

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner¹, A. E. Fürst¹, M. A. Jackson¹

¹Department für Pferde, Klinik für Pferdechirurgie, Vetsuisse-Fakultät, Universität Zürich, Schweiz

<https://doi.org/10.17236/sat00440>

Eingereicht: 22.04.2024
Angenommen: 28.09.2024

Zusammenfassung

Das dermale Melanom ist eine häufige neoplastische Erkrankung bei Pferden, welche insbesondere bei Schimmeln auftritt. Es gibt verschiedene lokale und systemische Therapieansätze zur Behandlung dieses Hauttumors. Eine neuere Art der systemischen Melanom-Therapie ist die Impfung mit humaner Tyrosinase, die ONCEPT®-Vakzine. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit dieser ONCEPT®-Vakzine retrospektiv an acht behandelten Pferden untersucht.

Bei der Hälfte der Pferde (4) zeigte sich eine positive Veränderung des Wachstums im Sinne von Verlangsamung, Stagnation des Tumorwachstums und, bei einem von diesen Pferden, sogar eine Verkleinerung der Melanome. Bei den restlichen vier Pferden konnte bei drei Pferden keine Veränderung und bei einem Pferd eine Beschleunigung im Wachstum festgestellt werden. Die Hälfte der behandelten Tiere (4) zeigten zudem unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Vakzine, drei davon geringgradige und eines mittel- bis hochgradige.

Schlüsselwörter: Humane Tyrosinase, Melanom, ONCEPT®, Pferd, Impfung

Retrospective study of the effectiveness of human tyrosinase vaccination in eight horses

Dermal melanoma is a common neoplastic disease in horses, which occurs particularly in gray horses. There are various local and systemic therapeutic approaches to treat this skin tumor. Vaccination with human tyrosinase, ONCEPT® vaccine, is a newer type of systemic melanoma therapy. In this study, the effectiveness of this ONCEPT® vaccine was retrospectively examined in eight treated horses.

In half of the horses (4) a positive change in tumor growth in the sense of retardation, stagnation and, in one of these horses, even reduction in the size of the melanomas was observed. Of the remaining four horses, no change was found in three horses and an acceleration in growth was found in one horse. Half of the treated animals (4) showed side effects associated with the vaccine, three had mild and one moderate to severe side effects.

Keywords: Human tyrosinase, melanoma, ONCEPT®, horse, vaccination

Einleitung

Das Melanom ist eine Neoplasie, welche von den Melanozyten ausgeht. Dies sind Melanin produzierende Zellen, die sich aus dem Neuroektoderm entwickeln und grösstenteils im Stratum basale der Epidermis vorkommen.⁷ Das Melanom wird deshalb den Hauttumoren zugeordnet und ist einer der häufigsten Tumore beim Pferd.¹⁹ Vor allem bei Schimmeln kommt dieser Tumor besonders oft vor. In einer Studie über Schimmel, die alle Altersgruppen einschliesst, lag die Prävalenz von Melanomen zwischen 16 % bei Quarter Horses, 31 % bei Camargue-Pferden und 50 % bei Lipizzanern.²² Diese hohe Prävalenz bei den Lipizzanern erklärt sich damit, dass unter anderem das Gen STX17, welches für den Phänotyp der grauen Pferde verantwortlich ist, im Gewebe des Melanoms als Duplikation vorhanden ist und so zur Neoplasie führt.²¹

Die typischen klinischen Befunde bei Melanomen sind multifokale, schwarze Knoten unter der Haut, insbesondere perianal, an der Unterseite der Schweiffrübe und im Genitalbereich.^{5,20} Die am häufigsten vorkommenden dermalen Melanome können sowohl benigne als auch maligne sein. In den meisten Fällen handelt es sich um langsam wachsende Tumore, welche aber mit zunehmender Grösse körperliche Funktionen, wie den Kotabsatz, beeinträchtigen können.^{11,17}

Es bestehen mehrere unterschiedliche Therapieansätze zur Behandlung der Melanome. Diese können in lokale und systemische Ansätze eingeteilt werden. Welche Therapie genau gewählt wird, hängt von der Lokalisation, Grösse und vor allem vom Staging des Tumors ab.¹⁰ Eine bewährte lokale Therapie ist die chirurgische Entfernung des Melanoms, was sehr häufig kurativ ist. Bei grossen, flächendeckenden Tumoren ist dies jedoch oft nicht mehr möglich oder mit einer aufwendigen Operation verbunden.^{1,18} Andere Therapiemöglichkeiten sind das lokale Injizieren von Chemotherapeutika wie Cisplatin oder die systemische Verabreichung von Immunmodulatoren wie Cimetidin. Jedoch gibt es bei diesen Medikamenten teilweise unerwünschte Wirkungen sowie widersprüchliche Studien zur Effektivität.^{2,6,8,23}

Eine bei Equiden noch wenig etablierte Therapiemöglichkeit ist die umgangssprachlich genannte Impfung gegen Melanome, bei der es sich um humane Tyrosinase handelt.²⁵ Die Tyrosinase ist essenziell für die Melaninproduktion und wird in den Melanomen überexprimiert, jedoch nicht in normal pigmentiertem Gewebe. Das macht dieses Enzym zu einer guten Ansatzstelle für eine Immuntherapie.^{16,25} Die neue Vakzine ONCEPT® von Merial (Boehringer Ingelheim Animal Health USA Inc., Duluth, USA) wurde als Therapie für Hunde mit oralen malignen Melanomen hergestellt.¹² Dieser Impfstoff besteht aus von Bakterien produzierten Plasmiden, welche für humane Tyrosinase kodieren.

Die humane Tyrosinase ist einerseits ausreichend unterschiedlich zur caninen Tyrosinase, und damit auch zur equinen, um vom Körper als fremd erkannt zu werden, andererseits aber auch genügend ähnlich (92 %), um Immunreaktionen gegen die canine, beziehungsweise equine Tyrosinase auszulösen.¹⁵ Das Immunsystem produziert im Endeffekt Antikörper gegen die körpereigene Tyrosinase und somit gegen die Melanome, womit es zu einer Reduktion der Grösse der Neoplasie kommen kann, eventuell sogar zur völligen Abheilung.

ONCEPT® wird viermalig im Abstand von zwei Wochen intrakutan gespritzt (Grundimmunisierung). Anschliessend erfolgt halbjährlich ein Booster.¹² Die Wirksamkeit bei Hunden wurde in mehreren Studien getestet. Obschon diese Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen bezüglich der Wirksamkeit kamen, scheint das Medikament vielversprechend.^{3,13,14,25}

Die Immunantwort und Sicherheit des Medikaments wurden bereits an gesunden Pferden getestet. Dabei wiesen alle Pferde eine statistisch signifikante positive humorale Immunreaktionen auf die Vakzine auf.⁹ Das Medikament ist bis jetzt erst für Hunde zugelassen und muss deshalb auf das Pferd umgewidmet werden.¹⁰ Bis zum jetzigen Zeitpunkt laufen verschiedene grössere Studien zur Wirkung von ONCEPT® bei Pferden, veröffentlichte Ergebnisse und Erkenntnisse gibt es jedoch noch keine.

Das Ziel der folgenden Arbeit ist es deshalb, einen ersten Einblick über die Wirkung von ONCEPT® bei Pferden zu erhalten und die Erfolgchance bei einer kleinen Gruppe einschätzen zu können.

Material und Methoden

Diese Studie zur Wirksamkeit der ONCEPT®-Vakzine bei Pferden wurde retrospektiv anhand einer Besitzerumfrage durchgeführt. Dabei wurden alle Besitzer von Pferden, welche am Tierspital Zürich mit ONCEPT® behandelt wurden, kontaktiert und zu einer telefonischen Umfrage eingeladen. Die Umfrage beinhaltete Fragen zum Pferd, wie Rasse, Alter und Fellfarbe. Weiter Fragen zu den Melanomen des Pferdes, wie Lokalisation und Grösse vor der Therapie sowie allfällige Veränderungen, wie starkes Wachstum oder Ulzerationen. Schlussendlich noch Fragen zur ONCEPT®-Therapie, wie die Anzahl verabreichter Injektionen, beobachtete Veränderungen der Melanome und deren Wachstum und allfällige unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Verabreichung der ONCEPT®-Vakzine. Zuletzt wurde nach der Zufriedenheit des Besitzers mit dem Medikament gefragt.

Bei der Mehrheit der Fragen handelte es sich um offene Fragen. Zwei Fragen beinhalteten eine Bewertungsskala von

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst,
M. A. Jackson

eins bis fünf und eine Frage bewertete die Grössenentwicklung der Melanome in Prozent. Der Fragebogen ist online ersichtlich (Anhang 1, <https://sat.gstsvs.ch/de/sat.html>)

Berücksichtigt für die Ergebnisse der Studie wurden alle Pferde, bei denen mindestens die Grundimmunisierung mit vier Impfungen im Abstand von zwei Wochen durchgeführt wurde. Für die Analyse der Wirksamkeit von ONCEPT® wurden daraufhin die Daten der verschiedenen Pferde, bestehend aus der Besitzerumfrage sowie ergänzend aus den Dokumentationen der Ärzte am Tierspital Zürich, verglichen.

Schlussendlich wurde ermittelt, bei wie vielen der Pferde die Therapie mit ONCEPT® eine Wirkung gezeigt hat und wie sich diese äusserte. Zudem wie häufig und wie stark unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Vakzine auftraten.

Resultate

Am Tierspital Zürich wurden bis zum Zeitpunkt des Schreibens dieser Arbeit zehn Pferde mit der ONCEPT®-Vakzine behandelt (2016 bis September 2023). Davon nahmen acht an dieser Umfrage teil.

Bei allen acht Pferden handelt es sich um Schimmel-Pferde, jedoch unterschiedlicher Rassen, wie Araber (1), Andalusier

(2), Berber (1), Araber-Berber (1) und verschiedene Warmblüter (3). Das Alter der Pferde zu Beginn der Therapie reichte von 11 bis 22 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 16,6 Jahren. Die Melanome befanden sich bei der Mehrheit (6/8) im Perianalbereich und an der Schweiffrübe. Andere Lokalisationen waren am Augenlid (1) oder am Hals im Bereich der Drosselrinne (1).

Bei allen Pferden zeigte sich vor der Behandlung mit ONCEPT® ein kontinuierliches oder intervallartiges Wachstum der Melanome. Fünf Pferde zeigten zudem ulzerierende und sezernierende Melanome. Bei fünf von acht Melanompatienten wurde vor der Impfung mit ONCEPT® eine chirurgische Therapie, wie das Entfernen einzelner Melanome oder das Spalten abszedierender Melanome, durchgeführt. Bei den anderen drei Pferden war die chirurgische Behandlung keine Option, auf Grund der Grösse der Melanome oder einer schwierigen Lokalisation. Ein Pferd wurde parallel zur ONCEPT®-Therapie zusätzlich noch mit ISCADOR®-Injektionen jeden zweiten Tag behandelt. Alle anderen Tiere wurden ausschliesslich mit der humanen Tyrosinase therapiert. Das Intervall zwischen der letzten Injektion und der Umfrage reichte von wenigen Wochen bis zu vier Jahren.

Bei Pferd Nr. 1 zeigten sich die Melanome ruhig und ohne Wachstum während der Behandlung. Nach sechs Impfungen wurde die Behandlung gestoppt und darauffolgend konnte das Wachstum neuer Melanome beobachtet werden.



Abbildung 1: Pferd Nr. 3 mit perianaler dermaler Melanomatose vor (links) und nach vier Injektionen mit ONCEPT®, sowie ISCADOR®-Therapie (rechts). Sichtbar ist eine Verkleinerung sowie Abheilung einiger Melanome.

Pferd Nr. 2 zeigte ebenfalls eine Wachstumsstagnation unter der Therapie. Bei Pferd Nr. 3 konnte eine deutliche Verkleinerung der Melanome unter der Therapie beobachtet werden (Abbildung 1). Nach der Grundimmunisierung sind mehrere der kleineren Melanome komplett verschwunden und hinterliessen eine weisse Narbe. Die grösseren Melanome wurden deutlich kleiner. Die Grösse der Massen nach der Therapie war im Durchschnitt auf 30 % der Ursprungsgrösse gesunken. Bei diesem Pferd wurde zusätzlich zu ONCEPT® noch mit ISCADOR® behandelt.

Ausserdem wurden die ONCEPT®-Injektionen anstatt wie üblich in Hals- oder Brustmuskulatur in die Oberschenkelmuskulatur gespritzt. Leider musste dieses Pferd nach vier Injektionen auf Grund einer akuten gastrointestinalen Erkrankung euthanasiert werden.

Pferd Nr. 4 zeigte unter ONCEPT® ein sichtbar verlangsamtes Wachstum der Tumore (Abbildung 2).

Die Besitzer der Pferde Nr. 5 bis 7 gaben an, keinen Unterschied des Wachstums der Melanome vor und nach der Therapie mit der humanen Tyrosinase zu erkennen. Die Melanome schienen im gleichen Tempo weiter zu wachsen wie vor Therapiebeginn (Abbildung 3).

Bei Pferd Nr. 8 kam es während den vier Vakzine innerhalb von wenigen Wochen zu einer Verdopplung in der Grösse einiger Melanome. Dieses Pferd sowie Pferd Nr. 7 mussten auf Grund schlechter Prognose oder bereits entstandener Komplikationen durch die Melanome euthanasiert werden.

Insgesamt konnte unter der Therapie mit ONCEPT® bei fünf von acht Pferden ein Unterschied im Wachstum der Melanome festgestellt werden. Bei vier davon konnte entweder eine Verkleinerung der Melanome, Stillstehen oder Verlangsamung des Wachstums beobachtet werden. Ein Pferd zeigte ein gesteigertes Wachstum der Tumore. Die von den Besitzern geschätzte Grössenentwicklung im Vergleich zur Grösse vor der Therapie reichte von 30 % bis 200 %. Eine langzeitige Verkleinerung der Tumore konnte bei keinem Pferd festgestellt werden, da Pferd Nr. 3 kurz nach der Grundimmunisierung euthanasiert werden musste.

Unter der Behandlung mit ONCEPT® zeigten vier Pferde unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit der Vakzine. Bei drei konnte eine leichte Schwellung in der Einstichregion festgestellt werden, welche aber nach wenigen Tagen verschwand. Ein Pferd (Nr. 5) zeigte akut nach jeder Injektion Durchfall und Unwohlsein während mehreren Tagen. Die Besitzer schätzten diese unerwünschten Wirkungen als

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson



Abbildung 2: Pferd Nr. 4 mit perianaler dermaler Melanomatose vor (links) und nach sechs Injektionen mit ONCEPT® (rechts) mit einem verlangsamten Wachstum der Melanome.

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson

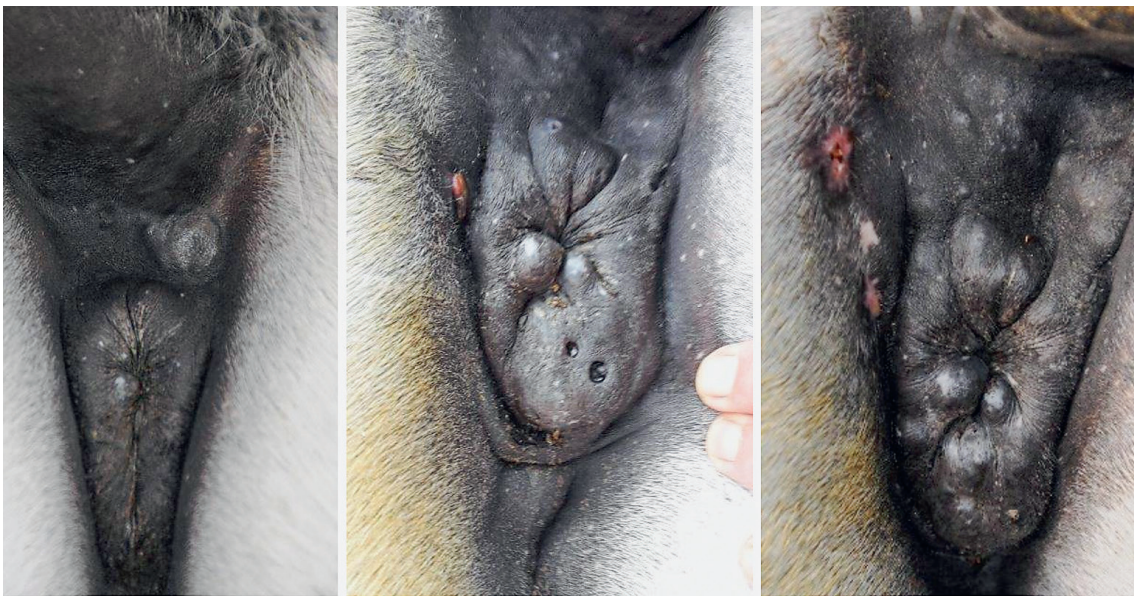


Abbildung 3: Pferd Nr. 7 zwei Jahre vor der Therapie (links), direkt vor (Mitte) und nach sechs Injektionen mit ONCEPT® (rechts), mit keinem Unterschied in der Wachstumsgeschwindigkeit der Melanome.

mässig bis stark ein, wobei sie sich nach jeder Impfung unterschiedlich ausgeprägt zeigten. Dies führte bei diesem Pferd zum Abbruch der Therapie nach sechs Injektionen mit ONCEPT®. Bei den anderen behandelten Pferden konnten keine unerwünschten Wirkungen festgestellt werden.

Die Zufriedenheit der Besitzer eingeschätzt von eins (sehr unzufrieden) bis fünf (sehr zufrieden) wurde mit einem Durchschnitt von drei beantwortet. Vier Besitzer schätzten

sich als zufrieden bis sehr zufrieden mit der Behandlung ein, drei als unzufrieden bis sehr unzufrieden und einer als neutral. Als Gründe für die angegebene Unzufriedenheit wurden vor allem die hohen Kosten des Medikaments verbunden mit dem Fehlen des Therapieerfolgs genannt. Bei einem Pferd wurden die starken unerwünschten Wirkungen angegeben. Des weiteren wurde auch der Aufwand und Stress genannt, das Pferd für die Impfung häufiger an das Tierspital zu fahren.

Tabelle 1: Daten der ONCEPT®-Patienten

Pferd Nr.	Rasse	Alter zu Beginn der Therapie in Jahren	Lokalisation	Anzahl Injektionen	Zeitraum zwischen letzter Injektion und Beurteilung	Wirkung	Grössenentwicklung	unerwünschte Wirkungen	Zufriedenheit
1	Vollblutaraber	22	Schweifrübe	6	3 Jahre	Wachstumsstopp	100 %	Schwellung am Hals	4
2	Andalusier	20	Perianal, Schweif, Flanke	5	6 Monate	Wachstumsstopp	100 %	–	4
3* †	Andalusier	19	Perianal, Schweifrübe	4	1–2 Wochen	Verkleinerung	30 %	Schwellung am Hinterbein	5
4	Irisches Sportpferd	21	Perianal	6	6 Monate	Verlangsamtes Wachstum	102 %	–	4
5	Schweizer Warmblut	15	Hals	6	6 Monate	Keine	120 %	Durchfall	1
6	Hannoveraner	13	Augenlid	5	4 Jahre	Keine	110 %	Schwellung am Hals	3
7 †	Araber-Berber	12	Perianal, Rektal	6	1 Jahr	Keine	150 %	–	2
8 †	Berber	11	Perianal, Rektal	4	4 Wochen	Vergrösserung	200 %	–	1

* Dieses Pferd wurde zeitgleich mit ONCEPT®, sowie mit ISCADOR® behandelt

† Diese Pferde mussten bis zum Ende dieser Arbeit euthanasiert werden

In der Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der wichtigsten Daten und Ergebnisse der an dieser Studie teilnehmenden Pferde zu sehen.

Diskussion

Das Ziel dieser Studie war es, die Wirksamkeit der ONCEPT®-Vakzine retrospektiv bei Pferden mit Melanomen zu evaluieren und einen ersten Anhaltspunkt für die Erfolgschancen dieser Behandlung zu erlangen.

In dieser Arbeit konnte bei vier aus acht Pferden eine positive Wirkung des Medikaments festgestellt werden unter der Therapie mit der humanen Tyrosinase. Bei einem wurde eine deutliche Verkleinerung der Neoplasien festgestellt (wobei dieses Pferd zeitgleich auch mit ISCADOR® behandelt wurde). Die anderen vier Pferde zeigten entweder keine Veränderung im Wachstum (3/8) oder ein beschleunigtes Wachstum der Melanome (1/8). Zudem entwickelte die Hälfte (4/8) der Patienten unerwünschte Wirkungen infolge der Melanom-Vakzine. Bei drei dieser vier Pferde fielen diese geringgradig aus und nur bei einem erwiesen sie sich als stark.

Basierend auf diesen Zahlen kann die Aussage gemacht werden, dass in der vorliegenden Studie die Hälfte aller behandelten Pferde mit einer positiven Entwicklung des Tumorstadiums reagierten, jedoch nur bei einem aus acht die Melanome effektiv kleiner wurden. Allerdings musste dieses Pferd kurz nach der Therapie euthanasiert werden, weshalb eine langzeitige Bewertung des Therapieergebnisses nicht möglich ist. Ausserdem zeigten sich bei jedem zweiten Pferd unerwünschte Wirkungen nach der Impfung. Ein Vergleich mit anderen Studienresultaten über ONCEPT® beim Pferd kann aufgrund der bis jetzt fehlenden Ergebnisse noch nicht stattfinden.

Zum Einsatz von ONCEPT® beim oralen malignen Melanom bei Hunden gibt es verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen. In einer Studie mit 69 Hunden, davon 13 mit makroskopisch sichtbaren Tumoren, konnte bei drei dieser 13 eine komplette Abheilung, bei drei Tieren eine stabile Grösse, bei einem eine partielle Abheilung und bei den restlichen ein progressives Wachstum des Tumors erreicht werden.²⁵ Diese verschiedenen Reaktionsmuster zeigen sich ähnlich zu denen in der vorliegenden Studie.

Andere Studien bei Hunden konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede der medianen Überlebenszeit (MST), dem progressionsfreien Überleben (PFS) und dem krankheitsfreien Intervall (DFI) zwischen den mit ONCEPT® behandelten Tieren und der Vergleichsgruppe zeigen.^{4,13} Ein entsprechender Vergleich zum Einsatz der humanen Tyrosinase beim Pferd zu ziehen ist schwierig, da im Gegensatz

zu dem dermalen Tumor beim Pferd das orale Melanom beim Hund eine sehr maligne Neoplasie ist. Die Studienresultate werden damit meist in der medianen Überlebenszeit (MST) angegeben. Pferde mit Melanomen leben in den meisten Fällen noch Jahre weiter und sterben nicht zwingend an den Folgen der Tumore.¹⁰

Nach dieser retrospektiven Studie stellt sich die Frage, weshalb nur einige Pferde auf die Vakzine mit ONCEPT® mit einer Reaktion der Melanome ansprachen. Laut einer Studie zur Untersuchung der Immunantwort nach Verabreichung humaner Tyrosinase bei gesunden Pferden konnte bei allen untersuchten Tieren eine statistisch signifikante Erhöhung der humoralen und zellulären Immunantwort festgestellt werden.⁹ In der zellulären Immunantwort, welche vor allem für die Regression des Tumors wichtig ist, konnte jedoch eine Varianz in der Reaktion zwischen den Tieren erkannt werden. Die Pferde zeigten also unterschiedlich hohe zelluläre Immunantworten. Zudem wird in dieser Studie davon ausgegangen, dass Pferde mit Melanomerkkrankung eine gewisse Tumortoleranz ausbilden und es somit schwieriger sein könnte, das Immunsystem gegen die Neoplasie zu stimulieren.⁹ Dies würde erklären, weshalb die Pferde in dieser Arbeit ebenfalls sehr unterschiedlich auf die Vakzine reagiert haben und weshalb nur bei vier Tieren eine positive Veränderung auftrat.

Auch wichtig erschien in der vorliegenden Arbeit das Einhalten der regelmässigen Abstände der Injektionen mit ONCEPT®. Bei einem Pferd, welches unter der Therapie eine Wachstumsstagnation aufwies, konnte nach Beendigung der Therapie ein Rückfall und damit ein erneutes Wachstum der Melanome beobachtet werden.

In dieser Arbeit konnten bei vier der acht Tiere unerwünschte Wirkungen nach der Verabreichung von ONCEPT® festgestellt werden. Bei drei zeigten sich diese als lokale Schwellung und damit vergleichbar mit unerwünschten Wirkungen anderer Impfungen, wie zum Beispiel Influenza oder Tetanus.²³ In der Studie, welche die Immunantwort bei gesunden Pferden nach Verabreichung der humanen Tyrosinase untersuchte, wurde ebenfalls bei der Mehrheit der geimpften Pferde von lokalen Schwellungen berichtet, welche nach spätestens 24 Stunden verschwanden.⁹

Ein Pferd in der vorliegenden Studie zeigte schwerwiegendere unerwünschte Wirkungen, wie Durchfall und Inappetenz. Dies führte zum Abbruch der Therapie mit ONCEPT®. Stärkere Impfreaktionen sowie allergische Reaktionen auf Injektionen können in seltenen Fällen bei theoretisch jeder Impfung auftreten.²⁴ Ob solche unerwünschten Wirkungen bei der Impfung mit humaner Tyrosinase tatsächlich, wie die Resultate dieser Arbeit erscheinen lassen, bei einem Achtel aller behandelten Pferde auftritt oder ob das tatsächliche Risiko in einer grösseren Gruppe kleiner ist, kann durch diese Arbeit nicht ermittelt werden.

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst,
M. A. Jackson

Wichtig ist, dass es bei der Interpretation und Allgemeingültigkeit der Resultate dieser Studie einige Einschränkungen gibt. Einerseits handelt es sich bei den acht Patienten um eine kleine Stichprobengrösse. Damit sind die Ergebnisse nicht sehr präzise und eventuell nicht repräsentativ für die gesamte Population an behandelten Pferden. Es gibt also eine geringe statistische Signifikanz. Zudem gibt es in diesem Studiendesign keine Kontrollgruppe, mit der die Wachstumsgeschwindigkeit der Melanome in Relation gesetzt werden könnte. Das Wachstum der Melanome ist von Pferd zu Pferd sehr individuell und kann auch intervallartig erfolgen.²⁰ Dies würde den Vergleich vor und nach der Therapie, auch beim Vorhandensein einer Kontrollgruppe, erschweren.

Des Weiteren entsteht bei einer Studie, die auf einer Besitzerumfrage basiert, eine grosse subjektive Komponente. Ein allfälliger Placebo-Effekt, dass Besitzer die Melanome aufgrund der Therapie kleiner einschätzen, kann nicht ausgeschlossen werden. Die tatsächliche und objektive Grössenveränderung der Melanome ist demnach schwierig abzuschätzen. Dabei ist auch zu erwähnen, dass einige Besitzer die Einschätzung der Grössenentwicklung als sehr schwierig empfanden, da die Pferde viele dermale Tumore aufwiesen, diese zum Teil verschmolzen, unterschiedlich schnell wuchsen oder sich auch nach innen vergrösserten.

Zuletzt zeigten sich in der Interpretation der Daten mehrere Variablen. Die Pferde starteten die Therapie in unterschiedlichem Alter und erhielten eine ungleiche Anzahl an Injektionen. Die Melanome befanden sich an verschiedenen Lokalisationen, zeigten zu Beginn der Therapie ein unterschiedliches Wachstumsmuster und sehr unterschiedliche Grössen und Ausprägungen der Neoplasien. Und schlussendlich regierten die Tiere sehr verschieden auf die ONCEPT®-Vakzine. Als Folge dessen können dieser Arbeit nur sehr grundlegende Informationen entnommen und keine genaue Aussage bezüglich der Wirkung von ONCEPT® unter spezifischen Umständen gemacht werden.

Um die genaue Wirkungsart und Erfolgschance der ONCEPT®-Vakzine bei Pferden mit Melanomen feststellen zu können, benötigt es weitere, umfassendere Studien mit einem grösseren Stichprobenumfang sowie standardisierte Rahmenbedingungen.

Schlussendlich kann basierend auf den Resultaten dieser Studie gesagt werden, dass ONCEPT® bei einem Teil der Melanompatienten einen positiven Effekt haben und zum Verlangsamen des Wachstums bis zu möglicherweise einer Verkleinerung der Tumore führen könnte. Dies macht die humane Tyrosinase jedoch nur zu einer Option für Pferde, bei denen andere Therapiemöglichkeiten, wie eine chirurgische Entfernung der Melanome, nicht in Frage kommen. Zudem ist es wichtig, die Besitzer über die Erfolgschance

von höchstens 50 % sowie über die hohen Kosten und häufigen unerwünschten Wirkungen der Vakzine im Voraus detailliert zu informieren.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön geht an die Besitzer der mit ONCEPT® behandelten Pferde für ihr Mitwirken bei dieser Besitzerumfrage und das Zurverfügungstellen der Verlaufsbilder.

Interessenkonflikte

Der Autor hat keinen Interessenkonflikt offenzulegen.

Étude rétrospective de l'efficacité de la vaccination par la tyrosinase humaine chez huit chevaux

Le mélanome dermique est une maladie néoplasique fréquente chez les chevaux, qui se manifeste notamment chez les gris. Il existe différentes approches thérapeutiques locales et systémiques pour traiter cette tumeur cutanée. Un type récent de traitement systémique du mélanome est la vaccination à la tyrosinase humaine, le vaccin ONCEPT®. Dans cette étude, l'efficacité de ce vaccin a été évaluée rétrospectivement sur huit chevaux traités.

Chez la moitié des chevaux (4), on a observé une modification positive de la croissance dans le sens d'un ralentissement, d'une stagnation de la croissance de la tumeur et, chez l'un de ces chevaux, même d'une réduction du mélanome. Chez les quatre chevaux restants, aucun changement n'a été constaté chez trois d'entre eux et une accélération de la croissance a été observée chez un cheval. La moitié des animaux traités (4) ont également présenté des effets indésirables liés au vaccin, dont trois de faible gravité et un de gravité moyenne à élevée.

Mots clés: tyrosinase humaine, mélanome, ONCEPT®, cheval, vaccination

Studio retrospettivo sull'efficacia della vaccinazione con tirosinasi umana in otto cavalli

Il melanoma dermico è una malattia neoplastica comune nei cavalli, che si manifesta in particolare nei cavalli grigi. Esistono vari approcci terapeutici locali e sistemici per trattare questo tumore della pelle. La vaccinazione con tirosinasi umana, vaccino ONCEPT®, è un tipo più recente di terapia sistemica per il melanoma. In questo studio, l'efficacia di questo vaccino ONCEPT® è stata esaminata retrospettivamente in otto cavalli trattati.

In metà dei cavalli (4) è stato osservato un cambiamento positivo nella crescita del tumore, sotto forma di rallentamento, stasi e, in uno di questi cavalli, anche riduzione delle dimensioni dei melanomi. Nei restanti quattro cavalli, non è stato riscontrato alcun cambiamento in tre cavalli, mentre in uno è stata osservata una velocizzazione della crescita. La metà degli animali trattati (4) ha mostrato effetti collaterali associati al vaccino, tre dei quali lievi e uno da moderati a gravi.

Parole chiave: Tirosinasi umana, melanoma, ONCEPT®, cavallo, vaccinazione

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson

Retrospektive Studie zur Wirksamkeit der Impfung mit humaner Tyrosinase bei acht Pferden

S. Brunner, A. E. Fürst, M. A. Jackson

Literaturnachweis

- ¹ Auer JA. Equine surgery. 5th edition. St. Louis, MO: Elsevier; 2018.
- ² Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2008;6(1):1–18. doi:10.1111/j.1476-5829.2007.00142.x
- ³ Bergman PJ, McKnight J, Novosad A, Charney S, Farrelly J, Craft D, Wulderk M, Jeffers Y, Sadelain M, Hohenhaus AE, et al. Long-Term Survival of Dogs with Advanced Malignant Melanoma after DNA Vaccination with Xenogeneic Human Tyrosinase. *Clinical Cancer Research*. 2003;9(4):1284–1290.
- ⁴ Boston SE, Lu X, Culp WTN, Montinaro V, Romanelli G, Dudley RM, Liptak JM, Mestrinho LA, Buracco P. Efficacy of systemic adjuvant therapies administered to dogs after excision of oral malignant melanomas: 151 cases (2001–2012). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2014;245(4):401–407. doi:10.2460/javma.245.4.401
- ⁵ Fleury C, Bérard F, Balme B, Thomas L. The Study of Cutaneous Melanomas in Camargue-Type Gray-Skinned Horses (1): Clinical-Pathological Characterization: Clinical-Pathological Features of Gray Horse Melanomas. *Pigment Cell Research*. 2000;13(1):39–46. doi:10.1034/j.1600-0749.2000.130108.x
- ⁶ Goetz TE, Ogilvie GK, Keegan KG, Johnson PJ. Cimetidine for treatment of melanomas in three horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 1990;196(3):449–452.
- ⁷ Knottenbelt DC, Patterson-Kane JC, Snalune KL. *Clinical equine oncology*. Edinburgh: Elsevier; 2015.
- ⁸ Laus F, Cerquetella M, Paggi E, Ippedico G. Evaluation of cimetidine as a therapy for dermal melanomatosis in grey horse. *Isr J Vet Med*. 2010.
- ⁹ Lembcke LM, Kania SA, Blackford JT, Trent DJ, Odoi A, Grosenbaugh DA, Fraser DG, Leard T, Phillips JC. Development of Immunologic Assays to Measure Response in Horses Vaccinated with Xenogeneic Plasmid DNA Encoding Human Tyrosinase. *Journal of Equine Veterinary Science*. 2012;32(10):607–615. doi:10.1016/j.jevs.2012.02.011
- ¹⁰ MacKay RJ. Treatment Options for Melanoma of Gray Horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice*. 2019;35(2):311–325. doi:10.1016/j.cveq.2019.04.003
- ¹¹ Moore JS, Shaw C, Shaw E, Buechner-Maxwell V, Scarratt WK, Crisman M, Furr M, Robertson J. Melanoma in horses: Current perspectives: Equine melanoma. *Equine Veterinary Education*. 2013;25(3):144–151. doi:10.1111/j.2042-3292.2011.00368.x
- ¹² ONCEPT Canine Melanoma Vaccine. [accessed 2022 May 11]. <https://www.petcancervaccine.com/vaccine/works>
- ¹³ Ottnod JM, Smedley RC, Walshaw R, Hauptman JG, Kiupel M, Obradovich JE. A retrospective analysis of the efficacy of Oncept vaccine for the adjunct treatment of canine oral malignant melanoma: Efficacy of Oncept melanoma vaccine. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2013;11(3):219–229. doi:10.1111/vco.12057
- ¹⁴ Pellin MA. The Use of Oncept Melanoma Vaccine in Veterinary Patients: A Review of the Literature. *Veterinary Sciences*. 2022;9(11):597. doi:10.3390/vetsci9110597
- ¹⁵ Phillips JC, Lembcke LM. Equine Melanocytic Tumors. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*. 2013;29(3):673–687. doi:10.1016/j.cveq.2013.08.008
- ¹⁶ Phillips JC, Lembcke LM, Noltenius CE, Newman SJ, Blackford JT, Grosenbaugh DA, Leard AT. Evaluation of tyrosinase expression in canine and equine melanocytic tumors. *American Journal of Veterinary Research*. 2012;73(2):272–278. doi:10.2460/ajvr.73.2.272
- ¹⁷ Reed SM, Bayly WM, Sellon DC. *Equine internal medicine*. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2018.
- ¹⁸ Rowe EL, Sullins KE. Excision as treatment of dermal melanomatosis in horses: 11 cases (1994–2000). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2004;225(1):94–96. doi:10.2460/javma.2004.225.94
- ¹⁹ Schaffer PA, Wobeser B, Martin LER, Dennis MM, Duncan CG. Cutaneous neoplastic lesions of equids in the central United States and Canada: 3,351 biopsy specimens from 3,272 equids (2000–2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2013;242(1):99–104. doi:10.2460/javma.242.1.99
- ²⁰ Scott DW, Miller WH. *Equine dermatology*. 2. ed. Philadelphia, Pa. London: Saunders; 2011.
- ²¹ Sundström E, Imsland F, Mikko S, Wade C, Sigurdsson S, Pielberg GR, Golovko A, Curik I, Seltenhammer MH, Sölkner J, et al. Copy number expansion of the STX17 duplication in melanoma tissue from Grey horses. *BMC Genomics*. 2012;13(1):365. doi:10.1186/1471-2164-13-365
- ²² Teixeira R.B., Rendahl A.K., Anderson S.M., Mickelson J.R., Sigler D., Buchanan B.R., Coleman R.J., McCue M.E. (2013) Coat color genotypes and risk and
- ²³ severity of melanoma in gray quarter horses. *J Vet. Intern. Med.* 27:1201–8. <https://doi.org/10.1111/jvim.12133>
- ²⁴ Théon AP, Wilson WD, Magdesian KG, Pusterla N, Snyder JR, Galuppo LD. Long-term outcome associated with intratumoral chemotherapy with cisplatin for cutaneous tumors in equidae: 573 cases (1995–2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2007;230(10):1506–1513. doi:10.2460/javma.230.10.1506
- ²⁵ Tiervakzine: Equilis® Prequenza Te ad us. vet., Injektionssuspension. [accessed 2023 Mar 16]. <https://www.vetpharm.uzh.ch/TAK/00000000/00001651.01>
- ²⁶ Verganti S, Berlato D, Blackwood L, Amores-Fuster I, Polton GA, Elders R, Doyle R, Taylor A, Murphy S. Use of Oncept melanoma vaccine in 69 canine oral malignant melanomas in the UK: *Journal of Small Animal Practice*. 2017;58(1):10–16. doi:10.1111/jsap.12613

Korrespondenzadresse

Michelle Jackson,
Dr. med. vet., Dipl. ECVS
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich
Telefon: +41 44 635 8478
E-Mail: mjackson@vetclinics.uzh.ch