

Besonderheiten der Tigerschecken-Uveitis und möglicher Cyclosporin A-Einsatz in deren Therapie in Deutschland

Alessandra Baumgart und Hartmut Gerhards

Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians-Universität München

Herrn Prof. Dr. Peter Thein zum 75. Geburtstag gewidmet

Zusammenfassung: Cyclosporin A ist ein potenter immunsuppressiver Wirkstoff, der in der Therapie der Equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) in Form eines suprachoroidalen CsA-Implantats eingesetzt wird, mit dem hohe CsA-Konzentrationen im Glaskörper erreicht werden können. Dies soll insbesondere bei Appaloosas, die eine besondere Form der Uveitis aufweisen, wirkungsvoll sein. Ziel dieser Arbeit war es, die Besonderheiten der Uveitis bei Appaloosas, Knabstrupperrassen und anderen Tigerschecken herauszufinden und damit herauszustellen, ob eine Vitrektomie oder ein CsA-Implantat zu deren Therapie sinnvoller ist. Dazu wurden die Daten von 2263 Pferden mit Uveitis nach den Punkten Alter, betroffene Augen, Leptospirenbefund, Verlaufsform der Uveitis, Augenuntersuchungsbefund und Sehfähigkeit ausgewertet. Sowohl bei Appaloosas und Knabstrupperrassen, als auch beim Farbschlag der Tigerschecken konnten mehrere Besonderheiten der Uveitis herausgearbeitet werden. Diese Rassen bzw. dieser Farbschlag werden erst in einem überdurchschnittlichen Alter von 11,1 bis 12,2 Jahren zur Untersuchung vorgestellt ($p < 0,001$), was vor allem darauf zurückzuführen ist, dass sie signifikant häufiger an der schleichenden Verlaufsform der Uveitis erkranken ($p < 0,0001$), die ohne schmerzhaften Entzündungsschübe einhergeht und daher oft erst spät bemerkt wird. Aufgrund des schleichenden Verlaufs können bei diesen in der Augenuntersuchung häufiger Befunde festgestellt werden, die auf eine chronische Erkrankung hinweisen, wie hintere Synechien, Linsen(sub)luxationen, diffuse Katarakte oder eine Atrophie / Phthisis bulbi. Auch der Anteil bereits ein- oder beidseitig erblindeter Pferde ist bei diesen Rassen bzw. diesem Farbschlag mit je über 60% signifikant höher ($p < 0,0001$) als bei Pferden anderer Rasse oder Farbe. Bei Pferden mit schleichender Uveitis können außerdem seltener Leptospiren im Auge als Ursache für die Uveitis gefunden werden ($p < 0,0001$). Insbesondere Appaloosas, Knabstrupper bzw. Tigerschecken leiden signifikant seltener an einer leptospirenbedingten Uveitis ($p < 0,0001$) als Pferde anderer Rassen und Farbe. Der Anteil negativer Befunde liegt bei diesen bei über 55%, im Gegensatz zu 16% bei anderen Pferden. Eine weitere Besonderheit der Uveitis dieser Rassen bzw. dieser Farbe ist das gehäuft beidseitige Auftreten der Erkrankung ($p < 0,0001$). Aufgrund der Tatsache, dass Leptospiren bei der Uveitis der Appaloosas, Knabstrupper bzw. Tigerschecken seltener eine Rolle spielen, ist die Vitrektomie zur Entfernung von Glaskörpertrübungen, nicht aber zur Verhinderung weiterer Entzündungsschübe geeignet. Ein suprachoroidales CsA-Implantat mit kontinuierlicher Abgabe von CsA in die Augengewebe und -flüssigkeiten könnte allerdings gerade bei Pferden mit schleichender Verlaufsform von Vorteil sein, um die chronische Entzündung zu kontrollieren, da aufgrund der fehlenden, äußeren Symptome eine konservative Therapie nicht durchführbar ist. Daher wäre eine Zulassung dieses Implantats dringend nötig, um eine optimale Versorgung der Pferde mit negativem Leptospirenbefund zu gewährleisten. Da Pferde mit schleichender Uveitis häufig erst vorgestellt werden, wenn irreversible Sehstörungen eingetreten sind, die auch durch ein CsA-Implantat nicht behoben werden können, wäre eine routinemäßige Augenuntersuchung der Pferde der gefährdeten Rassen (Appaloosa, Knabstrupper) bzw. der Tigerschecken zu empfehlen.

Schlüsselwörter: Pferd / Uveitis / Cyclosporin A / Appaloosa / Tigerschecke / Ophthalmologie

Characteristics of uveitis in horses with leopard coat color and potential use of cyclosporine A in its therapy in Germany

Cyclosporine A (CsA) is a potent immunosuppressive drug which is used in the therapy of equine recurrent uveitis (ERU) in form of a suprachoroidal CsA-implant which achieves high drug concentrations in the vitreous. This should be particularly effective in the Appaloosa horse which shows a special type of uveitis. It is the goal of this work to identify the characteristics of uveitis in Appaloosa horses, Knabstrupperraces and other horses of the leopard-type and to determine which form of therapy, either vitrectomy or CsA-implant, is more reasonable for uveitis treatment in these breeds and this coat color. For this the data of 2263 horses with uveitis were analyzed for age, affected eyes, result of leptospira diagnostics, type of uveitis, result of the ophthalmic examination and vision. Several characteristics of uveitis could be identified in the Appaloosa horse and Knabstrupper as well as in the horses with the "leopard" coat color. These breeds and this coat color are presented for ophthalmic examination in an above-average age of 11.1 to 12.2 years ($p < 0.001$). This is attributed to the fact that they are more often ($p < 0.0001$) affected by insidious uveitis, which is not accompanied by painful inflammatory episodes and therefore is often recognized late. Because of the insidious disease the ophthalmic examination of these horses provided frequent diagnostic findings that pointed to a chronic disease like posterior synechia, lens luxation, diffuse cataract or atrophie/phthisis bulbi. Also the percentage of already one or both sided blind horses is significantly higher (each over 60%) in these breeds and this coat color than in horses of other breeds or coat color. In horses with insidious uveitis, leptospira as a cause of uveitis are found much more rarely ($p < 0.0001$). Especially Appaloosa horses, Knabstrupperraces and leopards are suffering significantly less from leptospira-caused uveitis ($p < 0.0001$) than horses of other breeds or coat color. Over 55% test negative for leptospira versus 16% of other horses. Another characteristic of uveitis in these breeds and this coat color is that more often both eyes are affected ($p < 0.0001$). Because of the less frequent involvement of leptospira in uveitis in Appaloosa horses, Knabstrupperraces and leopards, vitrectomy is only suitable to remove vitreal opacities, but not to stop further inflammatory episodes. A suprachoroidal CsA-implant with continuous release of CsA in the tissues and fluids of the eye could be an advantage for horses with insidious uveitis to control the chronic inflammation as a conservative therapy is hardly workable without external symptoms. Because of this, approval of this implant is necessary to provide an optimal treatment of horses with negative leptospira test results. Because horses with insidious uveitis are often presented when irreversible disturbances of vision, which cannot be removed by a CsA-implant, have already occurred, a routine eye examination of the horses of the endangered breeds (Appaloosa horses, Knabstrupperraces) and leopards is recommended.

Keywords: Horse / uveitis / Cyclosporine A / Appaloosa horse / leopard coat color / ophthalmology

Zitation: Baumgart A., Gerhards H. (2014) Besonderheiten der Tigerschecken-Uveitis und möglicher Cyclosporin A Einsatz in deren Therapie in Deutschland. *Pferdeheilkunde* 30, 626-632

Korrespondenz: Prof. Dr. H. Gerhards, Universität München, Klinik für Pferde, Veterinärstr.13, 80539 München, E-Mail: gerhards@lmu.de

Einleitung

Cyclosporin A (CsA) ist ein sehr lipophiles, cyclisches Polypeptid, das aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung, die auf einer Hemmung der Interleukin-abhängigen T-Zellaktivierung beruht, in der Transplantationsmedizin, aber auch zur Therapie von Augenerkrankungen eingesetzt wird (Forth 2005). Sein Einsatz in der Uveitistherapie wird allerdings durch die schweren Nebenwirkungen (Nierenfunktionsstörungen, Hypertension u. a.) bei systemischer Gabe (Kacmaz et al. 2010) beziehungsweise durch die schlechte Penetration des hydrophilen Korneastromas und den damit einhergehenden sehr geringen intraokularen Konzentrationen bei topischer Applikation (Lallemant et al. 2003) beschränkt.

Beim Pferd wird CsA in Form eines suprachoroidalen Implantats, mit dem therapeutische Konzentrationen im Glaskörper erreicht werden können, zur Therapie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU) eingesetzt und führt zu einer deutlichen Reduktion der Entzündungsschübe (Gilger et al. 2010). Bei Pferden ohne Tigerscheckenzeichnung und anderen als der Appaloosa oder Knabstrupperrasse angehörenden Pferden wird die ERU typischerweise durch eine intraokular persistierende Leptospireninfektion verursacht (Wollanke et al. 2004), während eine Autoimmunkrankheit überwiegend als Ursache der nicht-leptospirenbedingten ERU angesehen wird (Deeg 2008). Zur Therapie der leptospirenbedingten ERU ist die Vitrektomie sehr erfolgreich, da sie nach Tömördy (Tömördy et al. 2010) bei 82,5% der Pferde, nach Winterberg und Gerhards (Winterberg und Gerhards 1997) bei über 95% der Pferde weitere Entzündungsschübe verhindert. Bei Pferden mit negativem Leptospirenbefund kann die Entzündung allerdings nur bei 17,5% gestoppt werden (Tömördy et al. 2010).

Vor allem bei Appaloosas, die häufiger als andere Rassen an Uveitis erkranken (Angelos et al. 1988, Dwyer et al. 1995, McLaughlin et al. 1992, Spiess 2010), können seltener Leptospiren als Auslöser für die Entzündung nachgewiesen werden (Kalsow und Dwyer 1998, Wiehen 2012). Für diese Besonderheit der Appaloosas werden vor allem genetische Faktoren verantwortlich gemacht (Angelos et al. 1988, Gilger und Deeg 2011, McLellan 2005). So konnten einerseits bei Appaloosas 4 Allele der ELA (equine Leukocyt antigen)-Region des MHC (major histocompatibility complex) auf Chromosom 20 mit der ERU assoziiert werden (Kaese et al. 2005, Rutherford et al. 2008), andererseits ist auch ein Zusammenhang mit der für Appaloosas typischen Tigerscheckung möglich, da Tigerschecken einen verringerten Melanin Gehalt im Auge besitzen (Brooks und Matthews 2007). Sowohl Melanin als auch die Melanozyten haben eine Funktion in der Immunabwehr (Burkhart und Burkhart 2005). Der Leopard-Komplex (Tigerscheckung) wird durch ein einziges Allel auf Chromosom 1 verursacht (Terry et al. 2004). Bei homozygoten Trägern dieses Allels (LP/LP) konnte eine stark verringerte Expression des TRPM1-Gens festgestellt werden, das bei der Melanozytenproliferation und -differenzierung eine Rolle spielt (Bellone et al. 2008).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, Besonderheiten der Uveitis bei Appaloosas und anderen Tigerschecken herauszuarbeiten und zu prüfen, ob die Vitrektomie oder ein suprachoroidales CsA-Implantat zu deren Therapie sinnvoller erscheint, und damit auf eine Zulassung dieses Implantats hinzuwirken.

Material und Methoden

Die Auswertung erfolgte retrospektiv an 2263 Pferden, die in den Jahren 1998–2012 an der Klinik für Pferde der Ludwig-Maximilians Universität München wegen einer ERU vorgestellt wurden. Es wurden die Punkte Alter, betroffene(s) Auge(n), Leptospirenbefund und Verlaufsform der Uveitis berücksichtigt. Von den vorgestellten 69 Appaloosas, 28 Knabstrupperrassen, 11 sonstigen Tigerschecken, 27 Paint Horses sowie 100 Warmblütern wurden auch noch die bei der Augenuntersuchung festgestellten Befunde erfasst und der Anteil bereits erblindeter Pferde bestimmt.

Die Leptospirenuntersuchung wurde als positiv bewertet, wenn in mindestens einer der 4 möglichen Untersuchungen (Kultur, PCR, MAR, ELISA) Leptospiren, Leptospiren-DNA bzw. Antikörper gegen diese in Augenflüssigkeit (Kammerwasser, Glaskörper), nachgewiesen werden konnten.

Bei der Verlaufsform der Uveitis wurde zwischen dem klassischen Verlauf mit seinen deutlich sichtbaren, schmerzhaften Entzündungsschüben und dem schleichenden Verlauf, der ohne deutliche Symptome und ohne Schmerzen einhergeht, unterschieden. Ein Pferd wurde dem schleichenden Verlauf zugeordnet, wenn von seinem Besitzer nie Entzündungsanzeichen festgestellt wurden und schon weit fortgeschrittene, chronische Augenveränderungen bestanden. Oft fiel das Pferd dann erst durch plötzliche Blindheit oder Trübung des Auges auf.

Die Zusammenhänge zwischen der Rasse bzw. dem Farbschlag und den anderen Untersuchungspunkten wurden mit Hilfe des χ^2 -Tests und des t-Tests auf statistische Signifikanz geprüft.

Ergebnisse

Betroffenes Auge

Bei 2261 Pferden konnte ausgewertet werden, welches Auge an Uveitis erkrankt war. Bei 37% war das rechte Auge, bei 38% das linke Auge und bei 25% waren beide Augen an Uveitis erkrankt. Bezogen auf die verschiedenen Rassen fiel auf, dass Appaloosas und Knabstrupper signifikant häufiger beidseits (59,4% bzw. 60,7%) erkrankten ($p < 0,0001$). Ebenso fiel in Bezug auf den Farbschlag eine signifikante Häufung der beidseitigen Erkrankung bei Tigerschecken auf ($p < 0,0001$). Bei diesen erkrankten 64,1% beidseitig an Uveitis (Abb. 1).

Verlauf der Uveitis

Bei der Auswertung der Patienten wurde anhand des Vorberichts und der Augenuntersuchungsbefunde der Typ der Uveitis bestimmt. Bei insgesamt 1672 Pferden konnte eine Zuordnung erfolgen. Davon wiesen 1619 Pferde (96,8%) eine klassische Verlaufsform mit deutlichen, wiederholt auftretenden Entzündungsschüben auf. Nur bei 53 Pferden (3,2%) wurde ein schleichender Verlauf angenommen. Von den Appaloosas zeigten dagegen 45,5% und von den Knabstrupperrassen 33,3% einen schleichenden Verlauf der Uveitis (Abb. 2). Diese Häufung ist hoch signifikant ($p < 0,0001$).

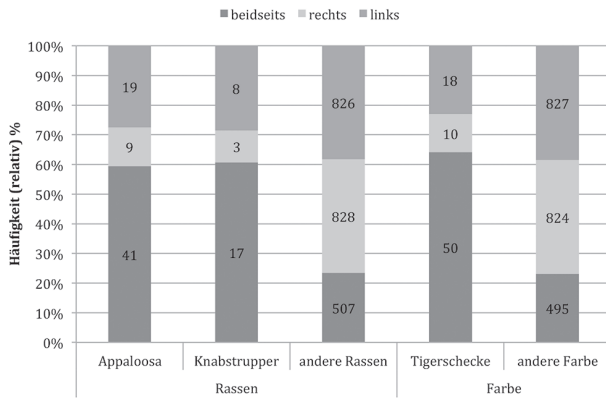


Abb. 1 Häufigkeit der Erkrankung an Uveitis des rechten, linken und beider Augen bei Appaloosas, Knabstruppern und Tigerschecken im Vergleich zu anderen Rassen bzw. Farben
Frequency of uveitis in the right, left or both eyes of Appaloosa horses, Knabstrupper and leopards in comparison to other breeds and coat colors

Bei 1642 Pferden konnte der Uveitisverlauf in Bezug auf den Farbschlag ausgewertet werden. Dabei fiel ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen der schleichenden Uveitis und der Farbe der Tigerschecken auf ($p < 0,0001$). 40,8% der Tigerschecken waren von der schleichenden Verlaufsform betroffen (Abb. 2).

Untersuchungsbefunde

Die Untersuchungsbefunde der Tigerscheckengruppe (Appaloosas, Knabstrupper und sonstige Tigerschecken) wurden mit denen der Warmblüter und Paint Horses verglichen (Abb. 3). Die Auswertung der Ergebnisse mit dem 2-Test zeigte, dass bei Tigerschecken häufiger eine Linsen(sub)luxation, eine diffuse Katarakt und eine mehr oder weniger fortgeschrittene Atrophia bulbi ($p < 0,0001$) gefunden werden konnte. Auch hintere Synechien traten signifikant häufiger bei Tigerschecken auf ($p = 0,0097$).

Erblindungsrisiko

Von den Appaloosas, Knabstruppern, sonstigen Tigerschecken sowie Paint Horses und Warmblütern wurde der Anteil blinder Pferde bei der Erstvorstellung in der Klinik ausgewertet. Als blind wurden die Pferde bzw. das Auge – bei einseitiger Erkrankung – auch bewertet, wenn schon eine sehr starke, irreversible Sehbehinderung bestand. Von den Appaloosas waren bei Erstvorstellung nur 37,3% auf beiden Augen sehfähig, im Gegensatz zu 76,9% der Paint Horses und 79% der Warmblüter. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0,0001$). Auch im Vergleich zu Knabstruppern und sonstigen Tigerschecken haben Paint Horses und Warmblüter ein signifikant geringeres Erblindungsrisiko (Abb. 4).

Alter

Die untersuchten Pferde waren zwischen 6 Monaten und 26 Jahren alt. Das Durchschnittsalter betrug 8,3 Jahre mit einer Standardabweichung von 4,43 Jahren. Bei Betrachtung der Altersverteilung der einzelnen Rassen konnte festgestellt wer-

den, dass Appaloosas und Knabstrupper mit einem Alter von 11,1 Jahren bzw. 12,2 Jahren signifikant vom Durchschnittsalter abwichen ($p < 0,001$). Auch der Farbschlag der Tigerschecken wies ein überdurchschnittliches Alter von 11,9 Jahren auf ($p < 0,001$), wobei dies nicht nur durch die alten,

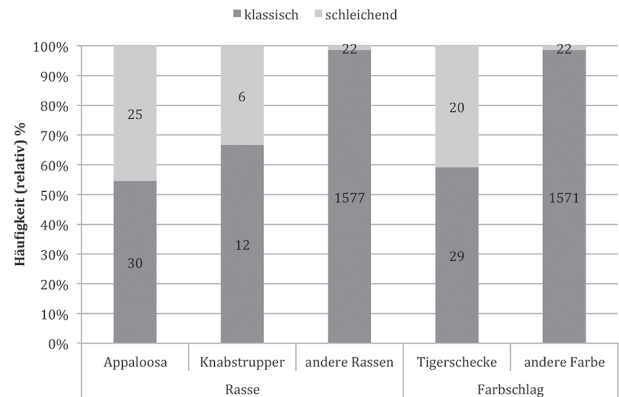


Abb. 2 Häufigkeit des Vorkommens der klassischen und schleichenden Uveitis bei Appaloosas, Knabstruppern und Tigerschecken im Vergleich zu anderen Rassen bzw. Farben
Frequency of classic and insidious uveitis in Appaloosa horses, Knabstrupper and leopards in comparison to other breeds and coat colors

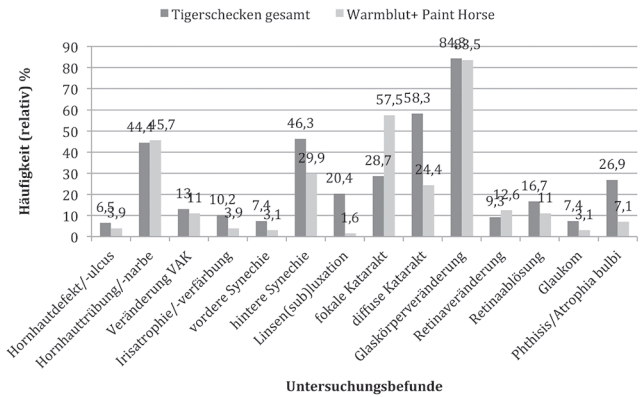


Abb. 3 Relative Häufigkeit der Untersuchungsbefunde bei der Tigerscheckengruppe und der Kontrollgruppe (Warmblut und Paint horse)
Relative frequency of the results of the ophthalmic examination in the leopard-group and control-group (Warmblood and Paint horse)

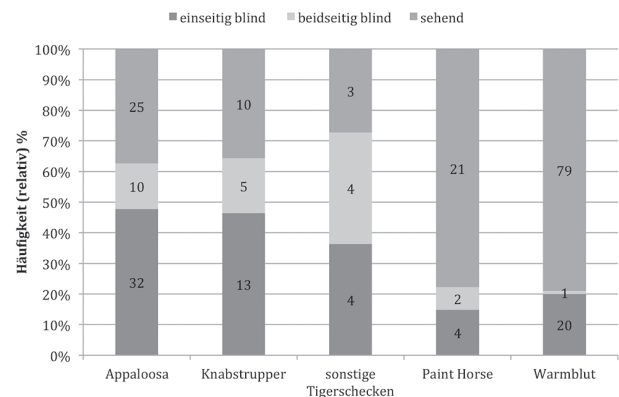


Abb. 4 Anteil der einseitig und beidseitig erblindeten und sehenden Pferde je Rasse
Frequency of one or both sided blind horses and horses with vision per breed

tigergescheckten Rassen der Appaloosas und Knabstrupper bedingt war, sondern auch durch das mit 13,4 Jahren hohe Durchschnittsalter der sonstigen Tigerschecken.

Leptospirenbefund

Insgesamt war bei 1772 Pferden aus Augenflüssigkeit eine Untersuchung auf Leptospiren durchgeführt worden. 1480 Pferde (83,5%) waren positiv und 292 Pferde (16,5%) waren negativ. Bei Appaloosas und Knabstruppern verlief die Leptospirenuntersuchung signifikant häufiger negativ, als bei den anderen Rassen ($p < 0,0001$). So waren 62,5% der Appaloosas und 56,3% der Knabstrupper Leptospiren negativ (Abb. 5).

Betrachtet man die Ergebnisse der Leptospirenuntersuchung in Bezug zum Farbschlag, ergibt sich ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen den Tigerschecken und einem negativen Befund ($p < 0,0001$). Bei 58,3% der Tigerschecken verlief die Untersuchung negativ (Abb. 5).

Auch zwischen der Verlaufsform der Uveitis und dem Leptospirenbefund konnte ein Zusammenhang festgestellt werden. 70,8% der schleichend verlaufenden Erkrankungen wiesen einen negativen Leptospirenbefund auf, wohingegen nur 12,1% der Uveitiden mit klassischem Verlauf ein negatives Ergebnis lieferten. Dieser Zusammenhang ist hoch signifikant ($p < 0,0001$).

Besonderheiten der Uveitis bei Appaloosas und anderen Tigerschecken

Betroffene Augen

25% der Pferde waren beidseitig und 75% der Pferde auf nur einem Auge erkrankt. Deutliche Abweichungen davon konnten bei den Appaloosas und Knabstruppern beobachtet werden. Bei diesen Rassen waren 59,4% bzw. 60,7% an beiden Augen betroffen. Diese Ergebnisse stimmen mit der Untersuchung von Dwyer (1998) überein. Auch sie konnte bei Appaloosas häufiger eine bilaterale Erkrankung feststellen, da in ihrer Untersuchung 81% der Appaloosas, aber nur 42% der restlichen Pferde beidseits erkrankten (Dwyer 1998).

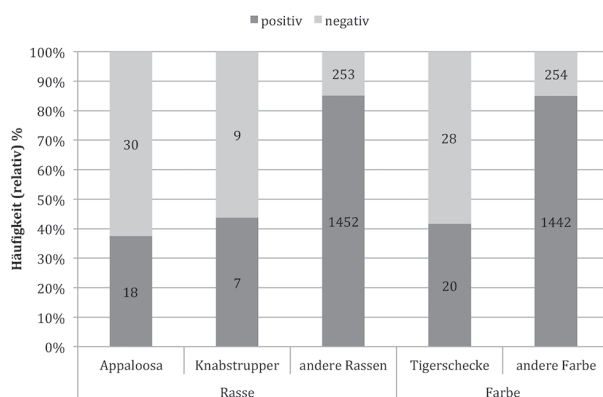


Abb. 5 Leptospirenbefunde der Appaloosas, Knabstrupper und Tigerschecken im Vergleich zu anderen Rassen bzw. Farben
Results of leptospira tests of the Appaloosa horses, Knabstrupper and leopards in comparison to other breeds and coat colors

In Bezug auf die Farbe konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Tigerschecken und der beidseitigen Erkrankung festgestellt werden. 64,1% der Tigerschecken wiesen eine beidseitige Erkrankung auf. Neben den tigergescheckten Rassen Appaloosas und Knabstrupper, die gehäuft beidseitig erkrankten, konnte auch bei 92,3% der sonstigen Tigerschecken ein beidseitiges Auftreten der Uveitis festgestellt werden.

Uveitisverlauf

Bei 3,2% der untersuchten Pferde konnte ein schleichender Uveitisverlauf festgestellt werden. Appaloosas und Knabstrupper zeigten dagegen viel häufiger ($p < 0,0001$) die schleichende Verlaufsform. Bei ihnen waren 45,5% bzw. 33,3% von dieser Verlaufsform betroffen. Von den Tigerschecken hatten 40,8% eine schleichende Uveitis. Diese Ergebnisse sind konform mit den Beobachtungen von Gilger und Deeg (2011), die bei Appaloosas oft einen schleichenden Verlauf feststellten.

In direktem Zusammenhang mit dem gehäuftem Auftreten der schleichenden Verlaufsform steht, dass bei Appaloosas, Knabstruppern und Tigerschecken mehr chronische Augenveränderungen als bei Warmblütern zur Erstvorstellung in der Klinik diagnostiziert werden konnten. So wurden hintere Synechien bei 46,3%, Linsen(sub)luxationen bei 20,4%, Phthisis bulbi/Bulbusatrophie bei 26,9% und eine diffuse Katarakt bei 58,3% dieser Pferde beobachtet. Auch Retinaablösung und Glaukom waren häufiger zu findende Befunde, jedoch ohne signifikanten Unterschied zu Warmblütern. Auch Dwyer (1998) fand bei Appaloosas häufiger weit fortgeschrittene Augenveränderungen als bei anderen Rassen. Aufgrund der allmählichen Zerstörung der Augenstrukturen durch die chronische Entzündung war auch der Anteil bereits ein- oder beidseitig erblindeter Pferde bei Appaloosas (47,8% bzw. 14,9%), Knabstruppern (46,4% bzw. 17,9%) und Tigerschecken (je 36,4% etwa doppelt so hoch wie bei Warmblütern (20% bzw. 1%). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Dwyer et al. (1995), die bei 68% der Appaloosas und aber nur bei 36% der anderen Pferde ein- oder beidseitig Erblindung feststellten. Auch werden Appaloosas, Knabstrupper bzw. Tigerschecken erst in einem überdurchschnittlich ($p < 0,001$) hohen Alter von 11,1, 12,2 bzw. 11,9 Jahren vorgestellt. In der Literatur findet sich dagegen, dass die jungen erwachsenen Pferde mit 4–11 Jahren am häufigsten an ERU erkranken (Szemes und Gerhards 2000, Wiehen 2012). Das hohe Durchschnittsalter der oben genannten Rassen ist wiederum auf die schleichende Verlaufsform zurückzuführen. Der Krankheitsbeginn kann zwar schon in einem jungen Alter stattfinden. Da dies jedoch ohne auffällige Symptome passiert, wird die Entzündung erst in höherem Alter bemerkt, häufig erst dann, wenn das Pferd bereits Anzeichen einer Sehbehinderung zeigt. Daher sind die Augenbefunde bei Vorstellung des Pferdes in der Klinik oft schon weit fortgeschritten und das Pferd ist häufig bereits erblindet oder zumindest irreversibel stark sehbehindert.

Leptospirenergebnis

Die Untersuchung aus Augenflüssigkeit auf Leptospiren verlief bei 84% der Patienten positiv. Nur bei 16% verliefen alle 4

möglichen Untersuchungen negativ. Bei Betrachtung der verschiedenen Rassen fiel ein stark signifikanter Zusammenhang zwischen einem negativen Leptospirenbefund und den Rassen Appaloosa und Knabstrupper auf. 62,5% der Appaloosas und 56,3% der Knabstrupper hatten ein negatives Leptospirenenergebnis. Dass 62,5% der Appaloosas negativ getestet wurden steht in Einklang mit der Untersuchung von *Wiehen* (2012), bei der 70% der Appaloosas negativ waren, und der von *Dwyer* (1998), bei der 66,7% der Appaloosas negativ waren. Bei *Dwyer* (1998) wurde allerdings nur auf *Leptospira pomona* im Serum getestet und kein Leptospirennachweis im Auge durchgeführt, weshalb diese Untersuchung nicht mit der hier durchgeführten und der von *Wiehen* (2012) vergleichbar ist. Trotzdem kann aus der Untersuchung von *Dwyer* (1998) entnommen werden, dass Leptospiren bei der Uveitis der Appaloosas nicht so häufig beteiligt sind, da diese nur in 33,3% positiv getestet wurden im Vergleich zu 72,9% der anderen Pferde. Dass auch Knabstrupper häufiger ein negatives Leptospirenenergebnis aufweisen widerspricht der Untersuchung von *Wiehen* (2012), bei der nur 30% der Knabstrupper negativ getestet wurden. Allerdings bezog sie nur 7 Knabstrupper in die Untersuchung mit ein. In der hier durchgeführten Studie konnten immerhin 16 Knabstrupper berücksichtigt werden, von denen 56,3% negativ auf Leptospiren getestet wurden.

Bezieht man das Leptospirenenergebnis auf den Farbschlag konnte wiederum bei den Tigerschecken eine deutliche Abweichung zu den anderen Farbschlägen festgestellt werden. 58,3% der Tigerschecken wurden negativ getestet. Dies ist hauptsächlich dadurch bedingt, dass die Tigerschecken zum Großteil durch die häufig negativen Appaloosas und Knabstrupper repräsentiert werden. Sonstige Tigerschecken waren immerhin zu 33,3% negativ. Also auch noch doppelt so häufig als der Durchschnitt mit 16%.

Cyclosporin A Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis

Der Einsatz von suprachoroidalen Cyclosporin-Implantaten bei der Uveitis verhindert erneute Entzündungsschübe bei 50-89% der Pferde (*Gilger et al. 2010, Tömördy 2009*) und halbiert in etwa das Erblindungsrisiko von 47% auf 25% (*Gilger et al. 2010*). Insbesondere bei Appaloosas soll das Implantat zur Erhaltung der Sehfähigkeit von Vorteil sein, da die Erblindungshäufigkeit von 81% auf 12% gesenkt werden konnte (*Gilger et al. 2010*). Dieser Umstand könnte damit erklärt werden, dass Appaloosas häufig an einer Form der Uveitis leiden, die seltener durch Leptospiren verursacht ist, als bei anderen Pferden. Durch das CsA-Implantat werden die Leptospiren nicht aus dem Auge entfernt und können weiterhin zum Auslösen von Entzündungsschüben führen, was die geringere Wirkung bezüglich der Erhaltung der Sehfähigkeit bei anderen Pferden als Appaloosas erklären könnte.

Bei Pferden mit positivem Leptospirenbefund ist die Vitrektomie eine geeignetere Methode um erneute Entzündungen und einen damit einhergehenden Sehverlust zu verhindern, da die entzündungsauslösenden Leptospiren, genauso wie die Sicht beeinträchtigende Trübungen und Einlagerungen, dauerhaft aus dem Auge entfernt werden und dann keine erneuten Schübe auftreten (*Gerhards und Wollanke 2001, Wollanke et al. 2004*). Bei Pferden mit negativem Leptospiren-

renbefund dagegen ist die Vitrektomie nicht geeignet um erneute Entzündungen zu verhindern. So konnten nur bei 17,5% der vitrektomierten Pferde mit negativem Befund erneute Entzündungen verhindert werden, im Gegensatz zu 82,5% der Pferde mit positivem Befund (*Tömördy et al. 2010*). Da, wie in den hier durchgeführten Untersuchungen gezeigt, Appaloosas in 62,5% der Fälle einen negativen Leptospirenbefund aufweisen, ist die Durchführung einer Vitrektomie ohne vorherige Kammerwasseruntersuchung auf Hinweise auf eine Leptospireninfektion bei dieser Rasse nicht sinnvoll. Gleiches gilt auch für Knabstrupper (56,3% negativ) und Tigerschecken (58,3% negativ). Um auch bei den Pferden mit negativem Leptospirenbefund die Entzündungsschübe über einen längeren Zeitraum zu stoppen, ist der Einsatz eines suprachoroidalen CsA-Implantats die einzige Möglichkeit, da eine dauerhafte konservative Therapie, vor allem bei Pferden mit schleichendem Uveitisverlauf, nicht praktikabel und mit vielen Nebenwirkungen (z. B. Ulzeration der Kornea bei längerem Einsatz von Glukokortikoiden) behaftet ist.

Jedoch muss dabei berücksichtigt werden, dass dessen Einsatz nur bei Pferden sinnvoll ist, bei denen noch keine schwerwiegenden Komplikationen aufgetreten sind (*Gilger und Spiess 2006*). Dies limitiert den Einsatz bei den häufig Leptospiren-negativen Appaloosas, Knabstruppern und anderen Tigerschecken erheblich, da gerade bei diesen Rassen bzw. diesem Farbschlag gehäuft die schleichende Form der Uveitis auftritt. Da diese ohne eindeutige und schmerzhaftes Symptome abläuft, werden die Pferde häufig mit weit fortgeschrittenen Augenveränderungen vorgestellt, die oft auch schon zur Erblindung geführt haben. Das Problem der zu späten Erkennung von schleichenden Uveitiden könnte nur durch eine routinemäßige Augenuntersuchung, beispielsweise in Zusammenhang mit der jährlichen Impfung, bei den gefährdeten Rassen Appaloosa und Knabstrupper bzw. dem Farbschlag der Tigerschecken gelöst werden. Bei Pferden, die noch beidseits sehfähig oder nur auf einem Auge erblindet sind (85,1% der Appaloosas, 82,1% der Knabstrupper und 63,6% der sonstigen Tigerschecken), wäre allerdings der Einsatz eines CsA-Implantats in die beiden sehfähigen Augen bzw. im zweiten noch sehenden Auge möglich, wenn bei diesen Veränderungen im Sinne einer Uveitis festgestellt werden. Zumindest sollte, vor allem bei schon einseitiger Erblindung, eine genaue Überwachung des Auges und eine routinemäßige tierärztliche Untersuchung erfolgen, da gerade Appaloosas und Knabstrupper bzw. der Farbschlag der Tigerschecken gehäuft beidseitig erkranken (über 60%). So könnten entzündliche Veränderungen frühzeitig erkannt und langfristig mit einem CsA-Implantat therapiert werden.

Das suprachoroidale CsA-Implantat ist derzeit weder in Deutschland noch in den USA zugelassen (U.S. Food and Drug Administration 2013), so dass sich dessen Einsatz rein aus arzneimittelrechtlichen Gründen verbietet. Für Pferde mit negativem Leptospirenbefund stellt es allerdings nach derzeitigen Erkenntnissen internationaler Autoren die einzige Möglichkeit dar, die Entzündung dauerhaft und langfristig zu kontrollieren und die Sehfähigkeit zu erhalten, da dies mit einer konservativen lokalen oder systemischen Therapie nur schwer zu erreichen ist (*Gilger und Spiess 2006*). Insbesondere bei Appaloosas und anderen Tigerschecken, bei denen gehäuft die schleichende Verlaufsform der Uveitis vorkommt, wäre die kontinuierliche Wirkung des CsA-Implantats von Vorteil, da

die Entzündung nicht schubweise auftritt, sondern ständig subklinisch vorhanden ist und zur Zerstörung der Augenstrukturen führt (Gilger und Deeg 2011). Daher wäre eine Zulassung des suprachoroidalen Implantats ein wichtiger Schritt, um diese Lücke in der Therapie der Uveitis zu schließen und die Wirksamkeit dieser Therapie weiter zu überprüfen.

Fazit

Eine Zulassung des suprachoroidalen CsA-Implantats zur Therapie von nicht durch Leptospiren bedingten, rezidivierenden Uveitiden und schleichenden Uveitiden wäre eventuell von Vorteil, da es einerseits relativ sicher und über Jahre wirksam sein soll und es andererseits keines Mitwirkens des Patientenbesitzers und auch des Pferdes wie etwa bei täglicher Applikation eines Medikamentes bedarf. Allerdings ergeben sich nach derzeitigem Reglement Einschränkungen beim Einsatz so behandelter Pferde bei Reit- und Rennsportveranstaltungen, da die Verwendung solcher Implantate sowohl bei internationalen als auch nationalen Sportveranstaltungen als unerlaubte Medikation gilt. Ferner ist noch nicht genügend bekannt, wie sich die Wirkstoffabgabe auf den Heilungsverlauf von bei Pferden nicht seltenen Hornhautläsionen auswirkt.

Literatur

- Angelos J., Oppenheim Y., Rebhun W., Mohammed H., Antczak D. F. (1988) Evaluation of breed as a risk factor for sarcoid and uveitis in horses. *Anim. Genet.* 19, 417-426
- Baumgart A. (2014) Cyclosporin A und dessen möglicher Einsatz bei der Tigerschecken-Uveitis. *Diss. Med. Vet. München*
- Bellone R. R., Brooks S. A., Sandmeyer L., Murphy B. A., Forsyth G., Archer S., Bailey E., Grahn B. (2008) Differential gene expression of TPLPM1, the potential cause of congenital stationary night blindness and coat spotting patterns (LP) in the appaloosa horse (*Equus caballus*). *Genetics* 179, 1861-1870
- Brooks D. E., Matthews A. (2007) Equine ophthalmology. In K. N. Gelatt, *Veterinary ophthalmology* (4. Aufl.). Ames, Iowa [u.a.] Blackwell, 1165-1274
- Burkhardt C. G., Burkhardt C. N. (2005) The mole theory: primary function of melanocytes and melanin may be antimicrobial defense and immunomodulation (not solar protection). *Int. J. Dermatol.* 44, 340-342
- Deeg C. A. (2008) Ocular immunology in equine recurrent uveitis. *Vet Ophthalmol.* 11, 61-65
- Dwyer A. E. (1998) Visual prognosis in horses with uveitis ASVO Annual Meeting Boston, 22-23
- Dwyer A. E., Crockett R. S., Kalsow C. M. (1995) Association of leptospiral seroreactivity and breed with uveitis and blindness in horses: 372 cases (1986-1993). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 207, 1327-1331
- Forth W. (2005) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker (9. Aufl.). Elsevier Urban & Fischer
- Gerhards H., Wollanke B. (2001) Uveitis bei Pferden – Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde* 17, 319-329
- Gilger B. C., Deeg C. A. (2011) Equine recurrent uveitis. In B. C. Gilger, *Equine ophthalmology* 2. Aufl. Elsevier/Saunders, Maryland Heights, 317-349
- Gilger B. C., Spiess B. M. (2006) Surgical Management of Equine Recurrent Uveitis. In J. A. Auer, *Equine surgery*, 3. Aufl., Saunders, Philadelphia, 749-755
- Gilger B. C., Wilkie D. A., Clode A. B., McMullen R. J., Utter M. E., Komaromy A. M., Brooks D. E., Salmon J. H. (2010) Long-term outcome after implantation of a suprachoroidal cyclosporine drug delivery device in horses with recurrent uveitis. *Vet. Ophthalmol.* 13, 294-300
- Kacmaz R. O., Kempen J. H., Newcomb C., Daniel E., Gangaputra S., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T., Suhler E. B., Thorne J. E., Jabs D. A., Levy-Clarke G. A., Foster C. S. (2010) Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* 117, 576-584
- Kaese H. J., Flickinger G., Valberg S. J., Mickelson J. R., Binns M. M., Rutherford M. S. (2005) ELA microsatellite association with uveitis in the Appaloosa horse, 36th Annual Meeting of the ACVO, Nashville, TN, USA
- Kalsow C. M., Dwyer A. E. (1998) Retinal immunopathology in horses with uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 6, 239-251
- Lallemand F., Felt-Baeyens O., Besseghir K., Behar-Cohen F., Gurny R. (2003) Cyclosporine A delivery to the eye: A pharmaceutical challenge. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 56, 307-318
- McLaughlin S. A., Whitley R. D., Gilger B. C. (1992) Diagnosis and treatment of lens diseases. *Vet. Clin. North Am. Equine* 8, 575-585
- McLellan G. (2005) Equine Uveitis – What's New?, BrAVO - Winter Meeting, Birmingham
- Rutherford M. S., Kaese H., Hendrickson J. A., Wagner M. L., Mccue M. E., Binns M. M., Mickelson J. R., Valberg S. J. (2008) Equine Recurrent Uveitis Association With The Major Histocompatibility Complex, Plant & Animal Genomes XVI Conference, San Diego, CA
- Spiess B. M. (2010) Equine recurrent uveitis: the european viewpoint. *Equine Vet. J.* 42 Suppl 37, 50-56
- Szemes P. A., Gerhards H. (2000) Untersuchungen zur Prävalenz der equinen rezidivierenden Uveitis im Großraum Köln-Bonn. *Prakt. Tierarzt* 81, 408-420
- Terry R. B., Archer S., Brooks S., Bernoco D., Bailey E. (2004) Assignment of the appaloosa coat colour gene (LP) to equine chromosome 1. *Anim. Genet.* 35, 134-137
- Tömördy E. (2009) Verlaufsstudie nach Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Diss. Med. Vet. Zürich*
- Tömördy E., Hassig M., Spiess B. M. (2010) The outcome of pars plana vitrectomy in horses with equine recurrent uveitis with regard to the presence or absence of intravitreal antibodies against various serovars of *Leptospira interrogans*. *Pferdeheilkunde* 26, 251-254
- U.S. Food and Drug Administration. (2013) Designations List, abgerufen am 25.01.2013, von <http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/DevelopmentApprovalProcess/MinorUseMinorSpecies/ucm125445.htm>
- Wiehen L. E. (2012) Retrospektive Analyse zum Vorkommen der Equinen rezidivierenden Uveitis – unter Berücksichtigung der Leptospireninfektion – an der LMU München von 01/2005 bis 06/2010. *Diss. Med. Vet. München*
- Winterberg A., Gerhards H. (1997) Langzeitergebnisse der Pars-plana-Vitrektomie bei equiner rezidivierender Uveitis. *Pferdeheilkunde* 13, 377-383
- Wollanke B., Gerhards H., Brem S., Meyer P., Kopp H. (2004) Ätiologie der equinen rezidivierenden Uveitis (ERU): Autoimmunkrankheit oder intraokulare Leptospireninfektion? *Pferdeheilkunde* 20, 327-340