



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hovkräfta- en litteraturgenomgång

Cecilia Ekeberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 13

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hovkräfta- en litteraturgenomgång

Hoof canker- a review

Cecilia Ekeberg

Handledare:

Caroline Fossum, Magnus Åbrink, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinärfolkhälsovetenskap, sektionen för immunologi

Examinator:

Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: Stephen E. O'Grady

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 13

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: hovkräfta, hovsjukdom, infektion i hoven, inkar häst, behandlingsmetoder, etiologi

Key words: hoof canker, hoof disease, infection in the hoof, equine sarcoids, treatments, etiology

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3-4
LITTERATURÖVERSIKT	4
Förekomst.....	4
Patogenes.....	4
<i>Makroskopiska</i>	5
<i>Histologiska</i>	5
Etiologi	5
<i>Autoimmunsjukdom</i>	5
<i>Bakterier</i>	6-7
<i>Virus</i>	7
Diagnostisering	7
Behandling.....	7-9
Samband mellan hovkräfta och sarcoider (inkar) hos häst.....	9-10
Sarcoider (inkar) hos häst etiologi och patogenes	10
Behandling av sarcoider (inkar)	10-11
DISKUSSION	11-12
REFERENSLISTA.....	13

SAMMANFATTNING

Hovkräfta (*pododermatitis chronica verrucosa sive migrans*) eller i den engelska litteraturen hoof canker definieras som ett kroniskt tillstånd med hyperproliferation av hornproducerande celler och dermatit som drabbar den kaudala delen av mittstrålfåran och sidostrålfårorna initialt och som kan sprida sig till andra delar av hoven. Sjukdomen drabbar alla hästraser men prevalensen är högre hos tunga arbetshästar. Etiologin bakom sjukdomen är fortfarande okänd men på senare år har man sett ett samband med inkar hos häst som orsakas av bovint papillomvirus och hovkräfta. Om detta samband kan bekräftas med hjälp av fler undersökningar skulle effektivare behandling med antivirala och immunomodulerande medel kunna sättas in i ett tidigare skede. En rad olika behandlingsmetoder mot hovkräfta används kliniskt idag men det finns ingen helt effektiv behandling och risken för återfall är så stor som upp till 45 %. På grund av att effektiv behandling saknas, leder det till att många hästar årligen avlivas till följd av hovkräfta. Förhoppningen är att man i framtiden ska lyckas klarlägga etiologin bakom hovkräfta för att kunna ta fram effektiva behandlingar, så att färre hästar behöver avlivas på grund av denna plågsamma hovsjukdom.

SUMMARY

Hoof canker (*pododermatitis chronica verrucosa sive migrans*) is defined as a chronic condition with hyperproliferation of hornproducing cells and dermatitis that initially affects the caudal part of the frog but can also be spread to other parts of the hoof. Hoof canker affects all breeds but there's a higher prevalence in heavy draft horses. The etiology behind the disease is still not determined but during the last couple of years a relationship between equine sarcoids that are caused by bovine papillomavirus and hoof canker has been observed. If such a relation can be confirmed, a more effective treatment with antivirals and immunomodulating treatment may be used in an earlier phase of the disease. A number of different treatments against hoof canker are in use in the clinical work today but there is no total effective treatment against hoof canker and the risk for relapse is as high as up to 45 %. The lack of an effective treatment and the overhanging risk of relapse leads to euthanizing of horses every year because of hoof canker. Hopefully, future studies will reveal the etiology behind the disease and lead to a better treatment; reducing the need to euthanize horses because of this painful hoof disease.

INLEDNING

Hovkräfta (*pododermatitis chronica verrucosa sive migrans*) eller i den engelska litteraturen hoof canker definieras som ett kroniskt tillstånd med hyperproliferation av hornproducerande celler och dermatit som drabbar den kaudala delen av mittstrålfåran och sidostrålfårorna initialt och som sedan kan sprida sig ut mot sula, hovvägg och ballar samt till mer djupliggande vävnad (Brandt et al., 2011).

Etiologin bakom hovkräfta är fortfarande okänd; flera försök att identifiera eventuellt orsakande bakterier, virus och svampar har ännu inte gett resultat. Närvaro av spiroketer i den skadade vävnaden i förening med anaeroba bakterier har dokumenterats, men ännu kan inte ett orsakssamband med initiering och progression av sjukdomen upprättas. Även hypotesen om en autoimmun sjukdomsbakgrund har framlagts men inte bekräftats (Brandt et al., 2011).

Fuktig miljö, ohygieniska uppställningsförhållanden och dålig hovvård är accepterade exogena faktorer som gynnar sjukdomsutveckling och eventuella återfall. Men hovkräfta är inte bara begränsat till dåligt skötta hästar och dålig hovvård, utan ses också hos välskötta hästar med korrekt och regelbunden hovvård. Tidig hovkräfta kan förväxlas med strålröta (trush) eller bärrandsröta (white line disease: WLD) (Brandt et al., 2011). På grund av brist på effektiv behandling och återfall leder hovkräfta i många fall till avlivning. (Apprich & Licka, 2013)

I en studie som publicerades 2011 påvisade man bovint papillomvirus typ 1- och 2 (BPV-1/-2) hos 25 hästar med hovkräfta. Inkar och hovkräfta hos häst liknar varandra histopatologiskt vilket var anledningen till att den här studien genomfördes. BPV-1/-2 kombinerat med genetiska faktorer och eventuellt trauma vet man orsakar sarcoider vilket har effektiviserat behandlingen med hjälp av antivirala medel på senare år. Om ett samband mellan hovkräfta och BPV-1/-2 kan bekräftas kanske en effektivare behandling mot hovkräfta än den som finns idag skulle kunna korta behandlingstiden och minska antalet hästar som får återfall eller måste avlivas. (Brandt et al., 2011).

Hovkräfta är en ovanlig men allvarlig hovsjukdom som saknas information om i litteraturen för hovslagare och veterinärer. Med det här arbetet vill jag därför göra en genomgång av befintlig litteratur om hovkräfta för att klarlägga vad man vet om sjukdomen idag, men också för att visa på de senaste behandlingsmetoderna som används eller skulle kunna komma att användas i framtiden mot hovkräfta.

MATERIAL OCH METODER

För denna litteraturstudie har jag använt databaserna Web of Knowledge och PubMed och sökorden hoof canker, equine hoof canker, bovine papillomavirus, equine sarcoids, equine sarcoids review, equine sarcoids treatment. Med hjälp av de artiklar som jag funnit har jag hittat referenser som är relevanta för mitt arbete. Jag har även fått muntlig information från en hovslagare/djursjukvårdare, Bertil Samuelsson. Bertil har jobbat med hovsjukvård sedan 1960-talet och är en av de i Sverige som genomfört flest hovoperationer. Intervjun var nödvändig för att få inblick i hovkräftans utbredning i Sverige idag samt vilka de vanligaste behandlingsmetoderna är, då informationen om detta i litteraturen är bristfällig. Samt Simon

Curtis en av världens mest meriterade hovslagare för att få ett internationellt och praktiskt perspektiv över sjukdomen. (FWCF, HonAssocRCVS, England).

LITTERATURÖVERSIKT

Förekomst

Hovkräfta kan drabba en eller flera hovar och påträffas hos alla hästraser. Hovkräfta var tidigare en vanlig diagnos hos tunga arbetshästar, och en bidragande orsak till detta kan vara att de har ett mjukare och fuktigare horn. Idag är diagnosen inte lika vanlig, troligen på grund av den minskande populationen av tunga arbetshästar världen över (Brandt et al., 2011). Andra menar att fallen av hovkräfta som rapporterats har vuxit i antal, möjligen beroende på en större medvetenhet om sjukdomen. Olika klimat kan påverka uppkomsten av hovkräfta vilket gör att t ex prevalensen är högre i semitropiska klimat som t ex södra USA (Oosterlinck et al., 2011). Detta var också något som Simon Curtis påpekade, t ex ses större problem i Indien och Sydamerika och södra USA. Eftersom antalet fall är sporadiska, är det dock svårt att dra generella slutsatser om förekomsten av hovkräfta (Curtis, Simon., pers.medd., 2013). Oavsett om antalet fall av hovkräfta minskar eller ökar är det fortfarande ett relevant veterinärmedicinskt problem (Brandt et al., 2011). I Sverige har Bertil Samuelsson under sina ca 50 år på hästkliniken i Skara sett ett fåtal fall av hovkräfta, det har då rört sig om varmlodiga hästar och en Shire som var mycket hårt drabbad och dessvärre fick avlivas (Samuelsson, Bertil., pers.medd., 2013).



Lindrig hovkräfta i mittstrålfåran (www.equipodiatry.com, 25 mars2013).



Hov med frisk stråle men med en annan smärtsam hovsjukdom i form av kronisk fång (Egen bild).

Patogenes.

Makroskopiska fynd

I fall av grav hovkräfta finner man vid klinisk undersökning av hoven en illaluktande och ostaktig massa med ett kasseöst exsudat, med blomkålslika mjuka och vitaktiga epiteliala proliferationer, som är filamentösa i strålområdet. (Moe et al., 2009).

Histologiska fynd

Histologiskt är tidiga skador karakteriserade av proliferation av hornceller i corium och epitelet, hornproduktion sker fortfarande. Varefter sjukdomen framskrider fortsätter proliferationstakten att öka men hornproduktionen (keratinisering) avtar vilket leder till hyperplastisk epidermis och total frånvaro av horn i de fullt utvecklade skadorna. I en tidig rapport beskrevs hovkräfta som en primär acanthos och parakeratos. Histopatologiskt ses hyperplastisk och hyperkeratotiskt epitel med utstrålning av neutrofil inflammation (Moe et al., 2009).

Etiologi

Etiologin bakom hovkräfta är fortfarande okänd och troligtvis multifaktoriell. En rad studier och teorier har framlagts som förklaring till hovkräfta. Exogena faktorer som tros kunna bidra till sjukdomen är en fuktig och ohygienisk miljö. Men sjukdomen har trots detta många gånger setts hos välskötta hästar som fått regelbunden och god hovvård (Redding & O'Grady., 2012).

Autoimmun sjukdom

I en studie där endast en New Forest ponny ingick med långt gången och allvarlig hovkräfta kunde BPV-1 och 2 inte påvisas, bakterie och svampodlingar som sattes var också negativa. Därför framlade man teorin om att det kunde röra sig om en autoimmun sjukdom vilket gjorde att de opererade bort affekterad vävnad och provbehandlade sedan med prednisolon som är en kortikosteroid (1 mg/kg per oralt). Hästens skador läkte helt på åtta veckor (Jongbloets et al 2005).

Bakterier

I en undersökning där undersökningsmaterialet enbart kom från tre hästar av rasen Teenesse Walking Horse (TWH) hittades spiroketer. Författaren menar att spiroketerna kan bidra till patogen bakom den kroniska hovsjukdomen på samma sätt som spiroketer bidrar till bovin papillomatös digital dermatit (PDD) och smittsam digital dermatit hos får (CODD). Man letade i den här undersökningen efter spiroketer i vävnad från hästar drabbade av hovkräfta, men undersökning av frisk hovvävnad gjordes också. Ett stort antal spiroketer hittades i vävnad med hovkräfta men inte i kontrollgruppen som bestod av en quarterhäst och en TWH, vilket föreslår att spiroketer kan vara associerade till patogen bakom hovkräfta.

I en annan undersökning som bestod av två hästar och en kontrollhäst undersökte man om det fanns spiroketer i de drabbade hästarnas hovar och man försökte med hjälp av 16s RNA gensekvensering bestämma spiroketerernas fylogenetiska släktskap. Slutsatsen från det arbetet

föreslog ett samband mellan spiroketer och patogenesen vid hovkräfta även om etiologin inte kunde fastställas exakt (Moe et al., 2009).

Odlingar vid hovkräfta ger oftast tillväxt av olika *Bacteriodes spp* och *Fusobacterium Necrophorum* men dessa är troligen bara opportunistiska omgivningsbakterier som kan bidra till sekundär infektion (Redding & O'Grady., 2012).

Virus

En hypotes som framlagts på senare år är att det skulle kunna finnas ett samband mellan hovkräfta och sarcoider (inkar hos häst) vilka anses orsakas av BPV-1/-2. Med hjälp av PCR undersöktes förekomsten av BPV-1/-2 i prover från hästar med hovkräfta och från kontrollhästar. Proverna bestod av affekterad hovvävnad, intakt hud och mononukelära blodceller (PBMCs). Resultatet från PCR undersökningen påvisade BPV-1/-2 i 24/24 horn med hovkräftor, i 12/13 i prov och i 10/11 PBMC. I prov från kontrollgruppen med 13 hästar utan hovkräfta påvisade inget BPV-1/-2. Slutsatsen var att fynden tyder på ett samband mellan BPV-1/2 och hovkräfta. (Brandt et al., 2011). Patientgruppen utgjordes av 25 hästar med en medelålder på 12 år som mellan 2006-2009 besökte olika hästkliniker i Österrike. Alla hästar uppvisade milda till grava symtom på hovkräfta i en eller flera hovar vilket konfirmerades med klinisk undersökning. Ingen av dessa hade symtom på inkar eller andra skador i huden. Den negativa kontrollgruppen bestod av 13 hästar utan några symtom på hovkräfta eller BPV-1/2 relaterad hudåkomma. De var hästar som kom in efter varandra och av andra medicinska orsaker. Precis som hovkräfta är inkar mycket motståndskraftiga mot olika typer av terapier och tenderar att återkomma efter ineffektiv behandling. Dessa likheter samt den allmänna uppfattningen att ett infektiöst agens kan vara en bakomliggande orsak till hovkräfta var bakgrunden till undersökningen. Vävnad med hovkräfta och intakt hud från patienter med hovkräfta innehöll upp till 16 kopior av virusgenomet i varje cell. Den huvudsakliga onkogenen E5 är transkriberad i vävnad med hovkräfta och i PBMC från affekterade hästar. Av gruppen på 25 affekterade hästar var 16 st välskötta varmblodiga hästar. Detta bidrar ytterligare till den allmänna uppfattningen att den initiala orsaken till sjukdomen inte är försummad hovvård men att det kan leda till sekundära bakteriella infektioner som kan påverka sjukdomen. I tre av fallen rörde det sig om tunga arbetshästar med grav hovkräfta och försummad hovvård, av dessa avlivades två stycken av djurskyddskäl. Författaren föreslår fortsatta undersökningar för att kunna bekräfta att BPV-1/-2 är bakomliggande orsak till hovkräfta (Brandt et al., 2011).

Diagnostisering

Det är viktigt med en tidig diagnos av hovkräfta. Behandlingsresultaten förbättras och återfallsrisken minskar om hovkräftan inte hunnit sprida sig för mycket. Hovkräfta sammanblandas i många fall till en början med strålröta eller WLD. Anledningen till att hovkräfta förväxlas med strålröta beror på att de båda utgår från strålen. Skillnaden är att strålröta vanligtvis begränsar sig till strålfårorna eller där det finns någon skåra i fåran medan hovkräfta invaderar strålhornet varhelst i dess struktur. En annan viktig skillnad är att vid hovkräfta sker en förstoring, tillkomst av mer material i strålen medan det vid strålröta sker en förlust av vävnad i området. (Redding & O'Grady., 2012). För hästar där det hade dröjt med

korrekt diagnos på grund behandling mot strålröta istället fanns en signifikant högre risk för återfall, vilket understryker vikten av en korrekt diagnos och efterföljande behandling (Oosterlinck et al., 2011).

Om hovkräftan upptäcks tidigt kan man se små fokala områden med vad som ser ut som granulationsvävnad och som vid anskärning med hovkniv blöder lätt. Om ingen behandling sker kan spridning ske så att sjukdomen blir diffus och involverar hela strålen, ballarna, sulan och stratum medium i den palmara/plantara delen av hoven. Den karakteriseras vid grava fall med små fingerlika papiller av mjukt vitt material med ett blomkålslikt utseende. Vanligtvis kan en kraftig odör kännas men behöver inte vara närvarande. Den affekterade vävnaden blöder oftast kraftigt vid anskärning och beroende på affektionsgrad kan en kraftig palpationsömhet ses, samt varierande grad av hälta (Redding & O'Grady., 2012).

Diagnos ställs efter de makroskopiska förändringar som kan ses, samt eventuell lukt. En definitiv diagnos kan bara ställas med hjälp av en biopsi. Denna ska inkludera både frisk och sjuk vävnad (Redding & O'Grady., 2012).

Behandling

Ännu finns ingen effektiv behandling, prognosen är relativt dålig på grund av risken för återfall; upp till 45 % (Jongbloets et al., 2005). Ändå används en rad behandlingar med skiftande resultat på hästkliniker runt om i världen. Nedan presenteras olika behandlingsformer som är i bruk.

Enligt en artikel kan behandling ske genom kirurgiskt avlägsnande av det drabbade hornet vilket följs av kryoterapi, kraftig nedkylning av området till dess att hornet är hårt, vilket sedan upprepas en gång. Därefter följer daglig topikal behandling med 10 % benzyloxyperoxidkompress till dess att utläkning skett. Avlägsning av det affekterade hornet kan ske under generell eller lokal anestesi och kan utföras stående. En viktig åtgärd innan behandling är att hoven verkas innan åtgärd. En tourniquet runt kotledsområdet används för att stasa blodkärlen och minska blodflödet till hoven, detta är viktigt för att kunna skilja på oaffekterad och affekterad vävnad. Samma artikel hänvisar också till användningen av Prednisolon som är en kortikosteroid och som gett bra resultat. Användning av systemisk antibiotika rekommenderas ibland såsom oxytetracyclin och kloramfenikol, men enligt denna artikel är detta inte nödvändigt då de flesta hästar tillfrisknar utan detta. Vid bakterieodling ses oftast anaeroba bakterier, vilket gör att antibiotikan metranidazole kan vara ett bra val. Viktigast är att hålla området rent och torrt (Redding & O'Grady., 2012).

I en retrospektiv studie ingick 30 hästar med hovkräfta. Av dessa var 18 varmblod, 7 arbetshästar, 3 av annan ras och 2 av okänd ras. Studien genomfördes med hjälp av telefonintervjuer. I 28 av 30 fall var det ägaren som först upptäckte problemet med hovkräfta. I många fall sammanblandades den med strålröta, och i bara 5 av 28 fall kändes den igen som hovkräfta på en gång, medan det i 10 av 28 fall pågick flera månader med behandling mot strålröta innan man kunde ställa en korrekt diagnos. Prevalensen mellan fram och bakhovar var densamma och 13 av 30 hästar hade hovkräfta i alla fyra hovarna. Behandlingslängden på klinik kortades signifikant hos de hästar som fick prednisolonbehandling (ca 3 veckor) jämfört med de hästar som inte fick denna systemiska behandling. Långtidsuppföljning 3

månader till 6 år var möjlig för 24 hästar. Inga återfall rapporterades hos 10 hästar. Hos 14 hästar skedde återfall inom 1 år och av dessa avlivades 6 på grund av detta, medan de andra sköttes med vanlig kontinuerlig verkning. Prednisolonbehandlade hästar hade varken högre eller mindre risk för återfall, däremot kortades behandlingstiden för dessa (Oosterlinck et al., 2011).

Baserat på ett eventuellt samband mellan BPV-1/-2 och hovkräfta har sjukdomen behandlats effektivt med cisplatin som är ett av de mest potenta kemoterapeutiska ämnen som används inom humanvården och veterinärmedicinen. Cisplatin korslänkar DNA på flera olika sätt vilket leder till apoptos av cellen. En intralesional cisplatin kemoterapi både med och utan kirurgisk borttagning innan har haft positiv effekt på inkar hos häst. Denna artikel beskriver en ny och effektiv behandling av hovkräfta där man hoppas kunna korta konvalescentperioden med hjälp av cisplatinbehandling. I försöket användes 10 hästar som kom till hästkliniken i Wien mellan maj 2011 och oktober 2012 för behandling mot hovkräfta. Den första dagen verkades hästarna, rengjordes och bandagerades med desinfektionsbandage i väntan på operation vilken skedde 1 till 4 dagar efteråt. Med hjälp av en tourniquet skars affekterade epidermal och dermal vävnad bort under lokalanestesi. Två till sex dagar senare om frisk granulationsvävnad hade hunnit bildats och ingen sjuk vävnad hade återbildats påbörjades behandling med topikal cisplatin. Detta inkluderade tio behandlingar med cisplatinpasta (tillsammans med Metronidazole) och som upprepades varannan dag. Behandlade hovar bandagerades till dess att tillräcklig keratinisering hade skett och skoddes med täcksko. Under kemoterapin hölls hästarna isolerade från andra hästar och enbart behörig personal fick sköta dessa, isoleringen upprätthölls två dagar efter sista behandlingsdagen. Bandagering skedde i särskilda behandlingsstall och man var noggrann med att förhindra hud och ögonkontakt med cisplatin för personalen. Resultatet blev att skadorna läkte utan komplikationer, behandlingstiden var i genomsnitt 32 dagar. Fyra hästar skoddes med täckskor på grund av att de kirurgiska såren inte var fullt keratiniserade vid tiden för hemgång. En häst fick stå kvar på grund av att ägaren inte hade möjlighet att byta täcksko. Uppföljning av alla hästar skedde mellan 0-14 månader efter behandling, av samtliga hästar var det bara en häst som fick återfall, detta skedde 13 månader efter hemgång. Den häst som fick återfall hade vid behandlingens början mycket långt gånge hovkräfta. Behandling mot hovkräfta har oftast beskrivits som mycket tidskrävande, flera månader eller mer. Denna tid skulle kunna reduceras kraftigt med hjälp av cisplatinbehandling. Cisplatinbehandlingen är både tidssparande och kostnadseffektivt med en kortare behandlingsperiod på klinik än vid traditionell behandling av hovkräfta. Inga lokala eller systemiska bieffekter av cisplatin noterades hos hästarna, men det krävs mycket strikta hygienföreskrifter och säkerhetsregler för att skydda behandlande personal från kontakt med hud eller ögon. Detta gör att behandlingen bara kan ske på klinik (Apprich & Licka, 2013).

I Sverige har det funnits en rad olika behandlingar av hovkräfta, t ex har en behandling som används varit upprensning av det drabbade hornet samt rengöring med jodsprit och gipsbandage, ett antal av de hästar som behandlats på detta sätt har blivit återställda. (Samuelsson, Bertil., 18 mars 2013)

I Sverige har en behandlingsmetod varit att rensa upp det drabbade hornet och bränna med glödgat järn. Det är mycket svårt att få fram information varifrån användningen av denna metod skulle komma, det finns inga artiklar eller litteratur som nämner detta. Curtis som har stor erfarenhet från internationellt hovslageri har dock inte hört talas om denna behandlingsmetod tidigare (Curtis, Simon., pers.medd., 2013).

Samband mellan hovkräfta och sarcoider (inkar) hos häst

Sarcoider hos häst etiologi och patogenes

Inkar är lokalt aggressiva, fibroblastiska hudtumörer som drabbar hästar. Det är den vanligaste dermatologiska neoplasin hos häst, och ännu finns ingen effektiv behandling. Inkar orsakas av BPV-1/-2 även om mekanismerna, sjukdomsutvecklingen och epidemiologin inte är klarlagda. Risken att utveckla inkar är större hos yngre hästar. Vanligtvis uppkommer de på ställen av kroppen som lätt utsätts för trauma såsom huvud, ben och nedre delen av buken. (Chambers et al., 2003)

Histologiskt ses ett hyperplastiskt epitel som täcker prolifererande fibroblaster. Man har varken via histologiska eller immunohistokemiska metoder kunnat påvisa en viral infektion vilket gör att den anses vara en ickeproduktiv form. Men med hjälp av PCR har man kunnat amplifiera BPV-1/-2 från de allra flesta inkar (Chambers et al., 2003).

Förutom BPV-1/-2 samverkar troligen olika genetiska faktorer, skillnader i MHC-klass, kön och ålder för att sjukdomsutveckling ska ske. I en undersökning där man tittade på skillnader mellan MHC-II kunde man påvisa att hästar med MHC-II; W3 och B1 hade större risk att utveckla inkar. En svensk undersökning visade också att MHC-II; W13 hos svenska halvblodshästar är starkt förknippat med inkar. Risken för återfall var också större hos de hästar som hade MHC-II; W13 (Chambers et al., 2003).

Papillomvirus är normalt artspecifika, vilket inte är fallet för BPV eftersom den även drabbar hästdjur. Både BPV-1/-2 är så kallade delta papillomvirus som har förmåga att infektera olika raser och orsaka självläkande fibropapillom hos en art (nötkreatur) och fibroblastisk neoplasia hos en annan (hästdjur). Huruvida hästar kan överföra smittan till andra hästar eller om det krävs infektion från nötkreatur är omdiskuterat. Liksom möjligheten att det kan vara en vektorburen överföring. Enligt de senaste teorierna kan det finnas en hästanpassad BPV-stam. Om hästar vanligtvis är asymtomatiska bärare av den hästanpassade virusstammen och den finns hos en stor del av hästpopulationen skulle eventuellt trauma mot dermis kunna vara viktigare för utvecklingen av inkar än att hästarna blir utsatta för viruset. Då vissa MHC-II haplotyper är mer utsatta för utveckling av inkar än andra tyder det på att immunsvaret mot viruset kan vara avgörande för utvecklingen av inkar. Mekanismen bakom hur viruset kan transformera celler är inte helt klarlagd men den huvudsakliga BPV-E5 onkogenen kan binda till och aktivera platelet-derived growth factor β receptorn (PDGF β -R) men inte utveckla infektiösa virioner (Chambers et al., 2003). I odlade fibroblaster orsakar PDGF β -R aktivering en rad effekter som leder till fibroblasttillväxt och förlust av cell-cellkontaktshämning (Munday & Kiupel, 2010). BPV-E5 kan också leda till nedreglering av MHC-I hos cellerna

vilket gör att de skulle kunna undkomma immunförsvaret genom att cytotoxiska T-celler har svårt att känna igen dem som främmande (Chambers et al., 2003).

Behandling av sarcoider

Det finns idag inga helt effektiva behandlingar mot inkar, även om det på senare tid har utprovats en del preparat med goda resultat. En del kliniker har rapporterat positiva resultat med olicensierade preparat. Vanliga behandlingsformer inkluderar idag bortskärning, kryoterapi, och lokal immunomodulering. Det är svårt att dra några slutsatser från behandlingarna då de flesta skett utan kontrollstudier, på litet antal hästar eller vid testbehandling av hästar på kliniker.

Vid bortskärning uppvisar inkarna ofta hyperproliferation och risken för återfall är stor vilket har lett till spekulationer om att det kan leda till aktivering av latent BPV-1/-2 hos normal vävnad som omger det skadade området.

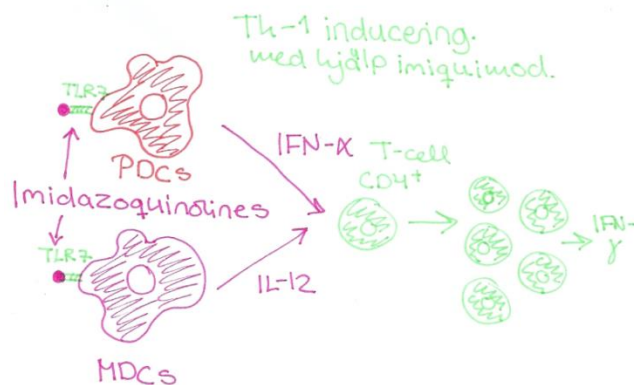
Sambandet med viruset skulle kunna ge möjlighet att använda antivirala terapier i behandlingen av inkar, vilket skulle kunna inkludera vaccin mot BPV-1/-2 i hästpopulationer med en hög incidens av inkar. Hos nötkreatur har man använt ett profylaktiskt vaccin som riktar sig mot capsidproteinet och detta har förhindrat infektion och utveckling av papillom. Ett annat vaccin, terapeutiskt vaccin mot E7 protein har gjort att tillbakagång av redan bildade papillom/inkar kunnat ses. På senare tid har BPV-E5 proteinet föreslagits vara ett passande antigen för terapeutisk vaccination, både som membranassocierat och därmed immuntillgängligt protein och dess troliga vikt för utveckling av inkar. Mer forskning behöver dock göras på området innan detta är möjligt (Chambers et al., 2003).

I en artikel får man positivt resultat med topikal behandling med Aciclovir (används framförallt på herpesvirus) som man provat på 22 hästar mellan 2006-2009 som kommit in för behandling på klinik. Diagnos ställdes kliniskt och med PCR, kirurgisk borttagning av inkarna till hudnivå innan den topikala behandlingen sattes in genomfördes. Alla 47 (100 %) inkar svarade på behandlingen med Aciclovir med total tillbakagång hos 68 % av inkarna, inga återfall hade rapporterats när artikeln skrevs. Av de återstående inkar (32 %) som inte svarade på behandlingen kan tjockleken på dem haft betydelse för resultatet (Stadler et al., 2011).

I en annan artikel från 2006 finns det beskrivet hur man använder 5 % imiquimodkräm som har antiviral och antitumöraktivitet genom sin förmåga att inducera t ex interferoner och andra cytokiner hos immunförsvaret. I studien ingick 15 hästar med totalt 19 inkar. 80 % av inkarna visade på en 75 % reduktion av inkarna och av dessa gick 60 % tillbaka helt efter 8-32 veckors behandling. En del bieffekter rapporterades såsom alopecier, erytem, depigmentering etc (Nogueira et al., 2006).

Imiquimoden fungerar som en syntetisk ligand till toll-lik receptor 7 (TLR-7) som finns på dendritiska celler. Toll-lika receptorer är involverade i det medfödda immunförsvaret för att känna igen främmande mikrobiella strukturer på t ex virus. Imiquimoden binder till TLR-7 vilket i sin tur inducerar produktionen av cytokiner; framförallt interferon- alfa (IFN- α) och interleukin 12 (IL-12), dessa cytokiner aktiverar T-celler och det förvärvade immunförsvaret, och styr mot ett Th-1 svar med cytotoxiska T celler (CTL)- IFN- α är viktigt för den

cytotoxiska aktiviteten eftersom det aktiverar NK-celler. BPV nedreglerar uttrycket av MHC I vilket gör NK-cellerna extra betydelsefulla för att förstöra tumöromvandlade celler men IFN- α uppregerlar också uttrycket av MHC I så att CTL kan angripa de infekterade cellerna. De Toll-likareceptorerna är därför viktiga för både det medfödda och det förvärvade immunförsvarets förmåga att eliminera virusdrabbade celler. De dendritiska cellerna fagocyterar också virusangripna celler och presenterar virusprotein på sina MHC II så att T-hjälparceller stimuleras (Shizuo & Hiroaki, 2003).



Modifierad bild på utvecklingen av ett Th-1 svar med användning av Imiquimod (Shizuo & Hiroaki, 2003).

Behandling lokalt med interleukin-2 (IL-2) har gett positivt resultat på tumörer utan några större bieffekter. I en studie jämförde man användningen av IL-2 och IL-2 i kombination med cisplatin. Systemisk behandling med IL-2 ger mycket bieffekter, förutom mindre bieffekter ger också lokal administrering bättre behandlingsresultat. IL-2 och cisplatin har en synergistisk effekt och i studien fick man bättre resultat (regression av inkarna) när man kombinerade IL-2 och cisplatin. Med bara IL-2 behandling fick man också en tillbakagång men inte lika signifikant. Vid behandling med IL-2 sågs diffus infiltration av lymfocyter och kluster med eosinofiler och fokala ödem med apoptotiska tumörceller. Efter behandling av IL-2 och cisplatin syntes en kraftigare inflammation. En kraftigare infiltration av eosinofiler framförallt runt blodkärlen sågs och perivaskulär aggression av lymfocyter var tydligare vid behandling med IL-2 och cisplatin, ansamling av plasmaceller var också större med den behandlingen. Tydligast var framförallt en kraftig eosinofil infiltration. (Spoomakers et al., 2003)

DISKUSSION

Ämnet hovkräfta är mycket svårt att diskutera på grund av en rad orsaker. Dels saknas det litteratur i ämnet och de få artiklar som finns i databaserna har ett mycket litet hästmateriale som det är svårt att dra några korrekta slutsatser från. Eftersom antalet fall i Sverige är så litet är det inte heller så många hovslagare och veterinärer som har kommit i kontakt med hovkräfta och de som har gjort det har behandlat det på olika sätt.

Det här arbetet har framförallt inriktat sig på det samband som en del forskare sett mellan hovkräfta och inkar och det i så fall gemensamma agens som BPV-1/-2 skulle kunna utgöra. Mer studier skulle behöva göras för att kunna se om sambandet mellan BPV-1/-2 och

hovkräfta är korrekt eller om det bara skulle bero på slumpen att man återfinner viruset i hästar som är drabbade med hovkräfta. Exempelvis skulle studier kunna göras genom PCR-undersökning av samtliga hästar som drabbas av hovkräfta i Sverige i samarbete med Svenska Hovslagarföreningen och verksamma hovslagare/veterinärer i Sverige, då de som vanligtvis kommer i kontakt med hovkräfta är hovslagaren, alternativt hästägaren.

En snabbare och säkrare diagnostik med hjälp av PCR för att kunna detektera BPV-1/-2 skulle kunna vara en möjlighet i framtiden. Detta skulle minska risken för felaktig behandling eller sammanblandning med strålröta. En korrekt diagnos ger en bättre prognos och minskar risken för återfall enligt tidigare undersökningar.

I framtiden kanske en effektivare behandling genom debridering av affekterat horn som sker redan idag i kombination med virala medel kunna ge en bättre prognos och kortare behandlingstid. Idag används inte antivirala medel i samband med debrideringen. Debridering utan antivirala medel tros vara kontraproduktivt då detta stimulerar viruset efter studier gjorda på inkar. Ett antal hästar har dock blivit helt återställda efter enbart debridering, detta skulle kunna förklaras med att man fått bort all virusdrabbad vävnad, hästens immunförsvar klarar av att eliminera viruset eller att de exogena faktorer som kan ha bidragit till sjukdomen har försvunnit. Alternativt att det inte rört sig om äkta hovkräfta utan sammanblandats med djup strålröta.

Allmänt skulle mer forskning om hovkräfta men också andra hovsjukdomar behöva göras i framtiden för att få säkrare och bättre behandlingsresultat. Idag bygger mycket av behandlingar i samband med hovsjukdomar på beprövad erfarenhet och är alltså evidensbaserade, beprövad erfarenhet i kombination med vetenskapliga studier skulle kunna ge ett optimalt resultat och hindra lidande för ett flertal hästar. Detta går bara att uppnå med ett bra samarbete mellan hovslagare och veterinär.

REFERENSLISTA

- Apprich, V & Licka, T. (2013) Equine Hoof Canker: a clinical trial of topical cisplatin chemotherapy. *Veterinary Records*, 10, 1-3.
- Brandt, S., Schoster, A., Tober, R., Kainzbauer, C., Burgstaller, J.P., Haralampus, R., Steinborn, R., Hinterhofer, C., & Stanek, C. (2011) Consistent detection of bovine papillomavirus in lesions, intact skin and peripheral blood mononuclear cells of horses affected by hoof canker. *Equine veterinary journal*, 43, 202-209.
- Chambers, G., Ellsmore, VA., O'Brien, PM., Reid, SWJ., Love, S., Campo, MS & Nasir, L. (2003) Association of bovine papillomavirus with the equine sarcoid. *Journal of General Virology*, 84, 1055-1062.
- Jongbloets, AM., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, MM., Meeus, PJ & Back, W. (2005) Equine exudative canker: an (auto-)immune disease? *Tijdschr Diergeneeskde*, 130, 106-109.
- Moe, K K., Yano, T., Kuwano, A., Sasaki, S & Misawa, N. (2010) Detection of Treponemes in Canker Lesions of Horses by 16S rRNA Clonal Sequencing Analysis. *Journal Veterinary Medicine Science*, 72, 235-239.
- Munday, J.S & Kiupel, M. (2010) Papillomavirus-associated cutaneous neoplasia in mammals. *Veterinary Pathology*, 47, 254-264.
- Nagamine, C., Castro, F., Buchanan, B., Schumacher, J & Linden, C. (2005) Proliferative pododermatitis (canker) with intralesional spirochetes in three horses. *Journal Veterinary Diagnostic Invest*, 17, 269–271.
- Nogueira, SAF., Torres, SMF., Malone, ED., Diaz, SF., Jessen, C & Gilbert, S. (2006) Efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of equine sarcoids: a pilot study. *Veterinary Dermatology*, 17, 259-265.
- Oosterlinck, M., Deneut, K., Dumoulin, M., Gasthuys, F & Pille, F. (2011) Retrospective study on 30 horses with chronic proliferative pododermatitis (canker). *Equine Veterinary Education*, 23, 466-471.
- Rich Redding, W & O'Grady, Stephen E. (2012) Nonseptic Diseases Associated with the Hoof Complex: Keratoma, White Line Disease, Canker, and Neoplasia. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 28, 407-421.
- Shizuo, Akira & Hiroaki, Hemmi. (2003) Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunology Letters*, 85, 85-95.
- Stadler, S., Kainzbauer, C., Haralampus, R., Brehm, W., Hainisch, E & Brandt, S. (2011) Successful treatment of equine sarcoids by topical acyclovir application. *Veterinary Record*, 168.
- Spoormakers, TJP., Klein, WR., Jacobs, J.JL., Van den Ingh, Ts.GAM., Koten JW & Den Otter, W. (2003) Comparison of the efficacy of local treatment of equine sarcoids with IL-2 or cisplatin/IL-2. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 52, 179-184.