

Die weissbeerige Europäische Mistel wurde im frühen 20. Jahrhundert für die humane Krebstherapie entdeckt. Ihre verschiedenen Wirkungen können auch in der Behandlung des ES genutzt werden.

Behandlung des Equines Sarkoid mit dem Mistelpräparat Iscador®

Das Equine Sarkoid (ES) ist eine weit verbreitete Erkrankung, die in der Schweiz mehr als 10% der 3-jährigen Pferdepopulation betrifft. Auch in Österreich kommt dieser semimaligne Hauttumor häufig bei Pferd und Esel vor. Obwohl das ES keine lebensbedrohliche Krankheit darstellt, wird es je nach Lokalisation vom Besitzer oft als unästhetisch empfunden.

TEXT: Dr.med.vet. Ophélie Christen-Clottu & Peter Klocke, Forschungsinstitut für biologischen Landbau (FiBL), Frick, Schweiz

Sarkoide treten beim Pferd in verschiedenen Formen (siehe Abb.1a-e) und oft multipel auf. Die hohe Prävalenz in Verbindung mit einer in vielen Fällen kritischen oder gar nicht möglichen chirurgischen Entfernung (Lokalisation am Kopf, insbesondere peri-okuläre Sarkoide, multiple ES) hat Tierärzte dazu bewogen, systemische Behandlungen, z.B. mit fermentierten Extrakt aus der weissbeerigen Europäischen Mistel, *Viscum album L.*, in der Praxis zu prüfen.

Ursächlich am Auftreten des ES beteiligt ist das bovine Papillomavirus (BPV) vom Typ 1 und 2. Allerdings kommt DNA dieses Virus auch auf der gesunden Haut von mehr als der Hälfte der Pferde vor, so dass neben einer genetischen Prädisposition auch andere Faktoren, wie ein eingeschränkter Immunstatus des Pferdes, vorausgegangene Hautläsionen, auch Insektenstiche, kürzere Weidezeiten, Nachbarschaft zu BPV-infizierten Rindern

oder die Fütterung das Bild einer multifaktoriellen Genese der Sarkoide ergänzen (Bogeaert et al., 2008, Chambers et al., 2003).

BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Obwohl spontane Regressionen bei jungen, bezüglich der Anzahl der Tumore wenig betroffenen und noch unbehandelten Pferden manchmal beobachtet wurden, erweist sich die Behandlung von Sarkoiden als eine Herausforderung in der tierärztlichen Praxis. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Therapiemethoden mit ihren jeweiligen Indikationen. Ihre Auswahl muss abhängig von der Beschaffenheit der ES bzgl. Anzahl, Typ, Grösse und Lokalisation getroffen werden. Die praktische Durchführbarkeit und die zu erwartende Erfolgsrate der Behandlungsmethode müssen dabei abgewägt werden. Schliesslich müssen auch potentielle Nebenwirkungen, sowie die Therapiekosten in die

Entscheidung einbezogen werden. Eine Aufstellung möglicher Therapien ist Tabelle 1 zu entnehmen. Da übliche lokale Therapiestrategien nur einzelne Tumore ansprechen und damit je nach Anzahl ES wesentlich aufwändiger sind, richten sich neue Behandlungsstrategien immer mehr auf das gesamte Pferd im Sinne einer systemischen Immunotherapie.

DIE MISTELTHERAPIE

Die weissbeerige Europäische Mistel (*Viscum album L.*) wurden in Form wässriger Extrakte (*Viscum album* Extrakt; VAE) im frühen 20. Jahrhundert von Steiner und Wegmann in die Krebstherapie eingeführt. In der Humanonkologie sind verschiedene Wirkungen des Mistelextraktes bekannt, die auch in der Therapie des ES genutzt werden können.

Die antitumorale, Apoptose-fördernde und zytotoxische Wirkung, wird im Wesentlichen den enthaltenen Mistlektinen und Visco-



Abb. 1a : okkultes Sarkoid

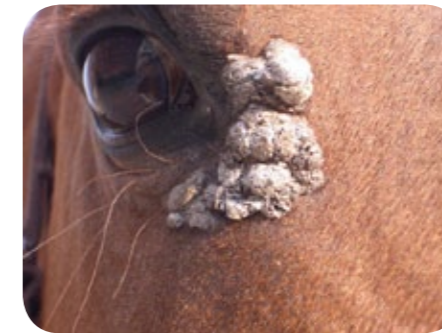


Abb. 1b : verruköses Sarkoid

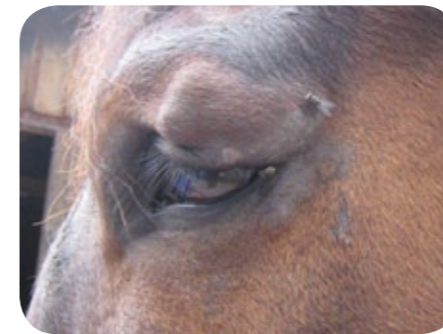


Abb. 1c : noduläres Sarkoid

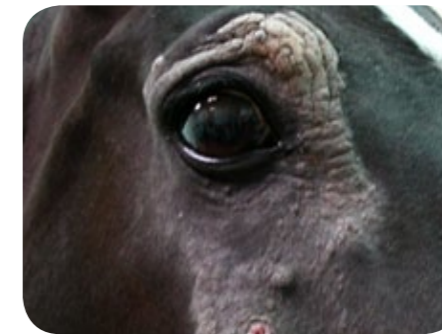


Abb. 1d : gemischtes Sarkoid



Abb. 1e : fibroblastisches Sarkoid

toxinen zugesprochen (Kienle und Kiene, 2003). VAE hemmen zudem die Angiogenese und zeigen antiinflammatorische Wirkungen, zwei Mechanismen, die beim Tumorwachstum und der Metastasierung eine wichtige Rolle spielen (Hedge et al., 2011). Vor allem ihre immunstimulierende Aktivität kann einen entscheidenden Effekt in der Sarkoid-Therapie darstellen (Heinzerling et al., 2006). Verschiedene Hersteller bieten Mistelextrakte für die Krebstherapie an. Unsere Erfahrungen wurden bislang ausschliesslich mit dem Präparat Iscador® der Firma Weleda gemacht. Für Tumoren der Haut wird vom Hersteller die Applikation von Kiefernmitel-extrakten („pini“) empfohlen, welche als Iscador® P (*Viscum album ssp. austriacus*) in der Humanmedizin Verwendung finden.

WIRKSAMKEITSNACHWEIS

Im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Doppelblind-Studie wurde die Wirksamkeit von VAE (Iscador® P) als Primärtherapie beim ES ein und in einer Folgeuntersuchung fünf Jahre nach Behandlungsbeginn dargestellt (Christen-Clottu et al., 2010). Insgesamt wurden in den Jahren 2004 bis 2005 in der West-Schweiz 53 Pferde mit ES für die Studie rekrutiert. Alle Pferde wurden 15 Wochen behandelt und erhielten 3 subkutane Injektionen pro Woche im Brustbe-

reich. Die VAE-Gruppe erhielt 1 ml löslichen fermentierten Extrakt aus *Viscum album ssp. austriacus* (Iscador® P) mit steigender Dosierung von 0.1 mg/ml bis 20 mg/ml (siehe Protokoll). Pferde der Placebogruppe erhielten Injektionen von 1 ml physiologischer NaCl-Lösung (0.9%). Klinische geheilt galten Pferde, die eine klinisch vollständige Regression aller ES ohne Rezidiv zeigten, gebessert solche mit partieller Regression von >50% der Anzahl ES und des Volumens.

Ein Jahr nach Behandlungsende zeigten 41% der Pferde der VAE-Gruppe vollständige oder partielle Regression. In der Placebogruppe war dies bei 14% der Pferde der Fall, alle mit vollständiger und somit spontaner Regression (signifikant mit $p < 0.05$). Fünf Jahre nach Therapiebeginn wurden 63% der ausschliesslich mit Iscador® P behandelten Pferde als geheilt beurteilt. In der Placebo-Gruppe wurden 27% ausschliesslich mit Placebo behandelte Pferde 5 Jahre nach Therapieende als geheilt

Tabelle 1: am häufigsten im Praxis verwendete Behandlungsmethoden

BEHANDLUNGSMETHODE*	HR*	VORTEILE*	NACHTEILE*
Konventionelle Chirurgie	50-64%	Einfach durchführbar	Hohe Rezidivrate, Kombination mit anderen Therapien wird empfohlen
Laserchirurgie	60-80%	Hohe Erfolgsrate	Nur in Spezialklinik anwendbar, Erfolg geringer bei multiplen ES; relativ hohe Rezidivrate
Chemotherapeutische Injektionstherapie oder Implantate (Cisplatin, 5-Fluorouracil, Mitomycin)	60-80%	Geringe Rezidivrate	Nur in Spezialklinik anwendbar, zum Teil nicht mehr zugelassen
Lokale Salben mit unterschiedlichen Wirkungsweisen (XXterra, Imiquimod, Acyclovir)	60-80%	Einfache Anwendbarkeit	Lokale Nebenwirkungen, bessere Erfolgsrate bei kleinen ES
Immunotherapie** (Impfung mit chimären virus-ähnliche Partikel von BPV, Interleukine)	50-70%	Systemische Wirkung, nicht nur auf einzelne ES	Lange Abheilungszeit, Erfolgsrate weniger hoch aber potentiell geringere Rezidivrate
Misteltherapie	41-63%	Systemische Wirkung, nicht nur auf einzelne ES, Keine schweren Nebenwirkungen, Geringe Rezidivrate	Lange Therapiedauer mit vielen Injektionen, Lange Abheilungszeit

HR - Heilungsrate, * Literatur bei den Verfassern, ** BCG-Impfung nicht mehr zugelassen

Die Heilungschancen mit 3-9 ES pro Tier besonders hoch. Pferde mit mehr als 9 ES wurden mit Placebo nicht geheilt, während die Heilungsrate mit VAE bei 45% lag

beurteilt (p<0.05). Die Wirksamkeit der VAE war tendenziell besser bei Pferden mittleren Alters von 6-9 Jahren mit einer 5-Jahres-Heilungsrate von 78% nach VAE und 14% nach Placebo. Ebenso war die Heilungschance bei Pferden mit multiplen ES von 3-9 ES pro Pferd mit 82% nach VAE und 20% Placebo besonders hoch. Pferde mit mehr als 9 ES wurden

nur mit Placebo überhaupt nicht geheilt. Mit VAE erreichten wir bei diesen Patienten eine Heilungsrate von 45%.

Die Ergebnisse dieser Studie sind sehr hoffnungsvoll, was die Wirksamkeit der Iscador® P in der Primärtherapie der ES anbetrifft. Auch war die Verträglichkeit der Injektionen beim Pferd sehr gut. Es wurden nur leichte Ödeme nach Dosierung von 10mg/ml und 20mg/ml am Injektionsort bei etwa 16% der Pferde beobachtet, die nach 3 Tagen spontan verschwanden. Beindruckend war auch die Tatsache, dass keines der nach einem Jahr geheilten Pferde der VAE-Gruppe ein Rezidiv in den folgenden 4 Jahren gezeigt hat, wie dies bei vielen Routinetherapien mit Raten von teilweise >50% der Fall ist (Carstanjen et al., 1997).

VAE IN DER PRAXIS

Seit 2006 wurden über 100 Pferde und Esel in der Praxis wegen ES mit Iscador® behandelt, von denen 78 ausgewertet werden konnten. Die bei diesen Patienten gewonnenen Ergebnisse bestätigen die der Studie mit 37 geheilten Pferden (47%). Die klinischen Fälle, die hier vorgestellt werden (Abb.2a-d und 3a-d), zeigen, dass Geduld eine wichtige Voraussetzung bei der Entscheidung zu einer Misteltherapie ist. Tatsächlich waren nur 6% der Sarkoide unmittelbar nach der dreimonatigen Iscador-Therapie geheilt, aber 66% zeigten vollständige oder partielle Regression nach einem Jahr. In den meisten Fällen ist eine deutliche Verbesserung erst nach 6 bis 9 Monaten nach Ende der Behandlung zu beobachten, ein Umstand der die Geduld von Besitzer und Tierarzt manchmal auf eine harte Probe stellt. Bei nur partieller Regression nach einem Jahr führte die Wiederholung der Misteltherapie oft zu Heilungen.

Esel erweisen sich als besonders reaktiv gegenüber der Misteltherapie und können stärkere Lokalreaktionen am Injektionsort als der Pferde entwickeln. So beobachtet man bei Eseln die höchsten Heilungsraten (82% nach 1 Jahr). In Abbildung 3a-d ist ein Behandlungsbeispiel aufgeführt.

VORBEUGENDE ODER BEGLEITENDE THERAPIE

In der Praxis wird die Misteltherapie auch adjuvant als begleitende Therapie zu Basistherapie (z.B. OP oder chemotherapeutische Salben) angewendet. Wenn bei multiplen Sarkoiden eine vollständige Entfernung aller Sar-

FOTOS © zVg

FALLBEISPIEL STUTE, BRAUN, FREIBERGER, 2003 VERRUKÖSES PERIOKULÄRES SARKOID



Abb.2a : Status vor Behandlungsbeginn



Abb.2b : 2 Monate nach Behandlungsbeginn

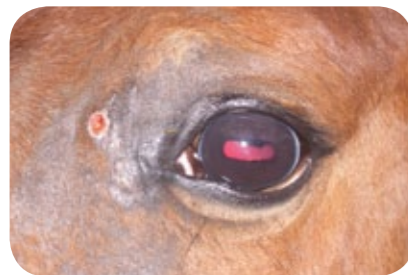


Abb.2c : 6 Monate nach Behandlungsbeginn

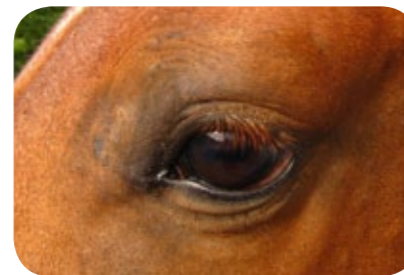


Abb.2e : 12 Monate nach Behandlungsbeginn

FALLBEISPIEL ESEL, WALLACH, 2004, DREI FIBROBLASTISCHE SARKOIDE AM PRÄPUTIUM



Abb.3a : Status vor Behandlungsbeginn



Abb.3b : 2 Monate nach Behandlungsbeginn



Abb.3c : 5 Monate nach Behandlungsbeginn



Abb.3d : 9 Monate nach Behandlungsbeginn

Behandlungsschema

		MONTAG	MITTWOCH	FREITAG
Iscador® P Serie 1	Woche 1	0.1 mg/ml	0.1 mg/ml	0.1 mg/ml
	Woche 2	0.1 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml
	Woche 3	1 mg/ml	1 mg/ml	10 mg/ml
	Woche 4	10 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml
	Woche 5	10 mg/ml	10 mg/ml	-
Iscador® P Serie 2	Woche 6	1 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml
	Woche 7	1 mg/ml	10 mg/ml	10 mg/ml
	Woche 8	10 mg/ml	10 mg/ml	20 mg/ml
	Woche 9	20 mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml
	Woche 10	20 mg/ml	20 mg/ml	-
Iscador® P 20mg	Woche 11	20 mg/ml	20 mg/ml	20 mg/ml

	Woche 15	20 mg/m	20 mg/ml	20 mg/ml

koide nicht realistisch ist, kann man einzelne ES resezieren und eine Misteltherapie mit guten Erfolgsaussichten für die Rückbildung der gesamten ES-Population anschliessen. Auch wirken Mistelextrakte auf noduläre und fibroblastische Sarkoide häufig demarkierend, so dass sie auch OP-vorbereitend verwendet werden können. Die Zahl der Rezidive nach Operation konnte durch eine OP-vorbereitende oder postoperative (selektive bzw. vollständige Resektion der ES) VAE-Behandlung auf 30% gesenkt werden. In der Praxis sind ohne

Misteltherapie hingegen postoperative Rezidivraten von bis zu 70% bekannt.

SCHLUSSFOLGERUNG

In der systemischen Wirkung, der extrem niedrigen Rezidivrate sowie den geringen Nebenwirkungen liegt ein wesentlicher Vorteil der VAE-Therapie im Vergleich zu üblichen Therapieverfahren. Mit ihren insgesamt zufriedenstellenden Heilungsraten stellt sie daher eine ausgezeichnete Therapiealternative mit hoher Akzeptanz in der Praxis dar.

LITERATUR

- [1] Bogaert L. et al. (2008): High prevalence of bovine papillomaviral DNA in the normal skin of equine sarcoid-affected and healthy horses, Vet Microbiol. 25; 129(1-2):58-68
- [2] Carstanjen B. et al. (1997). Carbon dioxide laser as a surgical instrument for sarcoid therapy—a retrospective study on 60 cases, Can Vet J, 38: 773-6.
- [3] Chambers G. et al. (2003): Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid, J Gen Virol, 84: 1055-62.
- [4] Christen-Clottu O. et al. (2010): Treatment of clinically diagnosed equine sarcoid with a mistletoe extract (Viscum album austriacus), J Vet Intern Med, 24: 1483-9.
- [5] Hegde P. et al. (2011): Viscum album exerts anti-inflammatory effect by selectively inhibiting cytokine-induced expression of cyclooxygenase-2, PLoS One, 6: e26312
- [6] Heinzerling L. et al. (2006): Immunologic effector mechanisms of a standardized mistletoe extract on the function of human monocytes and lymphocytes in vitro, ex vivo, and in vivo, J Clin Immunol, 26: 347-59.
- [7] Kienle G. und Kiene H. (2003): Die Mistel in der Onkologie: Fakten und konzeptionelle Grundlagen. Stuttgart.



Unterstützung aus der Natur!

ORTHOVET
DAS ORIGINAL!

Fit für die Zukunft

**Höchste Qualität aus Österreich!
Anspruchsvolle starke Rezepturen!
Resorption und Bioverfügbarkeit von natürlichen Rohstoffen!**

...der Herbst kann kommen! - mit Präparaten von Orthovet

COXAN Horse

gesamter Bewegungsapparat -
Arthrose - akut & chronisch

IMUN Horse „resp“

Atmung - Husteln - Dämpfigkeit - Bronchien

Telefon
+43(0) 3382 51 920

Fax
+43(0)3382 51 805

Email
office@orthovet.info

und mehr...

**orthomolekulare Diät- und Ergänzungspräparate
mit natürlichen Inhaltsstoffen für Pferde!**

Fa. N.Ludwig GmbH
A-8280 Fürstenfeld
Jahnstr. 30 A

www.orthovet.info