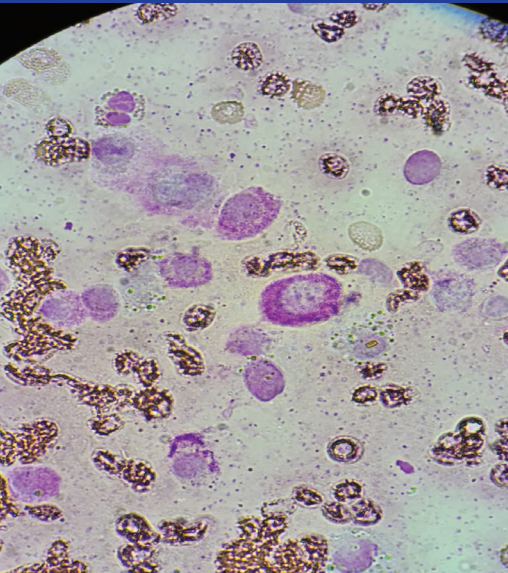


SONDERDRUCK AUS KLEINTIERMEDIZIN

24. Jahrgang 2021 · Ausgabe 3, Juni



1 Zytologie des Mastzelltumors

Therapie von Mastzelltumoren beim Hund mit Tigilanoltiglat – Erfahrungen mit besonderen Fällen

Isabelle Devillers, Dr. Laura Meyer

Mastzelltumore sind die häufigsten Hauttumore bei Hunden und werden dementsprechend vielfach in der Kleintierpraxis diagnostiziert (Brodey, 1970; Bostock, 1986). Neben den gängigen Therapie-Verfahren kann seit einigen Monaten auch auf die intratumorale Injektion von Tigilanoltiglat zurückgegriffen werden (Horn, 2021). Dabei wird nach einer initialen Entzündungsreaktion eine hämorrhagische Nekrose hervorgerufen.

Das Tumorgewebe löst sich üblicherweise nach einigen Tagen aus dem gesunden Gewebe heraus und die entstehende Wundhöhle schließt sich zügig mittels sekundärer Wundheilung (EMA, 2021). Im Folgenden werden die Erfahrungen bei vier besonderen Fällen beschrieben: ein Hund mit Rezidiv nach einmaliger chirurgischer Versorgung; ein Hund mit relativ großer Wundbildung nach der Injektion und einer mit besonders kleiner, sowie ein Hund, der insgesamt drei Injektion für den vollständigen Therapieerfolg benötigte.

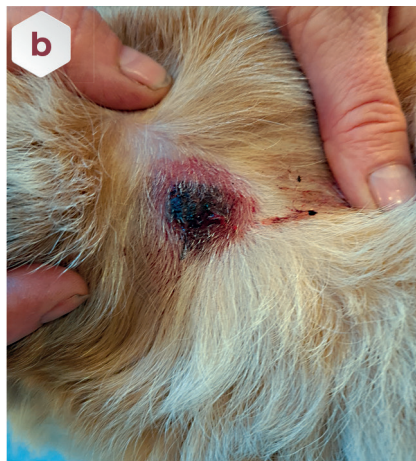
Häufiges kommt häufig

Mastzelltumore sind mit einem Anteil von bis zu 20 % die häufigsten malignen Hauttumore bei Hunden und treten oft solitär auf, können aber auch multipel vorhanden sein (Brodey, 1970; Bostock, 1986; Mullins et al., 2006). Insbesondere ältere Hunde sind betroffen, aber teilweise werden die Veränderungen auch bei jungen Patienten diagnostiziert (Shoop et al., 2015). Prädispositionen bestehen für bestimmte Rassen wie Boxer, Französische Bulldoggen, Shar Pei und Retriever Arten, auch wenn grundsätzlich jeder Hund betroffen sein kann (Smiech et al., 2018). Besonders häufige Lokalisationen für Mastzelltumore sind der Rumpf, die Gliedmaßen und der Kopfbereich (Smiech et al., 2018).

Diagnose Mastzelltumor

Mastzelltumoren sind makroskopisch nicht zu diagnostizieren oder von anderen Tumorarten zu unterscheiden und zeigen eine große Variabilität hinsichtlich ihres Erscheinungsbildes (Blackwood et al., 2012). Die Umfangsvermehrung sollte deshalb unbedingt mittels Feinnadelaspiration punktiert werden und anschließend mittels zytologischer Untersuchung bewertet werden. Die Genauigkeit einer solchen Untersuchung liegt bei 92 – 96 % (Blackwood et al., 2012). Die gewonnenen Proben können entweder zu den gängigen Laboren oder Pathologen geschickt werden oder in der eigenen Praxis mikroskopiert werden. Dabei sind Mastzelltumore durch monomorphe, runde Zellen mit zentralem oder leicht exzentrischem Kern gekennzeichnet und

weisen typischerweise eine große Anzahl an je nach verwendeter Färbung magenta-farbener bis bläulicher Granula auf. Häufig werden zusätzlich zu den Mastzellen große Mengen an Eosinophilen Granulozyten und eine begleitende Entzündungsreaktion gesehen (siehe Abb. 1). Es können verschiedene Färbungen genutzt werden, wobei Diff-Quick sicherlich am häufigsten in der Praxis vorhanden ist. Falls die Zellen hier nicht genügend anfärben, kann ein längeres Verbleiben des Objektträgers in der blauen Lösung helfen oder es wird eine Färbung auf Methanolbasis, wie die Färbung nach Wright genutzt. Auch eine HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin) ist möglich (Kuipel et al., 2019). Zur Einschätzung des weiteren Verhaltens des vorliegenden Tumors ist die Bestimmung des Tumorgades wichtig (Patnaik et al., 1984). Mastzelltumoren zeigen eine



3 Fall 1, a) vor der Injektion, b) Tag 2, c) Tag 7, d) Abheilung mit Pyodermie

Kriterien für die Anwendung von Tigilanoltiglat

- Nicht-operable, nicht-metastasierende Mastzelltumore
- Geeignet für alle Tumorggrade
- Mastzelltumor ist zugänglich für die intratumorale Injektion
- Lokalisation des Mastzelltumors
 - kutan an jeder Stelle
 - subkutan nur distal von oder an Ellbogen bzw. Tarsus
- Max. Tumolvolumen: 8 cm³
- Max. Injektionsmenge: 4 mg insgesamt oder 0,15 mg/kg Körpergewicht
- Min. Injektionsmenge: 0,1 mg/ Injektionsstelle

Neben der Injektion des Wirkstoffes ist es wichtig, die mögliche Degranulationsreaktion des Mastzelltumors zu berücksichtigen. Mastzelltumore enthalten in ihrer Granula teils erhebliche Mengen an Heparin und Histamin. Die Manipulation des Tumors kann zur perakuten Ausschüttung führen und deshalb wird die begleitende Medikation mit H1- und H2-Rezeptorblockern sowie Kortikosteroiden empfohlen (siehe Abb. 2). Außerdem wird je nach klinischem Verlauf ein Schmerzmittel benötigt, wobei aufgrund der gleichzeitigen Kortikosteroid-Gabe keine NSAIDs sondern besser Metamizol, Tramadol oder Buprenorphin verwendet werden sollten (EMA, 2021).

sehr variable Aggressivität und Metastasierungsneigung. Die Unterscheidung zwischen weniger malignen „Low-Grade“ Tumoren und besonders aggressiven „High-Grade“ Tumoren ist nicht zuletzt für die Auswahl der geeigneten Therapie von Bedeutung (Kuipel et al., 2011). Zusätzlich ist das Staging, also die Beschreibung des Tumorstadiums, und vor allem das Vorliegen von Metastasen zu berücksichtigen. Hierbei werden schwer-

punktmäßig die regionalen Lymphknoten sowie Leber und Milz bewertet (Blackwood et al., 2012).

Therapie-Optionen

Zur Therapie von Mastzelltumoren stehen diverse Optionen zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom individuellen Fall gewählt werden. Die chirurgische Entfernung ist in

vielen Fällen das Mittel der Wahl, zunehmend gewinnen aber auch Bestrahlungstherapien, Chemotherapien und Kombinationen der genannten Möglichkeiten an Bedeutung (Blackwood et al., 2012). Relativ neu ist die intratumorale Injektion von Tigilanoltiglat (EMA, 2021).

Injektion von Tigilanoltiglat

Tigilanoltiglat ist ein neuer pflanzlicher Wirkstoff, der intratumoral appliziert wird. Das Injektionsvolumen wird in Abhängigkeit vom Tumolvolumen gewählt und beträgt 0,5 mg/cm³ Tumolvolumen. Zunächst wird deshalb der Tumor vermessen und das Volumen mit Länge (cm) x Breite (cm) x Tiefe (cm) x 0,5 = Tumolvolumen (cm³) berechnet. Die Injektion erfolgt an einer Einstichstelle und von dort ausgehend wird der Wirkstoff durch Bewegung der Kanüle fächerförmig im Tumor verteilt. Für die Anwendung von Tigilanoltiglat müssen einige Kriterien berücksichtigt werden:



2 Übersicht der Begleitmedikation (zur Verfügung gestellt von Virbac Tierarzneimittel GmbH)

Wirkweise

Die Injektion von Tigilanoltiglat führt zu einer Aktivierung der Signalkaskade der Proteinkinase C (PKC). Dies führt zu einem Verlust der Integrität der Tumorblutgefäße und induziert neben dem Tumorzelltod auch eine schnelle und lokalisierte entzündliche Reaktion. Diese Prozesse rufen eine hämorrhagische Nekrose und eine Zersetzung der Tumormasse hervor (EMA, 2021).

Die beschriebene Entzündungsreaktion ist durch eine akute Entzündung gekennzeichnet, die auch zu Schwellungen sowie Erythemen im Tumorbereich und der direkten Umgebung führt. Die Reaktion bildet sich im Allgemeinen innerhalb von zwei bis drei Tagen zurück und innerhalb von vier bis sieben Tagen nach der Injektion kommt es zur Nekrose des Gewebes. Gekennzeichnet ist dieser Vorgang durch die schwärzliche Verfärbung und teilweise das Schrumpfen oder die dickflüssige Absonderung aus Tumoresten und Blutbestandteilen. Schließlich löst sich das verbliebende Tumorgewebe aus dem gesunden Gewebe heraus und es entsteht eine Wundhöhle. Der Defekt füllt sich zügig durch Granulationsgewebe, und das vollständige Abheilen wird innerhalb von vier bis sechs Wochen erreicht (EMA, 2021).

Fall 1

Eine 4-jährige kastrierte rumänische Mischlingshündin, die bereits vor einem Jahr aufgrund eines kutanen Mastzelltumors (Low-Grade) nach vorherigem Staging mittels Ultraschall und CT in einer Klinik operiert wurde, zeigte erneut eine erbsengroße Umfangsvermehrung am Ohrgrund (0,5 x 0,5 x 0,5 cm). Die FNA bestätigte ein Rezidiv des Mastzelltumors. Da für die Besitzerin eine weitere OP nicht in Frage kam, wurde der Tumor nach Schema mit 0,1 mg Tigilanoltiglat behandelt. Dazu war keine Sedation notwendig und die Injektion wurde gut toleriert. Der Hund erhielt Prednisolon, Cetirizin und Omeprazol entsprechend der Empfehlungen sowie aufgrund einer bei ihr stark ausgeprägten Schmerzreaktion und zwei Tage lang erhöhter Temperatur zusätzlich Metamizol (Novalgin, Fa. Sanofi, 40mg/kg alle 8 Stunden). Die Besitzerin berichtete, dass die Hündin in den ersten beiden Tagen sehr matt war, Futter- und Wasseraufnahme sowie Urin- und Kotabsatz waren aber nicht



4 Fall 2, a) Tag 2, b) Tag 4, c) Tag 7, d) Tag 10

beeinträchtigt.

Bereits am Tag 2 zeigten sich eine deutliche Demarkation (siehe Abb. 3) und beginnende Sekretion sowie typische Entzündungszeichen (Wärme, lokaler Schmerz, Rötung). Zentral in der Umfangsvermehrung war bereits eine deutliche Nekrose der Haut erkennbar. Um den eigentlichen Tumor zeigte sich ein Inflammationsring von ca. 0,5 cm. Die komplette Heilung der Wunde dauerte in diesem Fall 21 Tage, es verblieb eine leichte Pyodermie in der umgebenden Region, da das Wundsekret nicht wie angewiesen entfernt wurde. Die anschließende Behandlung erfolgte mit Chlorhexidin-Shampoo und verlief komplikationslos. Die Hündin wurde nach 2 Monaten erneut vorgestellt und zeigte bis dato kein Rezidiv.

Fall 2

Die Französische Bulldogge ist 8 Jahre alt, weiblich kastriert und hat ein Gewicht von 9,7 kg. Die Umfangsvermehrung wurde per zytologischer Untersuchung als Mastzelltumor diagnostiziert. Der Tumor zeigte

dabei eine relativ geringe Polymorphie mit hohem Granulagehalt und wurde als Low-Grade angesprochen. Es lag keine Metastasierung vor und auch Röntgenbilder vom Thorax waren ohne besonderen Befund. Der Mastzelltumor befand sich kutan kaudal am linken Hinterschinkel und wies ein Volumen von 0,4 cm³ auf. Vor der Injektion und über den Verlauf der ersten 7 Tage bekam die Hündin entsprechend der Empfehlungen zur Begleittherapie Prednisolon, Omeprazol sowie Famotidin.

Für die intratumorale Injektion von 0,2 mg Tigilanoltiglat war keine Sedation notwendig und die Hündin tolerierte sie problemlos. In den folgenden Tagen kam es schnell zur Verfärbung des Tumors (siehe Abb. 4) und in der Peripherie war ein deutliches Hämatom zu erkennen. Die initiale Entzündungsreaktion ging nach einigen Tagen in die Tumornekrose über. Auffällig war die relativ große Wundbildung, die ihr Maximum nach 7 Tagen erreicht hatte und in etwa doppelte Wallnussgröße aufwies. In den folgenden 7 Tagen schloss sich die Wunde per secundam ohne Wundmanagement in Form von



5 Fall 3, a) zytologische Untersuchung, b) vor der Injektion, c) Tag 2, d) Tag 2, e) Tag 5, f) Tag 10

Verbänden oder ähnlichem. An Tag 14 war die Wunde dann vollständig abgeheilt. Die Hündin zeigte ein ungestörtes Allgemeinbefinden und erhielt in der gesamten Behandlungszeit keine Schmerzmedikation. Die Behandlung fand vor rund 9 Monaten statt und bis zum Erscheinen dieser Publikation ist kein Rezidiv aufgetreten.

Fall 3

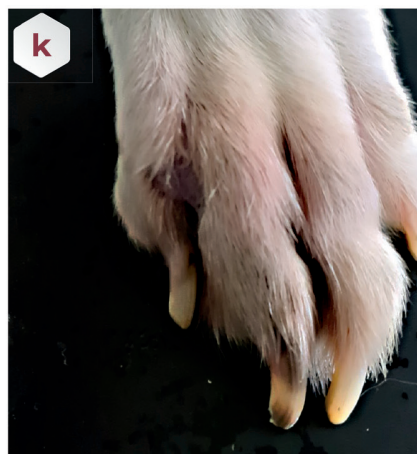
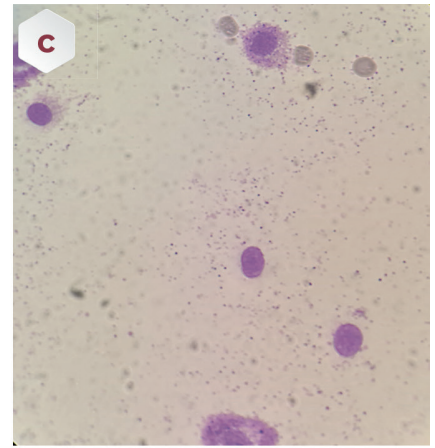
Eine 14-jährige kastrierte Jack-Russel-Terrier Hündin wurde mit Verdacht auf Fremdkörpergranulom im Zwischenzehenbereich der Vorderpfote vorgestellt. Anamnestisch bestand die Umfangsvermehrung bereits seit einem Jahr und wurde initial wegen Fremdkörperverdacht ohne wirkliche Besserung eröffnet. Aufgrund von Größenschwankungen und Phasen der scheinbaren Reduktion, wurde sie ein Jahr lang nicht beim Tierarzt vorgestellt bis die Umfangsvermehrung nun auf ca. Walnussgröße angewachsen war. Auch hier war eine OP aufgrund der Lage nicht gut umsetzbar, die Mastzellen in der FNA waren

gut differenziert (Low-Grade) und das unauffällige Staging erfolgte mittels Ultraschall und Punktion des regionalen Lymphknotens. Der Hund erhielt 2 Tage Prednisolon vor der Tigilanolitiglat-Injektion, woraufhin der Tumor bereits auf eine Größe von 1,2 x 0,8 x 1,9 cm schrumpfte und sich eher wie ein häutiger Sack präsentierte. Zusätzlich wurde nach Schema Cetirizin und Omeprazol ab Tag der Injektion gegeben und 2 Tage zusätzlich Metamizol (Novalgin, Fa. Sanofi, 40mg/kg alle 8 Stunden) eingesetzt.

Es wurden 0,5 ml Tigilanolitiglat ohne Sedation injiziert und bereits nach einem Tag war die rosa fleischige Umfangsvermehrung dunkel verfärbt und auf das Doppelte angeschwollen. Die Besitzerin setzte nach 5 Tagen das Prednisolon selbstständig ab, anstatt es wie angewiesen auf die Hälfte zu reduzieren. Bei der Kontrolle nach einer Woche war das Gewebe bereits gut in Granulation und der weitere Verlauf erfolgte komplikationsfrei. Die Heilung war nach 14 Tagen bereits komplett abgeschlossen (siehe Abb. 5).

Fall 4

Eine achtjährige kastrierte Schäferhundmischlingshündin wurde mit einer mandarinengroßen Umfangsvermehrung im Zwischenzehenbereich der Hintergliedmaße vorgestellt. Die Feinnadelaspiration ergab einen Low-Grade Mastzelltumor. Der Tumor hatte eine initiale Größe von 1,8 x 2,5 x 2,9 cm, die nicht mit der maximalen Injektionsmenge zu vereinbaren war (siehe Abb. 6). Durch seine für eine OP komplizierte Lage (tragende Zehen) entschlossen wir uns dazu, zunächst mit Prednisolon zu beginnen, um die Tumorgöße durch den inhibitorischen Effekt von Kortikosteroiden und die Entzündungsreaktion der Umgebung durch die antiinflammatorische Wirkung zu reduzieren (McCaw et al., 1994). Nach einer Woche war die Umfangsvermehrung mit 1,2 x 1,1 x 1 cm deutlich kleiner, woraufhin wir die erste Injektion mit Tigilanolitiglat durchführten. Die Hündin tolerierte diese sowie auch die weiteren Injektionen ohne Sedation. Bereits nach 3 Tagen ging ein Teil des Tumors in



- 6 Fall 4,
a) Injektion 1, Tag 5,
b) Injektion 1, Tg 7,
c) zytologische Untersuchung vor der zweiten Injektion,
d) Injektion 2, vor der Injektion,
e) Injektion 2, Tag 2,
f) Injektion 2, Tag 7,
g) Injektion 2, Tag 11,
h) zwischen Injektion 2 und 3,
i) Injektion 3, vor der Injektion,
j) Injektion 3, Tag 10,
k) Injektion 3, vollständige Abheilung

eine Nekrose über. Die Wunde verschloss sich innerhalb von 20 Tagen, allerdings verblieb eine Umfangsvermehrung, bei der eine erneute Punktion weiterhin Mastzellen zeigte. Es erfolgte eine weitere Injektion mit Tigilanoliglat nach vorgegebenem Schema. Interessant erschien, dass nach der zweiten Injektion die Schmerzreaktion sowie die Nekrose weitaus schneller (bereits nach 2 Stunden) und in einem größeren Ausmaß erfolgten und die Wunde sich bereits nach 15 Tagen verschloss. Leider blieb auch dieses Mal eine Umfangsvermehrung mit der Größe von 0,9 x 0,9 x 0,8 cm bestehen, bei der weiterhin im Punktat Mastzellen vorhanden waren. Für die erneute Injektion wurden 0,3 mg Tigilanoliglat (berechnet 0,2 mg) verwendet, um eine mögliche Unterschätzung des Tumolvolumens auszuschließen. Daraufhin zeigte sich eine vollständige Nekrose der Umfangsvermehrung innerhalb weniger Tage. Die Heilung dauerte nach dieser Injektion erneut 20 Tage, wie bei der ersten Injektion. Der Hund wurde uns vier Monate später aufgrund der jährlichen Impfung vorgestellt und zeigte weiterhin kein Rezidiv und ein sehr gutes Allgemeinbefinden.

Diskussion

Augenscheinlich ist die Wundbildung ein zentraler Aspekt bei der Anwendung von Tigilanoliglat und muss besondere Berücksichtigung finden. Als Teil des Wirkmechanismus handelt es sich um eine beabsichtigte Reaktion auf die Injektion. Insbesondere die Besitzer müssen vor der Anwendung ausreichend darüber aufgeklärt werden und verstehen, dass dies den Therapieerfolg kennzeichnet und erforderlich ist. Bildmaterial von anderen Fällen kann das Gespräch erleichtern und unterstützen.

Die Wundbildung wird in rund 95 % der behandelten Fälle beschrieben und auch in allen vier hier diskutierten Fällen ist es dazu gekommen (Redell et al., 2020). Üblicherweise löst sich die nekrotische Tumormasse nach 3–14 Tagen aus dem gesunden Gewebe heraus und dabei zeigt die entstehende Wundhöhle die maximale Ausdehnung bei 89 % der Patienten an Tag 7 (Redell et al., 2020). Die Fälle dieser Publikation zeigten eine beginnende Nekrose des Tumorgewebes ab Tag 3 bis Tag 7 und das größte Ausmaß der Wunde wurde in allen Fällen ebenfalls im beschriebenen zeitlichen Rahmen erreicht. Grundsätzlich gibt es erste Ansätze zur Ein-

schätzung der zu erwartenden Wundbildung. Redell et al. (2020) konnten in einer ersten Publikation als maßgeblichen Faktor das initiale Tumolvolumen bestimmen. Darüber hinaus scheint eine ggf. vorhandene regionale Lymphknotenvergrößerung bei der palpatorischen Untersuchung (obwohl bei den Autoren die FNA keinen Hinweis auf Metastasen ergab) einen Einfluss auf die größere Wundbildung zu haben. Schließlich wurde auch der Grad des Tumors in Relation betrachtet und High-Grade Tumore führten zu größeren Wundhöhlen als Low-Grade Tumore (Redell et al., 2020). In allen hier beschriebenen Fällen handelte es sich um Low-Grade Tumore. Redell et al. (2020) zeigten in ihrer Untersuchung weiterhin, dass der Median der Wundfläche bei 3,5 cm² lag und 76 % der Patienten eine Wundfläche von < 10 cm² aufwiesen. Auch auf die hier diskutierten Fälle trifft diese Annahme zu, auch wenn vor allem Fall 2 durch eine relativ große Wundbildung gekennzeichnet ist. Zu beachten ist sicherlich der Vergleich zur chirurgischen Entfernung, bei der je nach Tumorgrad ein Resektionsrand von 2 – 3 cm empfohlen wird (Blackwood et al., 2012).

Bei den entstehenden Wunden stellt sich zwangsläufig die Frage nach dem geeigneten Wundmanagement. Angeraten wird zunächst eine Wundabdeckung für die ersten 24 Stunden nach der Injektion mit einem lockeren Verband, um ggf. austretende Injektionslösung auffangen zu können, aber gleichzeitig genügend Platz für die Entzündungsreaktion zu belassen. Danach ist in den meisten Fällen keine weitere Intervention notwendig. Redell et al. (2020) beschreiben weitergehendes Wundmanagement bei 5 von 117 Patienten. Die Autoren begründen dies zum einen mit der Gefahr einer zu engen Bandage und zum anderen scheint die Exposition der Wunde mit Sauerstoff die Wundheilung zu beschleunigen und zu verbessern (Moses et al., 2020). Bei den vier Fällen dieser Publikation wurde ebenfalls keine weitere Wundversorgung vorgenommen. Insbesondere bei Fall 3 und 4 mit den Mastzelltumoren an der distalen Gliedmaße wirkt dieses Vorgehen zunächst befremdlich. Allerdings bildete sich auch bei diesen beiden Patienten keinerlei Wundinfektion aus und die Wunden heilten in beiden Fällen sehr zügig und komplikationsfrei ab. Die Wundversorgung erfolgte ausschließlich über eine Spülung mit NaCl bzw. Vetericyn Plus HydroGel (Fa. Eucuphar). Die Dauer der Wundheilung steht in Abhän-

gigkeit zur Wundgröße und größere Wunden benötigen einen längeren Zeitraum. Außerdem besteht ein Zusammenhang zur Lokalisation und so dauert die Wundheilung an distalen Gliedmaßen länger (höhere Belastung durch Bewegung). Redell et al. (2020) haben beschrieben, dass erste Patienten bereits nach 14 Tagen eine vollständige Wundheilung erreicht haben. Bei den Autoren zeigten 57 % bis Tag 28 und 78 % bis Tag 42 eine Abheilung. Bei 96 % war die Wundheilung bis Tag 84 abgeschlossen. In der vorliegenden Studie heilten die Wunden innerhalb von 14 bis 21 Tagen vollständig ab und unterstreichen damit die bekannten Ergebnisse. Für weitere Untersuchungen wäre beispielsweise der Einfluss der Kortikosteroide der Begleittherapie auf den Heilungsverlauf bei einem besonders frühen Ablösen der nekrotischen Masse interessant, da Kortikosteroide grundsätzlich einen negativen Einfluss auf die Wundheilung ausüben.

In Bezug auf die Wundheilung muss außerdem die Stimulation der Fibroblasten und Keratinozyten durch Tigilanoliglat berücksichtigt werden, die im Rahmen von in-vitro-Studien nachgewiesen wurde. Dabei konnten Veränderungen der Genexpression, Differenzierung und Funktion von Fibroblasten gezeigt werden. Diese Faktoren beeinflussen u. a. die Signalkaskade der Wachstumsfaktoren. Tigilanoliglat kann sich darüber hinaus auf die Migration von Keratinozyten auswirken, was die schnelle Reepithelisierung von den Wundrändern her unterstützt. Klinisch ist oft bereits Granulationsgewebe im Randbereich zu sehen, während im zentralen Teil die Nekrose noch nicht komplett abgeschlossen ist (siehe Fall 2 und 4).

Aus bisherigen Publikationen ist bekannt, dass rund 75 % der Mastzelltumoren auf eine einmalige Tigilanoliglat-Injektion mit einem vollständigen Ansprechen reagieren (De Ridder et al., 2020a). Bei denjenigen, die nicht oder nur teilweise in die Nekrose übergehen, kann eine zweite Injektion vorgenommen werden. Die Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen liegt dann bei insgesamt 88 % (De Ridder et al., 2020a). Bei drei der hier gezeigten Fälle war die einmalige Injektion ausreichend, bei einem Hund nicht. Dieser Hund benötigte sogar insgesamt drei Injektionen, die im Abstand von rund vier Wochen gesetzt wurden, um den Mastzelltumor vollständig zu entfernen. Die Gründe für das unterschiedliche Ansprechen können vielfältig sein. Zum

einen kann eine Unterdosierung aufgrund der Unterschätzung der Ausdehnung der Tumorränder gewählt werden (De Ridder et al., 2020). Die Ansprechrate beruht auf einer engen Dosis-Wirkungs-Beziehung und eine Studie zeigte ein Ansprechen von 90 % der Mastzelltumoren bei einer Dosierung von 0,5 mg/ml, wohingegen bei einer um 50 % reduzierten Dosis nur 50 % der Tumoren die gewünschte Reaktion zeigten (Miller et al., 2019). Der vorliegende Tumor zeigte sich aber zumindest palpatorisch gut abgegrenzt. Grundsätzlich muss darüber hinaus der Tumorgrad berücksichtigt werden. Die Zulassung schließt Low- sowie High-Grade Tumoren ein, aber es gibt erste Hinweise auf eine geringere Ansprechrate bei High-Grade Tumoren (De Ridder et al., 2020). Der Fall 4 wies aber einen Low-Grade Tumor auf.

Zwangsläufig stellt sich bei der Anwendung von Tigilanoltiglat die Frage nach einem geeigneten Schmerzmanagement. Beschrieben wird der Einsatz von Analgetika bei rund 63 % der Patienten für die mittlere Dauer von 6 Tagen (Redell et al., 2020). Zum Einsatz kam meist Tramadol, wohingegen von NSAIDs aufgrund der parallelen Gabe von Kortikosteroiden abgeraten wird. Ähnliches wird auch in den ersten Erfahrungen von Horn berichtet (Horn, 2021). Auch bei den hier vorliegenden Fällen wurde Schmerzmanagement praktiziert. Bei Fall 1 und Fall 3 wurde in einer üblichen Dosierung Metamizol eingesetzt. Bei beiden Patienten war es für den Zeitraum von zwei Tagen notwen-

dig. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass auch ein operativer Eingriff mit Schmerzen einhergeht und eine adäquate Versorgung erfordert. Es bietet sich eine direkte Besprechung dieses Aspekts bei der Diskussion über die passende Therapie-Option mit dem Besitzer an und eine individuelle Entscheidung sowie ggf. Anpassung des Schmerzmanagements ist obligatorisch (Horn, 2021). Grundsätzlich war das Allgemeinbefinden aller vorgestellter Patienten nur geringgradig und kurzfristig eingeschränkt. Auch die Begleitmedikation kann zu gewissen unerwünschten Wirkungen führen und so wird im Veterinär- und auch Humanbereich beschrieben, dass H1-Rezeptorblocker zentral dämpfend wirken können, was bei Patient 1 eine Begründung für die initiale Mattigkeit liefern kann (Löschner et al., 2010).

Zukunftsperspektiven

Die Verwendung von Tigilanoltiglat ist momentan nur für die Therapie von Mastzelltumoren beim Hund zugelassen (EMA, 2021). Es gibt allerdings auch erste Publikationen zu anderen Tierarten. So wurden zwei Fallberichte zu der erfolgreichen Therapie eines Plattenepithelkarzinoms und eines Sarkoids bei Pferden veröffentlicht (De Ridder et al., 2020b). Außerdem wurde der positive Effekt von Tigilanoltiglat auf die Wund-

heilung näher charakterisiert (Moses et al., 2020).

Im humanmedizinischen Bereich ist der Wirkstoff ebenfalls noch nicht zugelassen. Es wurden jedoch bereits Phase-I-Studien an Menschen durchgeführt, bei denen u. a. erfolgreich Plattenepithelkarzinome, Melanome und Adenokarzinome therapiert wurden (Panizza et al., 2019). Insgesamt scheint Tigilanoltiglat zukünftig eine deutlich breitere Anwendung finden zu können als nur die Therapie von Mastzelltumoren beim Hund, aber entsprechende Studien, die über Einzelfallberichte hinausgehen, stehen noch aus.

Danksagung

Die Autoren danken Frau Dr. Anne Posthoff (Tierarztpraxis Neckar-Enz) herzlich für die zur Verfügung Stellung des zweiten hier vorgestellten Falles inkl. der fotografischen Dokumentation.

Conflict of Interest

Die Autorin Isabelle Devillers versichert, dass keine geschützten, beruflichen oder anderweitigen persönlichen Interessen an dem Produkt oder an einer Firma bestehen, welche die in dieser Veröffentlichung genannten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten. Die Autorin Laura Meyer ist als Produktmanagerin für die Virbac Tierarzneimittel GmbH tätig.

Zum Autor



Mag. med. vet.
Isabelle Devillers,
GPCert Dermatology

Tierarztpraxis Gerhold
Mainzer Straße 22
55270 Jugenheim
praxis@tierarzt-gerhold.de

2007–2014:
Studium der Veterinärmedizin an der
Veterinärmedizinischen Universität Wien
2014–2016:
Tierärztin im Kleintierzentrum Walluf
2016:
Tierärztin in der Gemeinschaftspraxis
Reimlinger-Mletzko Nieder-Olm
2016/2017:
Fortbildung mit Abschluss General Practi-
tioner Certificate Dermatology
2016–2017:
Tierärztin in der Praxis für Kleintiermedi-
zin Dr. Götte in Krefeld
2017–2020:
Assistentztierärztin und Oberärztin in der
Kleintierklinik Frankenthal
Seit 2020:
Tierärztin in der Tierarztpraxis Gerhold

Zum Autor



Dr. Laura Meyer

Virbac Tierarzneimittel GmbH
Rögen 20
Bad Oldesloe
Laura.Meyer@virbac.de

2010–2017:
Studium an der Stiftung
Tierärztliche Hochschule Hannover
2017:
Approbation als Tierärztin
2018:
Promotion an der Stiftung
Tierärztliche Hochschule Hannover
2017–2019:
praktische Tierärztin in
einer Gemischtpraxis
seit 2019 Produktmanagerin bei der
Virbac Tierarzneimittel GmbH

Literatur

[1] Panizza BJ, De Souza P, Cooper A et al. (2019): Phase I dose-escalation study to determine the safety, tolerability, preliminary efficacy and pharmacokinetics of an intratumoral injection of tigilanol tiglate (EBC-46). *EBioMedicine* 50: 433–441.
[2] Blackwood L, Murphy S, Buracco P et al. (2012): European consensus document on mast cell tumours in dogs and cats. *Vet Comp Oncol* 10 (3): e1–e29.
[3] Brodey RS (1970): Canine and feline neoplasia. *Adv Vet Sci Comp Med* 14: 309–354.
[4] Bostock DE (1986): Neoplasms of the skin and subcutaneous tissues in dogs and cats. *Br Vet J* 142 (1): 1–19.

[5] De Ridder T, Campbell JE, Burke-Schwarz C et al. (2020a): Randomized controlled clinical study evaluating the efficacy and safety of intratumoral treatment of canine mast cell tumors with tigilanol tiglate (EBC-46). *J Vet Intern Med* –15 <https://doi.org/10.1111/jvim.15806>.
[6] De Ridder T, Ruppin M, Wheelless M et al. (2020b): Use of the Intratumoural Anticancer Drug Tigilanol Tiglate in Two Horses. *Front Vet Sci* 7:639 doi: 10.3389/fvets.2020.00639.
[7] EMA. Produktinformationen: Stelfonta. Im Internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelfonta-epar-product-information_de.pdf. Stand 30.04.2021.

[8] Govier SM (2003): Principles of treatment for mast cell tumors. *Clin Tech Small Anim Pract* 18 (2): 103–106.
[9] Horn M (2021): Mastzelltumoren der Haut beim Hund – Erste Erfahrungen zum Einsatz von Tigilanol tiglate. *Kleintier konkret* 24: 8–16.
[10] Kiupel M, Webster JD, Bailey KL et al. (2011): Proposal of a 2-tier histologic grading system for canine cutaneous mast cell tumors to more accurately predict biological behavior. *Vet Pathol* 48 (1): 147–155.
[11] Kiupel M, Camus M. (2019): Diagnosis and prognosis of canine cutaneous mast cell tumors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 49 (5): 819–836.
[12] Löscher W, Ungemach FR, Kroker R (2010): Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 8. Edition. Enke Verlag, Stuttgart.
[13] McCaw DL, Miller MA, Ogilvie GK et al. (1994): Response of canine mast cell tumors to treatment with oral prednisone. *J Vet Intern Med* 8 (6): 406–408.
[14] Miller J, Campbell J, Blum A et al. (2019): Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC-46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors. *Front Vet Sci* 6: 106 doi: 10.3389/fvets.2019.00106.
[15] Moses RL, Boyle GM, Howard-Jones RA et al. (2020): Novel epoxy-tiglanes stimulate skin keratinocyte wound healing responses and re-epithelialization via protein kinase C activation. *Biochemical Pharmacology* 178: 114048 <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114048>.
[16] Mullins MN, Dernell WS, Withrow SJ et al (2006): Evaluation of prognostic factors associated with outcome in dogs with multiple cutaneous mast cell tumors treated with surgery with and without adjuvant treatment: 54 cases (1998–2004). *J Am Vet Med Assoc* 228 (1): 91–95.
[17] Patnaik AK, Ehler WJ, MacEwen EG (1984): Canine cutaneous mast cell tumour: morphologic grading and survival time in 83 dogs. *Vet Pathol* 21 (1): 469–474.
[18] Reddell P, De Ridder TR, Morton JM et al. (2021): Wound formation, wound size, and progression of wound healing after intratumoral treatment of mast cell tumors in dogs with tigilanol tiglate. *J Vet Intern Med* 1–12. <https://doi.org/10.1111/jvim.16009>.
[19] Selmic LE, Rupple A (2020): A systematic review of surgical margins utilized for removal of cutaneous mast cell tumors in dogs. *BMC Vet Res* 16 (1): 1–6.
[20] Shoop SJW, Marlow S, Church DB et al. (2015): Prevalence and risk factors for mast cell tumours in dogs in England. *Canine Genet Epidemiol* 2 (1): 1.
[21] Śmiech A, Ślaska B, Łopuszyński W et al. (2018): Epidemiological assessment of the risk of canine mast cell tumours based on the Kiupel two-grade malignancy classification. *Acta Vet Scand* 60 (1): 70.