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit nach erfolglosen Therapieversuchen deutlich. Wichtig ist daher, von vornherein die passende Therapie auszuwählen, was sich durch die Vielzahl an vorhandenen Möglichkeiten schwierig gestalten kann. Zu Kombinationen von Therapien sind bis jetzt noch wenige Studien bekannt, ebenso, wie eine Klassifizierung und Beurteilung der Rezidivraten nach Schweregrad nicht üblich ist. Das Ziel dieser Studie war daher, zu evaluieren, ob der Einsatz von mehreren Therapiemodalitäten die Rezidivrate speziell bei hochgradigen Sarkoiden senken kann. Dazu wurde eine Besitzerumfrage bezüglich Rezidive durchgeführt und mit den erhaltenen Therapien verglichen. Bei einer Teilnehmerzahl von 53 betrug die Rezidivrate 34 %. Während der Follow-Up Zeit von 13 Monaten bei allen Pferden blieben 70 % Rezidiv frei. Die Arbeitshypothese konnte widerlegt werden, da lediglich zwei Pferde mit nur einer Therapiemodalität behandelt wurden, wovon beide kein Rezidiv bekommen hatten. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Therapieanzahl von Pferden, die ein Rezidiv hatten und jenen, die rezidivfrei blieben, festgestellt werden. Ebenso konnte keine Therapie als signifikant besser als andere identifiziert werden. Da es teilweise zu großen Differenzen in der Teilnehmeranzahl der einzelnen Therapiemodalitäten kam, wären weitere Studien mit größerer Teilnehmerzahl sinnvoll, um dies zu prüfen.

## 6. Summary

The most common skin neoplasia in horses is the equine sarcoid. Although it does not tend to metastasize it has a big influence on the horse's welfare as well as its use for the owner. Despite that many years of research on this topic have been done, not all mechanisms of this disease have been completely understood yet. However, it is known, that bovine papillomaviruses (BPV1, BPV2, BPV13) are the cause of equine sarcoids. Commonly, six types can be classified, including the occult, verrucous, nodular, fibroblastic, malevolent and mixed sarcoid.

Finding the proper therapy option can be very frustrating due to the fact that these tumours tend to have a high recurrence rate and can even increase in numbers after failure of therapy. The success of the very first treatment is therefore really important. Coming up with the appropriate therapy can be difficult since many different options with variable outcomes are available. These days, a combination of options is commonly used, nevertheless hardly any studies about this are known, as well as commonly no classification of the severity level is compared to the recurrence rate. Therefore, the aim of this study was to find out whether the use of more than one therapy option in severe cases can reduce the recurrence rate. Owners have been asked for the occurrence of relapse and the results were compared with the therapies the patient received before. Of 53 participants 34 % showed a relapse of the tumour. Throughout the follow-up time of 13 months no recurrence could be observed in 70 % of the horses. Because only two of 53 Participants were treated with a single therapy option, among whom no relapse occurred, the working hypothesis can be disproved. No significant difference in the number of therapy modality between the horses having a recurrence and those that didn't was observed. Moreover, no therapy option seems to be significantly better than the others. Further studies with more participants are necessary to confirm this outcome.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BPV	<i>Bovine Papillomvirus</i>
FNA	<i>Feinnadelaspiration</i>
NA	<i>not available</i>
PCR	<i>Polymerase-Kettenreaktion</i>
TIS	<i>Tierinformationssystem</i>
VIF	<i>Variance Inflation Factor</i>

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Anzahl und Zeitspanne der aufgetretenen Rezidive.....	22
Abb. 2: Anzahl der Pferde und deren rezidivfreier Zeitraum.....	23
Abb. 3: Rezidivfreiheit während der mind. Follow-up Zeit von 13 Monaten in Prozent.....	23
Abb. 4: Modell 1a.....	52
Abb. 5: Modell 1b.....	52
Abb. 6: Modell 1c.....	53
Abb. 7: Modell 1d.....	53
Abb. 8: Modell 1e.....	54
Abb. 9: Modell 1f.....	54
Abb. 10: Modell 2a.....	55
Abb. 11: Modell 2b.....	55
Abb. 12: Modell 2c.....	56
Abb. 13: Modell 2d.....	56
Abb. 14: Modell 2e.....	57
Abb. 15: Modell 2f.....	57

## 9. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassifizierung der Sarkoide nach Schweregrad .....	18
Tab. 2: Kategorien der Behandlungen .....	20
Tab. 3: Auswertung der Teilnahme .....	21
Tab. 4: Verbleib der Pferde .....	21
Tab. 5: Vergleich der Anzahl der Therapiemodalitäten mit dem Rezidiv-Vorkommen .....	25
Tab. 6: Zusammenhang der angewandten Therapien mit dem Auftreten von Rezidiven .....	26
Tab. 7: Rezidivraten der einzelnen Chemotherapeutika .....	26
Tab. 8: Rezidivraten der einzelnen chirurgischen Therapien .....	27
Tab. 9: Rezidivraten der topischen Therapien .....	27
Tab. 10: Rezidivraten der Ligatur Methoden .....	28
Tab. 11: Rezidivrate des Autoimplantationsverfahrens .....	28
Tab. 12: P-Werte aus Modell 1c .....	29
Tab. 13: P-Werte aus Modell 1d .....	29
Tab. 14: P-Werte aus Modell 1f .....	30
Tab. 15: Antworten der Teilnehmer (excl. palliativ behandelte Pferde) .....	48
Tab. 16: Rezidiv freie Zeit der Teilnehmer (excl. palliativ behandelte Pferde) .....	49
Tab. 17: Behandlungsmodalitäten (detailliert) .....	50
Tab. 18: Behandlungsmodalitäten .....	51

## 10. Literaturverzeichnis

**Bergvall KE.** 2013. Sarcoids. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 29(3):657–671. DOI: 10.1016/j.cveq.2013.09.002.

**Bischoff S.** 2009. Therapie equiner Sarkoide unter Verwendung dendritischer Zellen. Eine klinische Studie [Dissertation]. Berlin: Freie Universität.

**Bradley WM,** Schilpp D, Khatibzadeh SM. 2017. Electronic brachytherapy used for the successful treatment of three different types of equine tumours. *Equine Veterinary Education*, 29(6):293–298. DOI: 10.1111/eve.12420.

**Broström H.** 1995. Equine Sarcoids. A Clinical and Epidemiological Study in Relation to Equine Leucocyte Antigens (ELA). *Acta Veterinaria Scandinavica*, 36(2):223–236. DOI: 10.1186/BF03547691.

**Byam-Cook KL,** Henson FMD, Slater JD. 2006. Treatment of periocular and non-ocular sarcoids in 18 horses by interstitial brachytherapy with iridium-192. *The Veterinary record*, 159(11):337–341. DOI: 10.1136/vr.159.11.337.

**Carstanjen B,** Lepage M-F. 1998. Equines Sarkoid (Teil 2): Therapiemöglichkeiten und Prognosen. *Praktische Tierarzt*, 79(8):730–742.

**Caston SS,** Sponseller BA, Dembek KA, Hostetter JM. 2020. Evaluation of Locally Injected Mycobacterium Cell Wall Fraction in Horses with Sarcoids. *Journal of equine veterinary science*, 90:103102. DOI: 10.1016/j.jevs.2020.103102.

**Chambers G,** Ellsmore VA, O'Brien PM, Reid SWJ, Love S, Campo MS, Nasir L. 2003. Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *The Journal of general virology*, 84(Pt 5):1055–1062. DOI: 10.1099/vir.0.18947-0.

**Christen-Clottu O,** Klocke P, Burger D, Straub R, Gerber V. 2010. Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (*Viscum album austriacus*). *Journal of veterinary internal medicine*, 24(6):1483–1489. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0597.x.

**Compston PC**, Turner T, Wylie CE, Payne RJ. 2016. Laser surgery as a treatment for histologically confirmed sarcoids in the horse. *Equine veterinary journal*, 48(4):451–456. DOI: 10.1111/evj.12456.

**Diakakis N**, Tyrnenopoulou P. 2021. Equine Sarcoids. A therapeutic challenge. *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*, 10(1):40–49.

**Dobson J**, de Queiroz GF, Golding JP. 2018. Photodynamic therapy and diagnosis: Principles and comparative aspects. *Veterinary journal*, 233:8–18. DOI: 10.1016/j.tvjl.2017.11.012.

**Espy B**. 2008. How to treat equine sarcoids by autologous implantation. *AAEP Proceedings*, (54):68–73.

**European Medicines Agency**. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aldara-epar-product-information_de.pdf) (Zugriff 02.09.2021).

**Frandsen SK**, Gehl J, Tramm T, Thoenner MS. 2020. Calcium Electroporation of Equine Sarcoids. *Animals*, 10(3):517. DOI: 10.3390/ani10030517.

**Hainisch EK**, Brandt S, Shafti-Keramat S, van den Hoven R, Kirnbauer R. 2012. Safety and immunogenicity of BPV-1 L1 virus-like particles in a dose-escalation vaccination trial in horses. *Equine veterinary journal*, 44(1):107–111. DOI: 10.1111/j.2042-3306.2011.00390.x.

**Hainisch EK**, Brandt S. 2014. Das Sarkoid als häufigster Hauttumor bei Pferden und Pferdeartigen. *Pferdespiegel*, 17(02):75–83. DOI: 10.1055/s-0034-1368439.

**Hamann J**, Grabner A. 2005. Das equine Sarkoid-der häufigste Hauttumor beim Pferd. *Pferdeheilkunde*, 21(4):273–279.

**Haspesslagh M**, Gerber V, Knottenbelt DC, 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. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.08.010.

**Haspesslagh M**, Jordana Garcia M, Vlaminck LEM, Martens AM. 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):296. DOI: 10.1186/s12917-017-1215-0.

**Haspesslagh M**, Vlamincck LEM, Martens AM. 2016. Treatment of sarcoids in equids: 230 cases (2008-2013). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(3):311–318. DOI: 10.2460/javma.249.3.311.

**Hewes CA**, Sullins KE. 2006. Use of cisplatin-containing biodegradable beads for treatment of cutaneous neoplasia in equidae: 59 cases (2000-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(10):1617–1622. DOI: 10.2460/javma.229.10.1617.

**Hollis AR**. 2020. Strontium plesiotherapy for the treatment of sarcoids in the horse. *Equine Veterinary Education*, 32(S11):7–11. DOI: 10.1111/eve.13038.

**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*, DOI: 10.1111/evj.13501.

**Kinnunen RE**, Tallberg T, Stenbäck H, Sarna S. 1999. Equine sarcoid tumour treated by autogenous tumour vaccine. *Anticancer Research*, 19(4C):3367-3374.

**Knottenbelt DC**, Edwards S, Daniel E. 1995. Diagnosis and treatment of the equine sarcoid. *In practice*, 17(3):123–129. DOI: 10.1136/inpract.17.3.123.

**Knottenbelt DC**, Watson AH, Hotchkiss JW, Chopra S, Higgins AJ. 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. DOI: 10.1111/eve.12950.

**Knottenbelt DC**. 2005. A Suggested Clinical Classification for the Equine Sarcoid. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 4(4):278–295. DOI: 10.1053/j.ctep.2005.10.008.

**Knottenbelt DC**. 2019. The Equine Sarcoid: Why Are There so Many Treatment Options?. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 35(2):243–262. DOI: 10.1016/j.cveq.2019.03.006.

**Knowles EJ**, Tremaine WH, Pearson GR, Mair TS. 2016. A database survey of equine tumours in the United Kingdom. *Equine veterinary journal*, 48(3):280–284. DOI: 10.1111/evj.12421.

**Koch C**, Martens A, Hainisch EK, 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. DOI: 10.1016/j.tvjl.2018.08.009.

**Loschelder J**, Winter J, Gehlen H. 2019. A review of equine sarcoids and its treatment options. *Pferdeheilkunde-Equine Medicine*, 35(1):25–33. DOI: 10.21836/PEM20190104.

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

**Lunardi M**, de Alcântara BK, Otonel RAA, Rodrigues WB, Alfieri AF, Alfieri AA. 2013. Bovine papillomavirus type 13 DNA in equine sarcoids. *Journal of clinical microbiology*, 51(7):2167–2171. DOI: 10.1128/JCM.00371-13.

**Martens A**, de Moor A, Demeulemeester J, Ducatelle R. 2000. Histopathological characteristics of five clinical types of equine sarcoid. *Research in veterinary science*, 69(3):295–300. DOI: 10.1053/rvsc.2000.0432.

**Martens A**, de Moor A, Ducatelle R. 2001. PCR detection of bovine papilloma virus DNA in superficial swabs and scrapings from equine sarcoids. *Veterinary journal*, 161(3):280–286. DOI: 10.1053/tvjl.2000.0524.

**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.

**Nogueira SAF**, Torres SMF, Malone ED, Diaz SF, Jessen C, Gilbert S. 2006. Efficacy of imiquimod 5 % cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. *European Society of Veterinary Dermatology*, (17):259–265.

- Ogluszk** **M**, Starzyński RR, Pierzchała M, Otrocka-Domagala I, Raś A. 2021. Equine Sarcoids-Causes, Molecular Changes, and Clinicopathologic Features: A Review. *Veterinary pathology*, 58(3):472–482. DOI: 10.1177/0300985820985114.
- Pettersson** **CM**, Broström H, Humblot P, Bergvall KE. 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. DOI: 10.1111/vde.12900.
- Pratscher** **B**, Hainisch EK, 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. DOI: 10.1111/evj.13061.
- Ramey** **DW**, Poppenga R. 2020. ‘Herbal’ preparations for equine dermal neoplasms contain large amounts of zinc chloride. *Equine Veterinary Education*, 32(S11):3–6. DOI: 10.1111/eve.13023.
- Rothacker** **CC**, Boyle AG, Levine DG. 2015. Autologous vaccination for the treatment of equine sarcoids: 18 cases (2009–2014). *The Canadian Veterinary Journal*, 56(7):709–714.
- Semieka** **MA**, Ali MM, Al-Iethie AA. 2012. Sarcoids in Donkeys: Common Types and Available Treatment. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 2(4):276–283.
- Stadler** **S**, Kainzbauer C, Haralampus R, Brehm W, Hainisch E, Brandt S. 2011. Successful treatment of equine sarcoids by topical aciclovir application. *The Veterinary record*, 168(7):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. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 149(4):161–171. DOI: 10.1024/0036-7281.149.4.161.
- Tamzali** **Y**, Borde L, Rols MP, Golzio M, Lyazrhi F, Teissie J. 2012. Successful treatment of equine sarcoids with cisplatin electrochemotherapy: a retrospective study of 48 cases. *Equine veterinary journal*, 44(2):214–220. DOI: 10.1111/j.2042-3306.2011.00425.x.
- Théon** **AP**, Pascoe JR, Carlson GP, Krag DN. 1993. Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 202(2):261–267.

## 11. Anhang

### 11.1. Fragebogen

#### Besitzerumfrage hochgradige Sarkoide

Sehr geehrte Patientenbesitzerin, sehr geehrter Patientenbesitzer,

Ihr Pferd war an der Veterinärmedizinischen Universität Wien aufgrund eines oder mehrerer Sarkoide in Behandlung. Um den Erfolg der Sarkoidbehandlung an der Vetmeduni Wien zu evaluieren, bitten wir Sie, an folgender Umfrage teilzunehmen.

Die Umfrage dauert nur wenige Minuten.

Vielen Dank für die Teilnahme!

Der Schutz Ihrer persönlichen Daten ist mir bei dieser Befragung ein besonderes Anliegen. Ihre Daten werden daher ausschließlich auf Grundlage der gesetzlichen Bestimmungen (§ 2f Abs 5 FOG) erhoben und verarbeitet. Diese Befragung wird im Zuge der Abfassung einer Diplomarbeit an der Veterinärmedizinischen Universität Wien (Vetmeduni Vienna) erstellt. Die Daten können von dem/der Betreuer/in bzw. Begutachter/in der wissenschaftlichen Arbeit für Zwecke der Leistungsbeurteilung eingesehen werden. Die Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Die erhobenen Daten dürfen gemäß Art 89 Abs 1 DSGVO grundsätzlich unbeschränkt gespeichert werden. Es besteht das Recht auf Auskunft durch den/die Verantwortlichen an dieser Studie über die erhobenen personenbezogenen Daten sowie das Recht auf Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung der Daten sowie ein Widerspruchsrecht gegen die Verarbeitung sowie des Rechts auf Datenübertragbarkeit. Wenn Sie Fragen zu dieser Erhebung haben, wenden Sie sich bitte gern an den Verantwortlichen dieser Untersuchung:

Julia Mraz (1545062@students.vetmeduni.ac.at), Student/in der Studienrichtung Veterinärmedizin an der Vetmeduni Vienna, Veterinärpl. 1, 1210 Wien. Für grundsätzliche juristische Fragen im Zusammenhang mit der DSGVO/FOG und studentischer Forschung wenden Sie sich an den/die Datenschutzbeauftragte/n der Vetmeduni Vienna (datenschutz@vetmeduni.ac.at). Zudem besteht das Recht der Beschwerde bei der Datenschutzbehörde (bspw. über [dsb@dsb.gv.at](mailto:dsb@dsb.gv.at)).

**\*Name Ihres Pferdes:** \_\_\_\_\_

**\*Befindet sich das Pferd zum jetzigen Zeitpunkt noch in Ihrem Besitz?**

Ja

Nein

**Sind seit der letzten Behandlung auf der Vetmeduni Wien Rezidive oder weitere Sarkoide aufgetreten?**

Ja

Nein

**Das Pferd befindet sich nicht mehr in Ihrem Besitz, weil**

es verkauft wurde

es verstorben ist

**Traten bis zum Zeitpunkt des Verkaufes Rezidive oder weitere Sarkoide auf?**

Ja

Nein

**Warum ist das Pferd verstorben?**

Weil es aufgrund eines erneuten Sarkoid-Schubes euthanasiert wurde

Es ist aufgrund anderer Ursachen verstorben

**Traten bis zum Versterben des Pferdes Rezidive oder weitere Sarkoide auf?**

Ja

Nein

**\*Wie lange nach der letzten Behandlung auf der Vetmeduni ist dieses erneut aufgetreten?**

\_\_\_\_\_

**Gibt es noch etwas, dass Sie uns zur Rekonvaleszenz Ihres Pferdes mitteilen möchten?**

\_\_\_\_\_

Vielen Dank, dass Sie sich Zeit für die Teilnahme an dieser Umfrage genommen haben!

Wir wünschen Ihnen und Ihrem Pferd alles Gute für die Zukunft!

## 11.2. Umfrageergebnisse

**Tab. 15:** Antworten der Teilnehmer (excl. palliativ behandelter Pferde)

Pferd	Besitz	Verkauft	Verstorben	Rezidiv	Zeitpunkt Rezidiv
1	Nein	Nein	Ja Anderes	Nein	
2	Ja			Nein	
3	Nein	Nein	Ja Anderes	Ja	1/2 Jahr
4	Ja			Ja	Auge kein Rezidiv, Nase 5-6 Monate
5	Ja			Nein	
6	Ja			Ja	2 Wochen danach
7	Nein	Nein	Ja Sarkoide	Ja	ca. 5 Monate
8	Ja			Nein	
9	Ja			Nein	
10	Nein	Nein	Ja Anderes	Nein	
11	Nein	Nein	Ja Anderes	Nein	
12	Nein	Nein	Ja Sarkoide	Ja	3 Wochen danach
13	Ja			Nein	
14	Ja			Nein	
15	Ja			Nein	
16	Ja			Nein	
17	Ja			Nein	
18	Ja			Ja	2-3 Monate
19	Ja			Ja	3 Monate
20	Nein	Ja		Nein	
21	Ja			Ja	nach ca. 3 Jahren
22	Ja			Ja	2 Jahre
23	Ja			Ja	4 Monate
24	Ja			Nein	
25	Ja			Ja	ca. 3-4 Monate nach der Behandlung, einige Herde befanden sich noch an derselben Stelle
26	Nein	Nein	Ja Sarkoide	Ja	2,5 Jahre
27	Nein	Nein	Ja Anderes	Nein	
28	Ja			Nein	
29	Ja			Nein	
30	Ja			Nein	
31	Ja			Nein	
32	Ja			Nein	
33	Ja			Nein	
34	Ja			Nein	
35	Nein	Nein	Ja Anderes	Nein	
36	Ja			Nein	
37	Nein	Ja		Nein	
38	Ja			Nein	
39	Nein	Ja		Nein	
40	Nein	Ja		Nein	
41	Ja			Ja	8 Wochen nach dem Eingriff erneutes Wachstum
42	Ja			Nein	
43	Ja			Ja	3 Monate
44	Ja			Ja	2 Jahre
45	Ja			Ja	1 Jahr
46	Ja			Ja	5 Monate
47	Ja			Nein	
48	Ja			Nein	
49	Nein	Ja		Nein	
50	Ja			Nein	
51	Ja			Ja	6 Monate
52	Ja			Nein	
53	Ja			Nein	
<b>Summe</b>	39	5	9	18	

### 11.3. Berechnete Rezidivfreiheit

**Tab. 16:** Rezidiv freie Zeit der Teilnehmer (excl. palliativ behandelter Pferde)

Pferd	Rezidivfreiheit	Rezidiv-freiheit Zeitspanne
1	2Jahre und 0Monate	2-3 Jahre
2	7Jahre und 4Monate	7-8 Jahre
3	0Jahre und 6Monate	5-6 Monate
4	5-6 Monate	5-6 Monate
5	4Jahre und 5Monate	4-5 Jahre
6	<1Monat	< 1 Monat
7	0Jahre und 5Monate	5-6 Monate
8	9Jahre und 1Monate	9-10 Jahre
9	8Jahre und 9Monate	8-9 Jahre
10	3Jahre und 10Monate	3-4 Jahre
11	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
12	<1Monat	< 1 Monat
13	7Jahre und 10Monate	7-8 Jahre
14	7Jahre und 9Monate	7-8 Jahre
15	7Jahre und 3Monate	7-8 Jahre
16	4Jahre und 9Monate	4-5 Jahre
17	6Jahre und 5Monate	6-7 Jahre
18	2-3 Monate	2-3 Monate
19	0Jahre und 3Monate	2-3 Monate
20	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
21	3Jahre und 0Monate	3-4 Jahre
22	2Jahre und 0Monate	2-3 Jahre
23	0Jahre und 4Monate	3-4 Monate
24	2Jahre und 7Monate	2-3 Jahre
25	3-4Monate	3-4 Monate
26	2Jahre und 6Monate	2-3 Jahre
27	1Jahre und 5Monate	1-2 Jahre
28	4Jahre und 8Monate	4-5 Jahre
29	5Jahre und 0Monate	5-6 Jahre
30	4Jahre und 1Monate	4-5 Jahre
31	3Jahre und 8Monate	3-4 Jahre
32	4Jahre und 8Monate	4-5 Jahre
33	4Jahre und 6Monate	4-5 Jahre
34	4Jahre und 2Monate	4-5 Jahre
35	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
36	3Jahre und 0Monate	3-4 Jahre
37	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
38	2Jahre und 9Monate	2-3 Jahre
39	3Jahre und 0Monate	3-4 Jahre
40	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
41	0Jahre und 2Monate	2-3 Monate
42	2Jahre und 6Monate	2-3 Jahre
43	0Jahre und 3Monate	2-3 Monate
44	2Jahre und 0Monate	2-3 Jahre
45	1Jahre und 0Monate	1-2 Jahre
46	0Jahre und 5Monate	5-6 Monate
47	1Jahre und 5Monate	1-2 Jahre
48	1Jahre und 9Monate	1-2 Jahre
49	0Jahre und 0Monate	nicht bekannt
50	1Jahre und 7Monate	1-2 Jahre
51	0Jahre und 6Monate	5-6 Monate
52	1Jahre und 3Monate	1-2 Jahre
53	1Jahre und 2Monate	1-2 Jahre
<b>Mittelwert</b>	3Jahre und 2,833333333333334Monate	
<b>Median</b>	2Jahre und 8Monate	

## 11.4. Detaillierte Auflistung der Behandlungsmodalitäten

Tab. 17: Behandlungsmodalitäten (detailliert)

Pferd	Skalpe ll	Las er	Kaut er	De Bulki ng	Cisplat in	Mitom ycin	Ligat ur	Elastrator- Ring	Autoimplanta tion	Acy clo vir	Alda ra®
1				1		1					
2	1									1	
3							1		1		
4	1					1					
5		1				1					
6			1		1					1	
7	1		1	1	1						
8					1						
9	1				1						
10	1				1						
11	1				1						
12			1	1	1					1	
13					1					1	
14	1	1			1						
15		1				1			1	1	
16	1					1					
17	1									1	
18				1						1	
19	1					1					
20			1			1			1		
21				1		1				1	
22			1			1				1	1
23								1		1	
24			1							1	
25		1								1	
26	1									1	
27	1					1				1	
28						1		1		1	
29							1	1		1	
30		1				1				1	
31			1			1				1	
32	1					1					
33		1				1			1	1	
34	1					1					
35	1									1	
36			1			1				1	
37			1			1			1	1	
38			1			1					
39			1			1				1	
40							1			1	
41			1			1		1		1	
42			1							1	
43			1			1					
44			1			1					
45			1			1			1	1	
46			1			1	1			1	1
47			1							1	
48			1							1	
49	1							1		1	
50			1								
51			1							1	
52			1			1			1		
53			1				1			1	
Gesamt	16	6	23	5	9	26	5	5	7	33	2

## 11.5. Auflistung der kategorisierten Therapien

Tab. 18: Behandlungsmodalitäten

Pferd	Chirurgie	Ligatur	Chemo	Autoimplantation	Topisch	Anzahl
1	1	0	1	0	0	2
2	1	0	0	0	1	2
3	0	1	0	1	0	2
4	1	0	1	0	0	2
5	1	0	1	0	0	2
6	1	0	1	0	1	3
7	1	0	1	0	0	2
8	0	0	1	0	0	1
9	1	0	1	0	0	2
10	1	0	1	0	0	2
11	1	0	1	0	0	2
12	1	0	1	0	1	3
13	0	0	1	0	1	2
14	1	0	1	0	0	2
15	1	0	1	1	1	4
16	1	0	1	0	0	2
17	1	0	0	0	1	2
18	1	0	0	0	1	2
19	1	0	1	0	0	2
20	1	0	1	1	0	3
21	1	0	1	0	1	3
22	1	0	1	0	1	3
23	0	1	0	0	1	2
24	1	0	0	0	1	2
25	1	0	0	0	0	2
26	1	0	0	0	1	2
27	1	0	1	0	1	3
28	0	1	1	0	1	3
29	0	1	0	0	1	2
30	1	0	1	0	1	3
31	1	0	1	0	1	3
32	1	0	1	0	0	2
33	1	0	1	1	1	4
34	1	0	1	0	0	2
35	1	0	0	0	1	2
36	1	0	1	0	1	3
37	1	0	1	1	1	4
38	1	0	1	0	0	2
39	1	0	1	0	1	3
40	0	1	0	0	1	2
41	1	0	1	0	1	3
42	1	0	0	0	1	2
43	1	0	1	0	0	2
44	1	0	1	0	0	2
45	1	0	1	1	1	4
46	1	0	1	0	1	3
47	1	0	0	0	1	2
48	1	0	0	0	1	2
49	1	0	0	0	1	2
50	1	0	0	0	0	1
51	1	0	0	0	1	2
52	1	0	1	1	0	3
53	1	0	0	0	1	2
<b>Gesamt</b>	46	5	35	7	33	126
<b>Mittelwert</b>						2,37735849
<b>Median</b>						2

## 11.6. Statistische Modelle

### 11.6.1. Modell 1: Einfluss der Faktoren auf das Auftreten von Rezidiven

```
Call:
glm(formula = Reappearance ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
  Ligatur + Chemo + Autoimplantation + Topisch + Anzahl, family = binomial(link = "logit"),
  data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3346  -0.9231  -0.6994   1.2043   1.8564

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -1.636e+01  1.676e+03  -0.010  0.992
Age           -9.297e-02  6.642e-02  -1.400  0.162
Sexgelding    6.435e-03  7.321e-01  0.009  0.993
Sexstallion  -5.332e-01  1.148e+00  -0.465  0.642
R_Before1     3.802e-01  7.539e-01  0.504  0.614
Chirurgie1    1.616e+01  1.676e+03  0.010  0.992
Ligatur1      1.617e+01  1.676e+03  0.010  0.992
Chemo1        3.093e-01  7.696e-01  0.402  0.688
Autoimplantation1 -7.900e-01  9.720e-01  -0.813  0.416
Topisch1      4.142e-01  7.747e-01  0.535  0.593
Anzahl                NA                NA     NA     NA

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 62.954  on 43  degrees of freedom
AIC: 82.954

Number of Fisher Scoring iterations: 15
```

#### Abb. 4: Modell 1a

```
Call:
glm(formula = Reappearance ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
  Ligatur + Chemo + Autoimplantation + Topisch, family = binomial(link = "logit"),
  data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3346  -0.9231  -0.6994   1.2043   1.8564

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -1.636e+01  1.676e+03  -0.010  0.992
Age           -9.297e-02  6.642e-02  -1.400  0.162
Sexgelding    6.435e-03  7.321e-01  0.009  0.993
Sexstallion  -5.332e-01  1.148e+00  -0.465  0.642
R_Before1     3.802e-01  7.539e-01  0.504  0.614
Chirurgie1    1.616e+01  1.676e+03  0.010  0.992
Ligatur1      1.617e+01  1.676e+03  0.010  0.992
Chemo1        3.093e-01  7.696e-01  0.402  0.688
Autoimplantation1 -7.900e-01  9.720e-01  -0.813  0.416
Topisch1      4.142e-01  7.747e-01  0.535  0.593

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 62.954  on 43  degrees of freedom
AIC: 82.954

Number of Fisher Scoring iterations: 15
```

```
> vif(model)
              GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
Age           1.259207e+00  1  1.122144
Sex           1.290731e+00  2  1.065882
R_Before     1.322485e+00  1  1.149993
Chirurgie    2.865124e+06  1  1692.667770
Ligatur      2.865125e+06  1  1692.667908
Chemo        1.473240e+00  1  1.213771
Autoimplantation 1.145008e+00  1  1.070051
Topisch      1.490447e+00  1  1.220839
```

#### Abb. 5: Modell 1b

```

Call:
glm(formula = Reappearance ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
     Chemo + Autoimplantation + Topisch, family = binomial(link = "logit"),
     data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.2504  -0.9100  -0.7718   1.1949   1.9402

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -0.75593    1.48393  -0.509   0.610
Age           -0.09406    0.06720  -1.400   0.162
Sexgelding    0.05353    0.71208   0.075   0.940
Sexstallion  -0.40074    1.13379  -0.353   0.724
R_Before1     0.57021    0.73231   0.779   0.436
Chirurgie1    0.58280    0.93916   0.621   0.535
Chemo1        0.07268    0.73406   0.099   0.921
Autoimplantation1 -0.64379    0.96703  -0.666   0.506
Topisch1      0.45282    0.75474   0.600   0.549

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 64.435  on 44  degrees of freedom
AIC: 82.435

Number of Fisher Scoring iterations: 4

> vif(model)
           GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
Age       1.254519 1      1.120053
Sex       1.243955 2      1.056091
R_Before 1.262202 1      1.123478
Chirurgie 1.066998 1      1.032956
Chemo     1.348852 1      1.161401
Autoimplantation 1.131296 1      1.063624
Topisch   1.439410 1      1.199754

```

**Abb. 6: Modell 1c**

```

Call:
glm(formula = Reappearance ~ Age + Sex + R_Before + Anzahl, family = binomial(link = "logit"),
     data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.1682  -0.9112  -0.7642   1.2551   1.9359

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -0.378493    1.518892  -0.249   0.803
Age          -0.077508    0.064046  -1.210   0.226
Sexgelding   0.005815    0.688909   0.008   0.993
Sexstallion -0.271488    1.107867  -0.245   0.806
R_Before1    0.410060    0.650784   0.630   0.529
Anzahl       0.125473    0.447101   0.281   0.779

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 65.609  on 47  degrees of freedom
AIC: 77.609

Number of Fisher Scoring iterations: 4

> vif(model)
           GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
Age       1.164179 1      1.078971
Sex       1.163009 2      1.038474
R_Before 1.022713 1      1.011293
Anzahl   1.067967 1      1.033425

```

**Abb. 7: Modell 1d**

```

Call:
glm(formula = Reappearance ~ Chirurgie + Chemo + Ligatur + Autoimplantation +
     Topisch, family = binomial(link = "logit"), data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.2096  -0.9039  -0.8923   1.3065   1.7026

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -17.1813  1685.8559  -0.010  0.992
Chirurgie1    16.0804  1685.8557   0.010  0.992
Chemo1         0.4169    0.7186   0.580  0.562
Ligatur1     16.4544  1685.8560   0.010  0.992
Autoimplantation1 -0.4550    0.9156  -0.497  0.619
Topisch1      0.3855    0.6731   0.573  0.567

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 65.506  on 47  degrees of freedom
AIC: 77.506

Number of Fisher Scoring iterations: 15

> vif(model)
      Chirurgie          Chemo      Ligatur Autoimplantation      Topisch
1.2958904e+06  1.340219e+00  2.958904e+06  1.041672e+00  1.191584e+00

```

Abb. 8: Modell 1e

```

Call:
glm(formula = Reappearance ~ Chirurgie + Chemo + Autoimplantation +
     Topisch, family = binomial(link = "logit"), data = data_xls)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.0188  -0.9423  -0.8762   1.3448   1.8721

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -1.2395    1.0877  -1.140  0.254
Chirurgie1    0.2836    0.9104   0.312  0.755
Chemo1         0.1966    0.6923   0.284  0.776
Autoimplantation1 -0.3225    0.9162  -0.352  0.725
Topisch1      0.3740    0.6660   0.561  0.574

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 67.923  on 52  degrees of freedom
Residual deviance: 67.388  on 48  degrees of freedom
AIC: 77.388

Number of Fisher Scoring iterations: 4

> vif(model)
      Chirurgie          Chemo Autoimplantation      Topisch
1.028185  1.259064  1.039242  1.194676

```

Abb. 9: Modell 1f

## 11.6.2. Modell 2: Einfluss der Faktoren auf das zeitliche Auftreten von Rezidiven

```
Call:
lm(formula = logTime_years ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
    Ligatur + Chemo + Autoimplantation + Topisch + Anzahl, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.86817 -0.28193  0.01221  0.27834  0.75438

Coefficients: (2 not defined because of singularities)
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) -0.33790    0.83061  -0.407  0.694
Age          0.04072    0.02979   1.367  0.205
Sexgelding  -0.10744    0.39330  -0.273  0.791
Sexstallion -0.57607    0.65388  -0.881  0.401
R_Before1   -0.05023    0.43914  -0.114  0.911
Chirurgie1  -0.19668    0.76274  -0.258  0.802
Ligatur1    NA          NA         NA     NA
Chemo1     -0.13189    0.39335  -0.335  0.745
Autoimplantation1 0.25550    0.54488   0.469  0.650
Topisch1    0.05023    0.43914   0.114  0.911
Anzahl      NA          NA         NA     NA

Residual standard error: 0.5495 on 9 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.4151,    Adjusted R-squared:  -0.1047
F-statistic: 0.7985 on 8 and 9 DF,  p-value: 0.6191
```

**Abb. 10: Modell 2a**

```
Call:
lm(formula = logTime_years ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
    Ligatur + Chemo + Autoimplantation + Topisch, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.86817 -0.28193  0.01221  0.27834  0.75438

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) -0.33790    0.83061  -0.407  0.694
Age          0.04072    0.02979   1.367  0.205
Sexgelding  -0.10744    0.39330  -0.273  0.791
Sexstallion -0.57607    0.65388  -0.881  0.401
R_Before1   -0.05023    0.43914  -0.114  0.911
Chirurgie1  -0.19668    0.76274  -0.258  0.802
Ligatur1    NA          NA         NA     NA
Chemo1     -0.13189    0.39335  -0.335  0.745
Autoimplantation1 0.25550    0.54488   0.469  0.650
Topisch1    0.05023    0.43914   0.114  0.911

Residual standard error: 0.5495 on 9 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.4151,    Adjusted R-squared:  -0.1047
F-statistic: 0.7985 on 8 and 9 DF,  p-value: 0.6191
```

**Abb. 11: Modell 2b**

```

Call:
lm(formula = logTime_years ~ Age + Sex + R_Before + Chirurgie +
    chemo + Autoimplantation + Topisch, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.86817 -0.28193  0.01221  0.27834  0.75438

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) -0.33790    0.83061  -0.407   0.694
Age           0.04072    0.02979   1.367   0.205
Sexgelding   -0.10744    0.39330  -0.273   0.791
Sexstallion  -0.57607    0.65388  -0.881   0.401
R_Before1    -0.05023    0.43914  -0.114   0.911
Chirurgie1   -0.19668    0.76274  -0.258   0.802
Chemo1       -0.13189    0.39335  -0.335   0.745
Autoimplantation1 0.25550    0.54488   0.469   0.650
Topisch1     0.05023    0.43914   0.114   0.911

Residual standard error: 0.5495 on 9 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.4151,    Adjusted R-squared:  -0.1047
F-statistic: 0.7985 on 8 and 9 DF,  p-value: 0.6191

> vif(model)
            GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
Age           1.771005 1      1.330791
Sex           3.875213 2      1.403052
R_Before     2.554290 1      1.598215
Chirurgie    3.424764 1      1.850612
Chemo        2.049367 1      1.431561
Autoimplantation 1.747768 1      1.322032
Topisch      2.554290 1      1.598215

```

**Abb. 12: Modell 2c**

```

Call:
lm(formula = logTime_years ~ Age + Sex + R_Before + Anzahl, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.91734 -0.19685  0.02359  0.36693  0.69495

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept) -0.46572    0.73009  -0.638   0.536
Age           0.03559    0.02717   1.310   0.215
Sexgelding   -0.06497    0.34629  -0.188   0.854
Sexstallion  -0.49324    0.51696  -0.954   0.359
R_Before1    -0.08179    0.29266  -0.279   0.785
Anzahl       -0.02352    0.21419  -0.110   0.914

Residual standard error: 0.5082 on 12 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.3332,    Adjusted R-squared:  0.05537
F-statistic: 1.199 on 5 and 12 DF,  p-value: 0.3663

> vif(model)
            GVIF Df GVIF^(1/(2*Df))
Age           1.721837 1      1.312188
Sex           1.911820 2      1.175877
R_Before     1.326746 1      1.151844
Anzahl       1.144920 1      1.070009

```

**Abb. 13: Modell 2d**

```

Call:
lm(formula = logTime_years ~ Chirurgie + Ligatur + Chemo + Autoimplantation +
    Topisch, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.94926 -0.25390 -0.02495  0.13547  0.94402

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   -0.4970    0.5068  -0.981  0.345
Chirurgie1     0.3326    0.5793   0.574  0.576
Ligatur1       NA         NA       NA    NA
Chemo1        -0.1870    0.3624  -0.516  0.614
Autoimplantation1 0.3314    0.4892   0.677  0.510
Topisch1      -0.1155    0.3150  -0.367  0.720

Residual standard error: 0.5819 on 13 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.05291, Adjusted R-squared:  -0.2385
F-statistic: 0.1816 on 4 and 13 DF,  p-value: 0.9439

```

**Abb. 14: Modell 2e**

```

Call:
lm(formula = logTime_years ~ Chirurgie + Chemo + Autoimplantation +
    Topisch, data = data_xls)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.94926 -0.25390 -0.02495  0.13547  0.94402

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)   -0.4970    0.5068  -0.981  0.345
Chirurgie1     0.3326    0.5793   0.574  0.576
Chemo1        -0.1870    0.3624  -0.516  0.614
Autoimplantation1 0.3314    0.4892   0.677  0.510
Topisch1      -0.1155    0.3150  -0.367  0.720

Residual standard error: 0.5819 on 13 degrees of freedom
(35 Beobachtungen als fehlend gelöscht)
Multiple R-squared:  0.05291, Adjusted R-squared:  -0.2385
F-statistic: 0.1816 on 4 and 13 DF,  p-value: 0.9439

> vif(model)
      Chirurgie      Chemo Autoimplantation      Topisch
1.762452      1.551724      1.256705      1.172414

```

**Abb. 15: Modell 2f**