

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire
ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Herausgeber: Gesellschaft Schweizer Tierärztinnen und Tierärzte

Band: 139 (1997)

Heft: 9

Artikel: Zur Therapie des Equinen Sarkoids mit einem unspezifischen Immunstimulator : Beitrag zur Epidemiologie und zur spontanen Regression des Sarkoids

Autor: Studer, U. / Marti, Eliane / Stornetta, D.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-592718>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 06.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

*Clinique du Vieux Château, Delémont¹, Klinik für Nutztiere und Pferde, Universität Bern²,
Abteilung für Immunogenetik, Institut für Tierzucht, Universität Bern³*

Zur Therapie des Equinen Sarkoids mit einem unspezifischen Immunstimulator – Beitrag zur Epidemiologie und zur spontanen Regression des Sarkoids

U. Studer¹, Eliane Marti², D. Stornetta¹, S. Lazary³, H. Gerber²

Zusammenfassung

Für den hier beschriebenen Versuch wurden 20 Sarkoid-befallene Pferde aus einer Praxis im nördlichen Jura verwendet. Das Alter der Pferde betrug durchschnittlich 3.9 Jahre zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Sarkoiden. Im Mittel waren die Tiere von 4.4 Tumoren pro Individuum befallen.

Zehn der Tiere wurden in einem Doppelblindversuch mit einem unspezifischen Immunstimulans (Baypamun P), zehn mit Placebo behandelt, wobei pro Pferd nur ein einzelner Tumor unter-spritzt worden ist. Bei acht der 20 Pferde verschwanden alle Tumoren vollständig oder weitgehend; fünf davon waren mit Placebo, drei mit dem Immunstimulans behandelt worden. Vier Tiere (3 Stimulans, 1 Placebo) zeigten eine messbare, aber bescheidene Besserung, und bei acht Pferden (4 : 4) wurde keine Veränderung oder eine Verschlechterung des Zustands beobachtet. Das Phänomen der Tumorschrumpfung kann am ehesten einer spontanen Regression zugeschrieben werden. Pferde, deren Sarkoide vor weniger als drei Monaten erstmals beobachtet worden waren, zeigen häufiger eine Regression als länger erkrankte Tiere ($p < 0.05$). Der Haplotyp der Equinen Leukozyten Antigene wies bei 12 der 20 Pferde auf eine Prädisposition für Sarkoid hin, doch spielte der ELA-Haplotyp für das Phänomen der Tumorregression keine nachweisbare Rolle.

Schlüsselwörter: Equines Sarkoid – Therapieversuch – Immunstimulans – spontane Tumorregression

Treatment of Equine Sarcoid with an unspecific immunostimulant- Remarks on the epidemiology and the spontaneous regression of sarcoids

20 sarcoid-affected horses from a practice in the northern Jura were used in this experiment. The mean age of the 20 horses was 3.9 years at the time of the first observation of sarcoid tumours. On the average, 4.4 tumours were noted per horse. 10 of the horses were treated in a double-blind study with an unspecific immunostimulant (Baypamun P), 10 others received a placebo. One single tumour only was treated per horse. The injections were given under and around the sarcoid. In eight out of the 20 horses all tumours regressed totally or for more than 50% of their initial size. Five of these had received placebo, three the immunostimulant. Four animals showed a modest, but measurable reduction in tumour size (3 immunostimulant, 1 placebo) and in the remaining eight horses (4 : 4) no reduction or even an increase in tumour size was observed. The phenomenon of tumour regression was very probably due to spontaneous regression and horses which had been observed to develop sarcoid within the last three months had significantly more regressions than animals with older tumours ($p < 0.05$). The haplotype of the equine leucocyte antigens was thought to predispose 12 of the 20 horses for the sarcoid. However, the ELA-type did not measurably influence the phenomenon of tumour regression.

Key words: equine sarcoid – experimental therapy – immunostimulant – spontaneous tumour regression.

Einleitung

Das Equine Sarkoid (ES) ist der häufigste Hauttumor der Equiden. Er wird vom Bovinen Papillomvirus (BPV) oder einer pferdespezifischen Variante dieses Virus hervorgerufen (Teifke und Weiss, 1991; Otten, 1993), und sein Auftreten ist assoziiert mit gewissen Haplotypen des Equinen Leukozyten Antigen-Systems (ELA) (Dubath, 1986; Lazary et al., 1985, 1994; Gerber et al., 1988).

Zur Bekämpfung des Sarkoids sind die verschiedensten Behandlungsmethoden vorgeschlagen worden (Metcalf, 1971; Lane, 1977; Houlton, 1983; Sauer et al., 1984; Amtmann et al., 1985; Diehl et al., 1987; Vingerhoets, 1987; Vingerhoets et al., 1988; Bertone and McClure, 1990; Otten et al., 1994; Théon et al., 1993; Knottenbelt and Walker, 1994). Keine vermag ganz zu befriedigen. Auf immunologischer Basis fusst die Therapie mit BCG-Vakzinen und ihren modernen Varianten (Wyman et al., 1977; Lavach et al., 1985; Klein, 1987; Steiner, 1988; Vanselow et al., 1988). Der unspezifische Immunstimulator «Baypamun^P» der Firma Bayer AG (Deutschland) enthält attenuiertes Schafpockenvirus. Er ist gut verträglich und soll über die Stimulation der unspezifischen Immunantwort ein breites, klinisches Indikationsspektrum aufweisen (Biedermann, 1983; Büttner and Mayr, 1986; Mayr et al., 1986, 1989; Reubel und Büttner, 1986; Büttner et al., 1987; Wolf, 1987; Strube et al., 1989).

In der vorliegenden Studie wird die Wirksamkeit von Baypamun^P als Therapeutikum gegen das Equine Sarkoid in einem Doppelblindversuch abgeklärt. Zudem werden epidemiologische Daten in der Praxis erhoben, wie sie an einer Universitätsklinik mit der negativen Selektion älterer, bisher therapieresistenter Fälle nicht gewonnen werden können.

Tiere, Material und Methoden

Im Einzugsgebiet der Praxis in Delémont wurden 20 ES-befallene Pferde dem hier beschriebenen Versuch unterzogen. Die Diagnosen wurden in klaren Fällen klinisch gestellt, unklare Befunde nach Biopsie histopathologisch gesichert. Angaben zu den Pferden sind dem Abschnitt «Resultate» zu entnehmen (Tab. 1).

Von jedem Pferd wurde ein exaktes Signalement erstellt. Lokalisation, Grösse, Zahl der vorhandenen Tumoren wurden protokolliert, und anamnestisch erfragten wir den Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von ES. Die Tumoren wurden nach Diehl et al. (1987) klassiert:

- Typ 1: Tumor plaqueartig, haarlos mit mässiger Hyperkeratose;
- Typ 2: Verruköser, erhabener Tumor mit breiter Basis und starker Hyperkeratose;
- Typ 3: subkutaner, gut begrenzter Knoten. Haut intakt;
- Typ 4: knotiger, erhabener Tumor mit breiter oder gestielter Basis und mit ulzerierender, infizierter, verkrusteter Oberfläche.

Bayer AG stellte je 100 Dosen Baypamun^P und Placebo zur Verfügung. Das Placebo enthält wie das Medikament 50,0 mg Polygeline als Stabilisator pro Dosis, doch wird das Parapoxvirus ovis weggelassen. Placebo und Medikament werden in 2 ml NaCl-physiol. gelöst.

Die 20 Pferde wurden in einer Doppelblindstudie je zehnmal behandelt. Die Injektionen erfolgten lokal als subtumorale Infiltration, und zwar wurde pro Pferd nur ein Tumor (immer der gleiche) unterspritzt, auch wenn der Patient an einem multiplen Befall litt. Eine Ausnahme bildete ein widersetzliches Pferd mit einem Sarkoid über dem Fesselgelenk hinten links aussen. Dieses Tier wurde systemisch-intramuskulär behandelt.

Behandlungsschema: Die ersten sieben Injektionen wurden in der vom Hersteller empfohlenen Dosis im Abstand von je zwei Tagen vorgenommen, die letzten drei im Abstand von je einer Woche.

Die Pferde wurden vor dem Versuch klinisch untersucht. Am 1. und am 34. Versuchstag photographierten und massen wir die Sarkoide, und die Veränderungen des Tumors und das Auftreten von Nebenwirkungen wurden bei jedem Besuch protokolliert. Nach dem Versuch wurden die Pferde während sechs Monaten in unregelmässigen Abständen untersucht, die Sarkoide photographiert und ausgemessen. Veränderungen, die später als sechs Monate nach Versuchsende bemerkt wurden, führten wir nicht mehr auf die Behandlung zurück.

Das Behandlungsergebnis wurde nach 6 Monaten wie folgt gruppiert:

- A: Heilung**, d.h. unterspritzte **und** unbehandelte Tumoren sind vollständig verschwunden;
- B: Besserung**; behandelte **und** unbehandelte Tumoren haben um über 50% ihrer ursprünglichen Grösse abgenommen;
- C: leichte Besserung**; die Grössenabnahme der Tumoren beträgt weniger als 50%, ist aber messbar;
- D: unverändert**; keine Grössenveränderung der Tumoren.

Die systemischen Reaktionen auf die Behandlung wurden durch tägliche Kontrollen der Körpertemperatur und des Appetits vom Besitzer erfasst. Am 1. und am 13. Versuchstag wurden die Pferde zudem haematologisch untersucht (Hämatokrit; Leukozytenzahl und Differentialblutbild; Thrombozytenzahl).

Von jedem Pferd wurde überdies der ELA-Haplotyp bestimmt (Lazary et al., 1994, 1995), um einen eventuellen genetischen Einfluss auf die Therapie zu erfassen.

Die Art der Behandlung wurde erst nach dem Abschluss der Studie entschlüsselt.

Die Aussagekraft der Ergebnisse wurde mit dem Chi²-Test überprüft; eine Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% wurde als statistisch signifikant beurteilt.

Tabelle 1: Angaben zum Versuch und seinen Resultaten

| Patienten Nummer | Anzahl Sarkoide | Auftreten seit | Grösse ¹⁾ des Sarkoids ² | Lokalisation des Sarkoids ² | Typ des Sarkoids ²⁾ | Prädisposition ³⁾ des Patienten | Vorbehandlung | Behandlung | Resultate ⁴⁾ |
|------------------|-----------------|----------------|--|--|--------------------------------|--|---------------|------------|-------------------------|
| 01 | 9 | 12 Mte | 5,8 | Linea alba | 2 | nein | + | Baypamun | D |
| 02 | 5 | 2 Mte | 5,5 | Gurtlage | 2 | nein | + | Baypamun | A |
| 03 | 1 | 3 Mte | 9,2 | Linea alba | 4 | ja | - | Placebo | D |
| 04 | 1 | 3 Mte | 1,1 | Linea alba | 2 | nein | - | Placebo | A |
| 05 | 1 | 36 Mte | 1,4 | Linke Flanke | 1 | ja | + | Baypamun | B |
| 06 | 1 | 12 Mte | 1,9 | Vorderbrust | 2 | nein | - | Baypamun | C |
| 07 | 10 | 12 Mte | 4,9 | Vorderbrust | 2 | ja | - | Placebo | D |
| 08 | 1 | 9 Mte | 3,6 | Gurtlage | 4 | ja | - | Placebo | B |
| 09 | 2 | 3 Mte | 0,1 | Linea alba | 2 | ja | - | Baypamun | A |
| 10 | 9 | 48 Mte | 6,4 | Vorderbrust | 1 | nein | + | Baypamun | C |
| 11 | 15 | 15 Mte | 0,5 | Vorderbrust | 2 | ja | + | Placebo | D |
| 12 | 8 | 5 Mte | 1,9 | Gurtlage | 1 | nein | - | Placebo | A |
| 13 | 2 | 10 Mte | 8,8 | Unterkiefer | 4 | nein | - | Baypamun | D |
| 14 | 1 | 2 Mte | 0,4 | Distale HGM | 1 | ja | - | Baypamun | D |
| 15 | 6 | 12 Mte | 2,0 | Vorderbrust | 2 | nein | + | Placebo | C |
| 16 | 2 | 1 Mt | 1,5 | Prox. VGM | 1 | ja | - | Placebo | A |
| 17 | 1 | 12 Mte | 1,6 | Hals | 1 | ja | - | Baypamun | D |
| 18 | 7 | 6 Mte | 2,2 | Vorderbrust | 2 | ja | - | Baypamun | C |
| 19 | 3 | 9 Mte | 2,1 | Gurtlage | 1 | ja | - | Placebo | D |
| 20 | 2 | 48 Mte | 21,2 | Vorderbrust | 1 | ja | - | Placebo | B |

¹⁾ Die Grösse nennt die Grundfläche des behandelten Tumors und ist in cm² angegeben.

²⁾ Die Grösse, Lokalisation und der Typ beziehen sich in diesen Angaben auf den behandelten Tumor.

³⁾ Die Prädisposition des Patienten bezieht sich auf den ELA-Haplotyp.

⁴⁾ A: Heilung; B: Besserung; C: Leichte Besserung; D: Unverändert.

Resultate

Epidemiologische Befunde (s. auch Tab. 1)

Das Alter der zwanzig behandelten Pferde lag zwischen zwei und fünfzehn Jahren. Sechzehn Patienten waren zwischen drei und fünf Jahre alt. Die Tumoren des Patienten wurden zwischen dem ersten und elften Lebensjahr zum ersten Mal beobachtet. Das Ersterkrankungsalter (Alter der Pferde beim Entdecken der Sarkoide) belief sich in fünfzehn von zwanzig Fällen auf drei respektive vier Jahre (Durchschnittsalter: 3,9 Jahre).

Von den behandelten Pferden gehörten dreizehn zur Schweizer Warmblutrasse, vier waren Freiberger, zwei Vollblüter und ein Tier ein Quarter Horse. Bezüglich der Farbe war die Hälfte dieser Tiere braun, ein Pferd ein Schimmel, und die restlichen neun Patienten waren Fuchse. Das Geschlecht verteilte sich auf sechzehn Stuten, drei Wallachen und einen Hengst.

Die Anzahl Sarkoide variierten von einem bis zu fünfzehn Tumoren pro Pferd. Dreizehn der zwanzig Patienten litten an multiplem Tumorbefall. Der daraus sich ergebende Durchschnitt lag bei 4,4 Sarkoiden pro Pferd. Von den 87 Tumoren wurden Typ 1 und 2 mit 48 respektive 41% (42 ES vom Typ 1 und 36 ES vom Typ 2) am häufigsten angetroffen. 8 Sarkoide wurden als Typ 4 und nur gerade ein Tumor als Typ 3 klassiert. Prädispositionen waren die Linea alba, inklusive paragenitale Region (23 ES: 26%), die Hintergliedmasse oberhalb des Tarsus (20 ES: 23%), der Kopf (11 ES: 13%) und die Brustfurchen (10 ES: 11%).

Durch die Bestimmung der ELA-Haplotypen wurden bei zwölf der zwanzig Pferde eine genetische Prädisposition festgestellt (Vorkommen von DW 13 bei Warmblütern, von Be 108 bei Freiberger).

Behandlungsergebnisse

Die Resultate werden in Tabelle 1 aufgeführt. Zwischen den Behandlungsarten «Baypamun» oder «Placebo» ergibt sich kein gesicherter Unterschied ($p = 0.67$). Unabhängig davon, ob das Medikament oder das Placebo injiziert worden war, verschwanden bei fünf der 20 Pferde alle Tumoren, auch die lokal unbehandelten, vollständig. Die Entschlüsselung zeigte, dass es sich um zwei mit Baypamun^P und um drei mit Placebo versorgte Pferde handelte. Eine Grössenabnahme von über 50% wurde bei einem mit Baypamun^P und bei zwei mit Placebo behandelten Tieren festgestellt. Eine leichte Besserung beobachteten wir bei vier Pferden, drei davon waren mit Baypamun^P behandelt worden. Keine Grössenabnahme der Tumoren (oder gar eine Grössenzunahme oder ein Auftreten neuer Sarkoide) liess sich bei acht Pferden, unabhängig von der Behandlungsart, feststellen. In keinem Fall wurde beobachtet, dass nur der behandelte Tumor auf die Therapie angesprochen hätte, die unbehandelten aber bestehen geblieben wären. Zusammenfassend haben also total acht Patienten eine Heilung oder eine deutliche Besserung unter der Therapie gezeigt: drei mit Baypamun^P, fünf mit Placebo behandelte Pferde. Die restlichen zwölf Fälle, die eine unwesentliche oder keine Reduktion der Tumorgrösse aufwiesen, verteilten sich auf sieben mit Baypamun^P und auf fünf mit Placebo behandelte Tiere.

Die Regression der Sarkoide kann weder auf ihren Typ, noch auf ihre Grösse, Lokalisation oder Anzahl zurückgeführt werden. Auch der ELA-Haplotyp der Tiere schien das Resultat kaum zu beeinflussen (DW 13 bei fünf der acht gebesserten oder geheilten Tiere). Die in sechs Fällen vorgenommene Vorbehandlung beeinflusste die Ergebnisse ebensowenig. Nur das Tumoralter scheint die

Regression der Sarkoide mitzubestimmen: innerhalb von drei Monaten nach dem erstmalig beobachteten Auftreten der Tumoren ist eher eine Regression festzustellen als bei älteren Fällen ($p < 0.05$). Später ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Reaktionen auf die Behandlung

Die Behandlung übte auf den Allgemeinzustand der Pferde kaum einen Einfluss aus. Keines der Pferde reagierte mit Fieber oder mit Appetitverminderung. Das Blutbild veränderte sich nicht signifikant, mit Ausnahme der Thrombozytenzahl, die in der Baypamun^P-behandelten Gruppe mit einer durchschnittlichen Zunahme von $22.4 \times 10^9/L$ signifikant über dem Wert in der Placebogruppe (durchschnittliche Abnahme um $26.4 \times 10^9/L$) lag. Die Werte spiegeln die Veränderung der Thrombozytenzahl vor und nach der Behandlung wider. Lokal wurden gering- bis mittelgradige Ödeme im Bereich der Injektionsstellen beobachtet; die Schwellungen verschwanden in wenigen Tagen von selbst.

Diskussion

Epidemiologie

Die geringe Zahl von Versuchspferden lässt keine weitgehenden, epidemiologischen Schlüsse zu.

Die in der kleinen Versuchspopulation vertretenen Rassen und ihre Anteile decken sich weitgehend mit der von Steiner (1988) gefundenen Verteilung. Unklar ist, weshalb der Freiburgeranteil trotz der regionalen Massierung dieser Rasse nicht höher liegt. Die Rasse scheint weniger Sarkoid-anfällig zu sein als Warmblüter (Dubath, 1986), vor allem aber dürften die Züchter nicht bereit sein, in die Behandlung junger Freiburger Zeit und Geld zu investieren, umso weniger als sich von Sarkoiden befallene Pferde für Zuchtzwecke kaum mehr verkaufen lassen. Dass Esel in unserem Material nicht vertreten sind, erstaunt nicht, weil Esel in der Region sehr selten gehalten und weil bei dieser Spezies in der Regel nur grosse Tumoren überhaupt tierärztlich behandelt werden. Jedenfalls scheint jede Pferderasse, den Befunden von Ragland et al. (1970), Mohammed et al. (1992) und Marti et al. (1993) entsprechend, potentiell mehr oder weniger anfällig zu sein.

In unserer Versuchsgruppe entspricht die Verteilung der Haarfarbe ungefähr derjenigen der Pferdepopulation in der Region. Trotz etwas widersprüchlicher Befunde (Vanselow et al., 1988) scheint es keine Sarkoid-Prädisposition für eine bestimmte Farbe zu geben. Auffallend ist dagegen, dass in unserer Gruppe Stuten im Verhältnis von 4 : 1 gegenüber männlichen Tieren übervertreten sind. Das widerspricht den Befunden von Steiner (1988), Marti et al. (1993) und Torrontegui und Reid (1994), die eine etwas stärkere Anfälligkeit bei Hengsten und Walla-

chen gefunden haben. Möglicherweise ist unsere Geschlechtsverteilung ein Zufallsbefund. Zuchtstuten sind in der Region zahlenmässig auch sonst übervertreten.

Grundsätzlich können Tiere jeden Alters an Sarkoid erkranken. Unsere Ergebnisse stimmen mit denjenigen von Lane (1977), Steiner (1988), Marti et al. (1993) und Torrontegui und Reid (1994) weitgehend überein, indem vor allem jüngere Tiere unter einem Alter von sechs bis sieben Jahren befallen sind. Das von uns festgestellte Alter beim ersten Auftreten von Sarkoiden beträgt 3.9 Jahre, ein Befund, der denjenigen von Straffuss et al. (1973 3.8 Jahre;) und von Steiner (1988 4.0 Jahre;) gut entspricht. Mit Ausnahme von drei Pferden sind im übrigen alle Tiere spätestens innerhalb eines Jahres nach dem Auftreten der Tumoren erstmals behandelt worden.

Etwa zwei Drittel der Patienten mit Sarkoid leiden an einem multiplen Tumorbefall (Steiner, 1988; Torrontegui und Reid, 1994). Unser Durchschnittswert von 4.4 Sarkoiden pro Pferd liegt zwischen den Zahlen von Vanselow et al. (1988; 2,3 ES pro Pferd) und denjenigen von Steiner (1988), der an der Zürcher Klinik einen durchschnittlichen Befall mit 8 Tumoren pro Pferd beobachtet hat. Unser Wert ist gut vergleichbar mit dem von Marti et al. (1993) veröffentlichten Durchschnittsbefall von 4.7 Sarkoiden pro Patient.

Man nimmt an, dass die Tumortypen 1, 2 und 4 verschiedene Entwicklungsstufen des Sarkoids darstellen. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass die Typen 1 und 2 häufiger anzutreffen sind als Typ 4, da die Pferdebesitzer in der Regel die Tumoren kurz nach der Entdeckung behandeln lassen. Typ 3 wurde auch von Diehl et al. (1987) und Steiner (1988) selten festgestellt. Die Frage bleibt offen, ob dieser Tumortyp tatsächlich so selten vorkommt, oder ob er nicht der darüber liegenden intakten Haut wegen übersehen wird.

Die Prädispositionsstellen werden von Diehl et al. (1987), Marti et al. (1993) und Torrontegui und Reid (1994) die paragenitale Region einschliesslich der Schenkelinnen-seite, das ventrale Abdomen, Unter- und Vorderbrust sowie der Kopf genannt. 76% der Sarkoide unserer Patienten liessen sich an den genannten Stellen lokalisieren; unsere Ergebnisse decken sich demnach mit den eben zitierten Befunden. Ausserdem haben wir keine statistische Häufung eines Tumortyps an einer bestimmten Körperstelle feststellen können.

Behandlungsergebnisse

Es ist bekannt, dass die ELA-Haplotypen A3, A5, A5 und DW13 mit der Anfälligkeit für Sarkoide assoziiert sind (Dubath, 1986; Lazary et al., 1985, 1994; Gerber et al., 1988). Steiner (1988) hat indessen keinen Zusammenhang zwischen ELA-Haplotyp und Behandlungserfolg mit dem BCG-Präparat «Nomagen» gefunden. Auch in unserem Material hängt die beobachtete Tumorrogression wahrscheinlich nicht vom ELA-Haplotyp ab: fünf von acht Pferden mit dem Haplotyp A3, DW13, W21 zeigten Tumorrogression (von Behandlungserfolg lässt sich

nicht reden!), bei dreien veränderten sich die Tumoren in der Beobachtungszeit nicht oder unwesentlich. Das entspricht ungefähr dem Verhältnis von 12 «anfälligen» zu 8 «nicht-anfälligen» (beurteilt nach ELA-Haplotyp) Pferden in der gesamten Gruppe. Der Schluss ist berechtigt, dass Pferde ohne Prädisposition wohl weniger häufig an Sarkoiden erkranken, dass jedoch die Aussichten auf einen Behandlungserfolg oder auf eine spontane Tumorrogression deshalb nicht besser werden.

Die behandelten Pferde wurden, wie erwähnt, während sechs Monaten verfolgt, einzelne aber auch länger. Auch nach über einem halben Jahr stellte sich keine markante Veränderung an den Tumoren mehr ein, so dass eine späte, der Wirkungsweise von Baypamun^P ohnehin nicht entsprechende Reaktion ausgeschlossen werden kann.

Wenn wir annehmen, dass Placebo allein nicht als Immunstimulans wirkt, wenn wir überdies die Tatsache berücksichtigen, dass unter Placebo eine grössere Anzahl von Pferden eine Grössenabnahme der Tumoren zeigte als unter Baypamun^P, zwingt sich der Schluss auf, dass die beobachteten Grössenreduktionen oder das Verschwinden der Tumoren als spontane Regression angesehen werden müssen. Die spontane Regression von Equinen Sarkoiden ist ein bekanntes, aber nicht näher untersuchtes Phänomen, das etwa an Universitätskliniken mit ihrer negativen Selektion der Fälle kaum beobachtet und nicht erforscht werden kann. Die Annahme ist wohl richtig, dass gewisse Pferde auf immunologischem Weg mit dem Tumor fertig werden. Die kleine Anzahl unserer Versuchspferde erlaubt keine zuverlässige quantitative Erfassung des Phänomens, doch suggeriert die Zahl von acht Regressionen unter 20 Pferden, dass es wohl häufiger ist als angenommen. Am ehesten scheint eine spontane Tumorrogression bei Pferden einzutreten, die weniger als drei Monate lang befallen sind. Es bleibt die Möglichkeit zu bedenken, dass der durch die Manipulation erzeugte Reiz allein ausgereicht hätte, um bei acht von 20 Pferden die Regression aller Tumoren auch auf systemischem Weg auszulösen. Diese Möglichkeit scheint wenig wahrscheinlich, sie müsste indessen experimentell abgeklärt werden.

Dass die Behandlung nicht gewirkt hat, mag auch aus den für anerkannte Therapien zu geringen «Erfolgswerten» abgeleitet werden. Vergleicht man unsere Resultate mit denjenigen ähnlicher Behandlungsmethoden, so liegen sie unter den Erwartungen. Steiner (1988) und Vanselow et al. (1988) erzielten mit BCG Erfolge von 34.5 respektive 59%, bei periokulären Sarkoiden von 83.5%. Tallberg et al. (1994) scheint es sogar gelungen zu sein, durch lokale Injektionen von autologem, polymerisiertem Tumorgewebe eine Abheilung von 100% zu erzielen. Chemotherapeutika wie Cisplatin, AW-3-LUDES (Mischung von Schwermetallsalzen mit 5-Fluorourazil und Thiourazil) und Xanthogenat erzielten ebenfalls bessere Erfolge (Amtmann et al., 1985; Théon et al., 1993; Knotenbelt und Walker, 1994; Otten et al., 1994).

Man mag einwenden, unsere Versuchsgruppen seien zu klein, um Baypamun^P eine therapeutische Wirkung abzu-

sprechen. Die in Tabelle 1 aufgeführten Parameter haben indessen mit einer Ausnahme keinen statistisch nachweisbaren Einfluss auf das Behandlungsergebnis ausgeübt. Die Ausnahme macht der Zeitpunkt der Behandlung: wenn die Tumoren innerhalb von drei Monaten nach ihrem Auftreten behandelt wurden, waren die Chancen einer Regression signifikant besser. Der Befund ist für unseren Versuch im übrigen bedeutungslos, weil der Behandlungsbeginn sowohl in der Baypamun^P- als auch in der Placebogruppe bei je drei Pferden innerhalb dieser Zeit erfolgte.

Nebenwirkungen

Ausser banalen, lokalen Schwellungen hat die Behandlung mit Baypamun^P oder Placebo kaum zu Reaktionen Anlass gegeben. Insbesondere fehlte die an sich erwartete Erhöhung der Lymphozytenzahl (Reubel und Büttner, 1986), und es bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die von uns praktizierte Applikationsart ist als eine parenterale anzusehen, wobei der Wirkstoff zum Teil resorbiert wird. Eine rein lokale Abwehr ist sicherlich nicht stimuliert worden; wir hätten in diesem Fall eine Grössenreduktion des einen behandelten, nicht aber der unbehandelten Sarkoide sehen müssen, und dieser Fall wurde in beiden Gruppen nicht beobachtet. Die Erhöhung der Thrombozytenzahl bei den Pferden der Baypamungruppe könnte als systemische Reaktion interpretiert werden; die Gründe dafür bleiben freilich unklar.

Wir kommen zum Schluss, dass das Wirkungsspektrum von Baypamun^P die Indikation «Equines Sarkoid» nicht umfasst. Hingegen ist der Befund interessant, dass offensichtlich spontane Regressionen weniger selten sind, als wir das bisher angenommen haben (Lane, 1977; Wyman et al., 1977; Houlton, 1983; Otten et al., 1994). Vanselow et al. (1988) postulieren, dass sich vor allem Sarkoide, die nicht älter als sechs Monate sind, spontan zurückbilden können. In allen fünf Fällen, die in unserem Versuchsgut vollständig abheilten, handelte es sich um Sarkoide, die vor weniger als sechs Monaten erstmals bemerkt worden waren. Bemerkenswert ist zudem, dass es sich bei diesen fünf Pferden um Dreijährige, also um junge Tiere gehandelt hat. Dieses Phänomen dürfte die epidemiologische Erkenntnis erklären, dass Sarkoide bei älteren Tieren überhaupt seltener beobachtet werden. Es handelte sich dann um Pferde, deren Organismus nicht auf immunologischem Weg mit dem Tumor fertig geworden sind. Es ist trotz des in diesem Versuch fehlenden Zusammenhangs mit dem ELA-System nicht ausgeschlossen, dass der «Major Histocompatibility Complex» (MHC) dabei eine Rolle spielt.

Literatur

- Amtmann E., Müller K., Knapp A., Sauer G. (1985): Reversion of bovine papillomavirus-induced transformation and immortalization by a xanthate compound. *Exp. Cancer Res.* 161, 541-550.

- Bertone A.L., McClure J.J.* (1990): Therapy for sarcoids. *Compend. Cont. Educ. Pract. Vet.* 12, 262-265.
- Biedermann A.* (1983): Versuche über intermediäre Wirkungen von unspezifisch wirkenden Reizkörpern und Paramunitätsinducern bei kleinen Versuchstieren. *Diss. med. vet.* Hannover.
- Büttner M., Mayr A.* (1986): Tests on protection against viral diseases. *Comp. Immunol. Microbiol. Inf. Dis.*, 9, 205-215.
- Büttner M., Strube W., Wolf G., Hoerstke M.* (1987): Parapoxvirus als Induktor unspezifischer Abwehrmechanismen. *Tierärztl. Umschau* 42, 14-21.
- Diebl M., Vingerboets M., Stornetta D.* (1987): Spezifische Methoden zur Entfernung des Equinen Sarkoides. *Prakt. Tierarzt, Collegium veterinarium XVIII*, 14-16.
- Dubath M.-L.* (1986): Recherche d'association entre le système ELA et une prédisposition aux sarcoïdes équinés. *Diss. med. vet.*, Bern.
- Gerber H., Dubath M.-L., Lazary S.* (1988): Association between predisposition to equine sarcoid and MHC in multiple-case families. *Equine Infectious Diseases V*, Ed. D.G. Powell. The University Press of Kentucky, pp. 272-277.
- Houlton J.E.F.* (1983): Treatment of periocular equine sarcoids. *Equine Vet. J. Suppl.* 2, 117-122.
- Klein W.R.* (1987): BCG-Immuntherapie für das Sarkoid beim Pferd. *Prakt. Tierarzt, Collegium veterinarium XVIII*, 17-18.
- Knottenbelt D.C., Walker J.A.* (1994): Topical treatment of the equine sarcoid. *Equine vet. Educ.* 6, 72-75.
- Lane J.G.* (1977): The treatment of equine sarcoids by cryosurgery. *Equine Vet. J.* 9, 127-133.
- Lavach J.D., Sullins K.E., Roberts S.M., Severin G.A., Wheeler C., Lueker D.C.* (1985): BCG treatment of periocular sarcoid. *Equine Vet. J.* 17, 445-448.
- Lazary S., Gerber H., Glatt P.A., Straub R.* (1995): Equine leucocyte antigens (ELA) in sarcoid affected horses. *Equine vet. J.* 17, 283-286.
- Lazary S., Marti E., Szalai G., Gaillard C., Gerber H.* (1994): Studies on the frequency and associations of ELA antigens in sarcoid and summer dermatitis. *Animal Genetics* 25, Suppl. 1, 75-80.
- Marti E., Lazary S., Antczak D.F., Gerber H.* (1993): Report of the first international workshop on equine sarcoid. *Equine vet. J.* 25, 397-407.
- Mayr A., Büttner M., Pawlas S., Erfle V., Mayr B., Brunner R., Osterkorn K.* (1986): Vergleichende Untersuchungen über die immunstimulierende (paramunisierende) Wirksamkeit von BCG, Levamisol, Corynebacterium parvum und Präparaten aus Pockenviren in verschiedenen «in vivo»- und «in vitro»-Testen. *J. Vet. Med. B* 33, 321-339.

Le traitement du sarcoïde équin à l'aide d'un stimulateur immunologique non spécifique – Remarques sur l'épidémiologie et la régression spontanée des sarcoïdes

Au cours de cet essai, 20 chevaux atteints de sarcoïdes et provenant d'une pratique du nord du Jura ont été utilisés. L'âge des chevaux était en moyenne 3,9 ans au moment de la première apparition du sarcoïde. En moyenne les animaux présentaient 4 tumeurs par individu. Dix animaux ont reçu selon un plan doublement aveugle un immunostimulant non spécifique (Baypamun^P) et 10 autres ont été traités avec un placebo où chez chaque cheval une tumeur seulement a été injectée. Chez 8 des 20 chevaux, les tumeurs ont disparu complètement ou d'une manière satisfaisante: cinq de ces chevaux ont été traités avec un placebo, 3 avec un immunostimulant. Quatre animaux (3 avec stimulant, 1 avec placebo) ont montré une amélioration mesurable mais de moindre importance et chez 8 chevaux (4:4) aucun changement ou aucune détérioration de l'état n'a été observé. Le phénomène du rétrécissement peut très probablement être attribué à une régression spontanée. Les chevaux dont les sarcoïdes ont été observés moins de 3 mois auparavant démontrent plus souvent une régression que les animaux touchés depuis plus longtemps ($p < 0.05$). L'haplotype des antigènes de leucocytes équins a démontré chez 12 des 20 chevaux une prédisposition pour le sarcoïde. Pourtant l'haplotype n'a joué aucun rôle dans le phénomène de la régression de la tumeur.

La terapia del sarcoide equino con uno stimolatore immunitario. Un contributo per l'epidemiologia e alla regressione spontanea del sarcoide

Per l'esperimento qui descritto sono stati utilizzati 20 cavalli affetti da sarcoide provenienti da uno studio privato nel Giura del nord. L'età dei cavalli era in media di 3.9 anni al punto della prima apparizione del sarcoide. Ogni cavallo era in media affetto da 4.4 tumori. Dieci animali furono trattati in un esperimento accecato doppiamente con uno stimolatore immunitario non specifico (Baypamun^P) e dieci furono trattati con un placebo, iniettando la sostanza però solo presso un solo tumore per animale. In 8 dei 20 animali sparirono completamente o per la maggior parte i tumori: cinque di questi erano stati trattati con placebo, 3 con lo stimolatore immunitario. Quattro animali (3 con stimolatore immunitario, 1 con placebo) mostravano un miglioramento apprezzabile ma modesto, mentre in 8 animali lo stato di salute rimaneva stazionario (4:4). Il fenomeno dell'involuzione tumorale può essere spiegata più probabilmente con una regressione spontanea del tumore. I cavalli nei quali i sarcoïdi erano stati osservati la prima volta meno di tre mesi prima, mostrano più frequentemente una regressione, che in animali ammalati da più lunga data. L'aplotipo degli antigeni della leucocitosi equina indicava in 12 su 20 cavalli una predisposizione per il sarcoide. L'aplotipo «ELA» però non gioca nessun ruolo nel fenomeno della regressione tumorale.

- Mayr A., Büttner M., Wolf G., Meyer H., Czerny C. (1989): Experimenteller Nachweis paraspezifischer Wirkungen von gereinigten und inaktivierten Pockenviren. *J. Vet. Med. B* 36, 81-99.
- Metcalf J.W. (1971): Improved technique in sarcoid removal. *Am. Ass. Equine Pract. Proc.* 17, 45-47.
- Mobammed H.O., Rebbun W.C., Antczak D.F. (1992): Factors associated with the risk of developing sarcoid tumors in horses. *Equine Vet. J.* 24, 165-168.
- Otten N. (1992): DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids: PCR detection and direct sequencing. *Diss. med. vet.*, Bern.
- Otten N., von Tscherner C., Lazary S., Antczak D.F., Gerber H. (1993): DNA of bovine papillomavirus type 1 and 2 in equine sarcoids: PCR detection and direct sequencing. *Arch. Virol.* 132, 121-131.
- Otten N., Marti E., Söderström C., Amtmann E., Burger D., Gerber H., Lazary S. (1994): A contribution to the therapy of equine sarcoids: Experimental treatment using a xanthate compound and recombinant human tumor necrosis factor. *J. vet. Med. A41*, 757-765.
- Ragland W.L., Keown G.H., Spencer G.R. (1970): Equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 2, 2-11.
- Reubel G., Büttner A. (1986): Enhancement of nonspecific antiviral defense mechanisms in mice by poxvirus-derived biological modifiers. First International Vet. Congress 1986 Toronto, Canada.
- Sauer G., Amtmann E., Melber K., Knapp A., Müller K., Hummel K., Scherm A. (1984): DNA and RNA virus species are inhibited by xanthates, a class of antiviral compounds with unique properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81, 3263-3267.
- Steiner A. (1988): Prüfung des Immuntherapeutikums Nomagen zur Behandlung des equinen Sarkoids im Vergleich zur kryochirurgischen Therapie. *Diss. med. vet.*, Zürich.
- Strafuss A.C., Smith J.E., Dennis S.M., Anthony H.D. (1973): Sarcoid in horses. *Vet. med./Small Anim. Clin.* 68, 1246-1247.
- Strube W., Thein P., Kretzdorn D., Grunmach J. (1989): Baypamun: Neue Möglichkeiten der Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Haustieren. *Vet. Med. Nachr.* 60, 3-15.
- Tallberg T., Kinnunen R.E., Palkama A., Saario E.M.K., Borgström G. (1994): Equine sarcoid successfully treated by bio-immunotherapy. *Dtsch.Zschr.Onkol.* 26, 2, 34-40.
- Teifke J.P., Weiss E. (1991): Nachweis boviner Papillomavirus-DNA in Sarkoiden des Pferdes mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 104, 187-192.
- Théon A.P., Pascoe J.R., Carlson G.P., Krag D.N. (1993): Intratumoral chemotherapy with cisplatin in oily emulsion in horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 202, 261-267.
- Torrontegui B.O., Reid S.W.J. (1994): Clinical and pathological epidemiology of the equine sarcoid in a referral population. *Equine vet. Educ.* 6 (2), 85-88.
- Vanselow B.A., Abetz I., Jackson A.R.B. (1988): BCG emulsion immunotherapy of equine sarcoid. *Equine Vet. J.* 20, 444-447.
- Vingerboets M. (1987): Traitement des sarcoides équine au laser à gaz carbonique. *Diss. med. vet.*, Bern.
- Vingerboets M., Diebl M., Gerber H., Stornetta D., Rausis C. (1988): Traitement de la sarcoïde équine au laser à gaz carbonique. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 130, 113-126.
- Wolf G. (1987): Kolonienstimulierende Aktivität in Mäuseseren nach Vorbehandlung mit Inducern aus Pockenviren und anderen Mikroorganismen. *Diss. med. vet.*, München.
- Wyman M., Rings M.D., Tarr M.J., Alden C.L. (1977): Immunotherapy in equine sarcoid, A Report of two cases. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 171, 449-451.

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. H. Gerber, Klinik für Nutztiere und Pferde der Universität Bern, Bremgartenstrasse 109a, CH 3012-Bern

Manuskripteingang: 25. April 1995