

# Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von ACS/ORTHOKIN/IRAP beim Pferd

■ THOMAS WEINBERGER

## ► Zusammenfassung

Gelenkerkrankungen beim Pferd stellen ein grosses Problem dar. Der Einsatz von Hyaluronsäure und Glukokortikoiden stellten in der Vergangenheit die Methode der Wahl dar. Von grundsätzlichen Regenerationen im Gelenk konnte dabei nicht ausgegangen werden. Der Einsatz von ACS in Form von IRAP soll durch die Mischung und Konzentration positiver körpereigener Substanzen, wie u.a. das IL-1RA eine Heilung bzw. deutliche Verbesserung des Gelenkproblems ermöglichen. Die vorliegende Studie beschreibt die zwei- bis dreimalige Behandlung von insgesamt 262 Pferden an verschiedenen Gelenken mit dem Produkt IRAP. Alle Pferde waren vorbehandelt mit Hyaluronsäure und/oder Glukokortikoiden. 12 Wochen nach der Behandlung waren noch 178 lahmheitsfrei und zurück im normalen Training. Es wurden keine negativen Nebenwirkungen beobachtet.

► **Schlüsselwörter:** IRAP, ACS, Orthokine, IL-1RA, Hyaluronsäure, Glukokortikoide, Gelenkerkrankungen, MRI

## Einführung:

Die Gelenkerkrankungen spielen in der Pferdeorthopädie seither die größte Rolle. Durch die Einführung neuer Untersuchungsmethoden wie die Kernspin- und Computertomographie bei gleichzeitiger Verbesserung der digitalen Röntgen- und Ultraschalltechnik, können Diagnosen präziser gestellt werden. Mit der Verfeinerung der Diagnosemöglichkeiten wurden in der Pferdemedizin auch neue Therapiemethoden entwickelt. Eine Gruppe von neuartigen Therapieansätzen wird als regenerative Therapie bezeichnet. Darunter wird der Einsatz von Stoffen und Substanzen verstanden, die weitestgehend im Rahmen von biotechnologischen Verfahren erzeugt werden und zum Ziel haben Beschädigungen,

## Clinical experience with ACS/Orthokine/IRAP in horses

### Summary

*Joint diseases are a big problem in horses. The use of hyaluronic acid and glucocorticoids were standard treatments in the past. With these therapies a regeneration in the joint could not be expected in general. The use of IRAP as an ACS product with its different autologous components should give the option of serious improvement or regeneration of the joint disease. The presented study describes the treatment for two or three times of total 262 horses at different joints with the product IRAP. All horses were pretreated with hyaluronic acid and/or glucocorticoids. 12 weeks after the last treatment 178 horses were still lamefree and back to normal training. There were no negative side effects observed.*

**Key words:** IRAP, ACS, Orthokine, IL-1Ra, hyaluronic acid, glucocorticoids, osteoarthritis, MRI

auch im Bereich des Gelenkknorpels, auszuheilen bzw. deren Heilung zu fördern. Im Folgenden wird die Verwendung des biotechnologischen Produktes IRAP als intraartikuläre autologe Therapie bei Gelenkerkrankungen näher beschrieben.

Der Einsatz von autologen konditioniertem Serum (ACS) beim Pferd in der Form der Produkte Orthokine bzw. IRAP (Fa. Orthogen, Düsseldorf) zur Behandlung von Osteoarthritis erfolgt seit dem Jahr 2001. Dieser biotechnologische Ansatz wird in der Humanmedizin schon seit den 90iger Jahren erfolgreich eingesetzt. In der Pferdemedizin kamen und kommen traditionell in der Regel die Produktgruppen Hyaluronsäure und Glucocorticoide bei der Behandlung von Gelenkproblemen zum Einsatz. Die Wirksamkeit der Hyaluronsäure beschränkt sich dabei auf einen positiven Einfluß auf den Gelenkstoffwechsel. Die Glucocorticoide in Form von Kurzzeit und Langzeit bzw. Depotpräparaten sind nur in der Lage akute Entzündungserrscheinungen im Rahmen der Produktion und Ausschüttung der Entzündungsfaktoren zu reduzieren. So werden die akute Synovialitis und der Gelenkerguß positiv beeinflusst und die Schmerzhaftigkeit eines erkrankten Gelen-

kes reduziert oder gelöscht. Mögliche Knorpelschäden oder ein möglicher weiterer Knorpelabbau durch Interleukin-1 werden durch die Hyaluronsäure und die Glucocorticoide nicht positiv beeinflusst. Beim Einsatz von Glucocorticoiden wurden auch negative Auswirkungen auf den Knorpelstoffwechsel nachgewiesen und ein weiterer mechanischer Abbau bei einer entsprechenden Beschädigung muss erwartet werden. So war in der Human- und Pferdemedizin der Behandlungsansatz der Osteoarthritis in der Vergangenheit dadurch geprägt, dass die schmerzhaften Symptome aber nicht die eigentliche Pathogenese therapiert wurde.

Im Rahmen einer ausgeprägten Gelenkentzündung werden lokal Cytokine freigesetzt, die wiederum die Beschädigung des hyalinen Knorpels und seiner Matrix provozieren. Dieser von dem eigentlichen Insult unabhängige Reiz führt wiederum zur Ausschüttung von lokalen destruktiven und die Matrix weiter beschädigenden Faktoren. Eine negative Kette von Reaktionen, die den Stoffwechsel der Knorpelmatrix beeinflussen, wird so unterstützt. In der Human- und Pferdemedizin wurde nachgewiesen, dass dabei Interleukin-1 eine besondere Rolle spielt. Im Körper wird aber auch der Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1RA) gebildet. Dieser ist in der Lage sich auf der Knorpeloberfläche an die Rezeptoren für Interleukin-1 zu legen und einen negativen Einfluss des Interleukin-1 zu verhindern. In der Humanmedizin gibt es die Theorie, dass insbesondere bei chronischen Arthritiden der Gehalt an IL-1Ra zu gering ist, um eine Zerstörung zu verhindern.

### Methodik:

Bei der Produktion von ACS wird selektiv die Produktion von entzündungshemmenden Cytokinen und Wachstumsfaktoren angeregt. Im Rahmen der Verwendung des IRAP-Sets (Abb. 1) wird das Blut des Pferdes mit beschichteten Glasperlen (Abb. 2) in Verbindung gebracht. Im Rahmen einer Inkubation von 24 Stunden bei Körpertemperatur werden peri-



Abb. 1: Das IRAP-Set zur Produktion von ACS beim Pferd.



Abb. 2: Die beschichteten Glasperlen zur Anregung der Produktion von nutzbaren Cytokinen aus dem Pferdeblut.

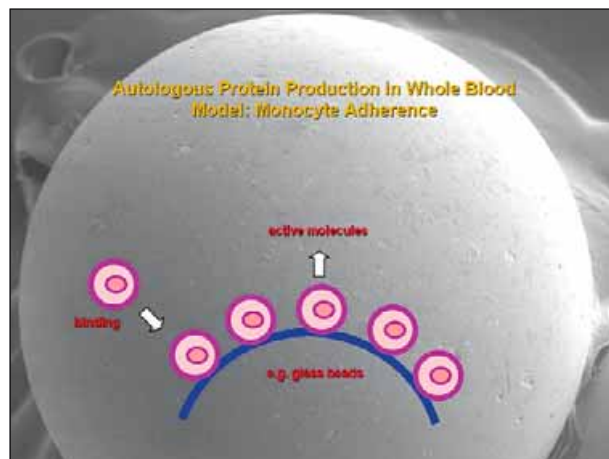


Abb. 3: Schematische Darstellung der Anheftung von Monocyten an den Glasperlen und Produktion von positiven Cytokinen.

phäre Blutleukozyten angeregt eine erhöhte Menge von endogenen antiinflammatorischen Cytokinen, inkl. IL-1ra zu produzieren (Abb. 3).

Die Abbildungen 4 und 5 illustrieren den Arbeitsablauf zur Produktion des ACS. Dem zu behandelndem Pferd (autologe Methode) wird mit der speziellen Spritze unter sterilen Kautelen 50 ml Blut aus der Vene entnommen. Direkt danach wird die sauber verschlossene Spritze aufrecht stehend zur Inkubation bei 37°C in einen Wärmeschrank gestellt. Nach 24 Stunden wird die gesamte Spritze in einer speziellen Zentrifuge für 10 Minuten bei 3700 U/min zentrifugiert. Danach wird unter sterilen Kautelen das Serum in einer weiteren Spritze vorsichtig separiert und dann über einen Sterilfilter (0,2 µm) in 2 ml Spritzen abgefüllt (Abb. 6). Nach ordnungsgemäßer Beschriftung kann das gewonnene ACS bei minus 18°C für 7 Monate gelagert oder direkt verwendet werden. Vor der eigentlichen Injektion in ein Gelenk soll das ACS noch einmal durch einen Sterilfilter gespritzt werden. Für die eigentliche Gelenkinjektion gelten die in der Pferdemedizin üblichen Vorkehrungen.

### Material:

Im Rahmen dieser Studie wird die Auswertung von Behandlungen an 262 Pferden (87 Dressurpferde, 45 Springpferde, 73 Freizeitpferde, 39 Rennpferde (Vollblut), 18 Quarter-Pferde vorgestellt. Es wurden 110 Hufgelenke, 87 Fesselgelenke, 26 Karpalgelenke, 33 Sprunggelenke und 6 Hüftgelenke behandelt. Die Altersverteilung lag zwischen 20 Monaten und 14 Jahren. Von den 262 beschriebenen Fällen waren 12 Pferde Hengste, 123 Pferde Stuten und 127 Pferde Wallache.

Voraussetzung, um in diese Gruppe aufgenommen zu werden, war, dass alle Pferde mit üblichen intraartikulären Behandlungen wie Hyaluronsäure und/oder Glucocorticoiden vorbehandelt waren. Vor der Behandlung mit ACS wurde die klinische Relevanz der betroffenen Gelenke durch eine Lahmheitsuntersuchung bestätigt. Ausschlaggebend für eine Aufnahme in diese Gruppe waren eine positive Gelenkanästhesie und klinische Befunde, die mit einer Gelenkproblematik korrelierten. Zusätzlich wurden röntgenologische Untersuchungen und teilweise kernspintomographische oder ultrasonographische Untersuchungen durchgeführt. Lagen deutliche Gelenkumbauprozesse oder extreme Knorpeldefekte mit einer partiellen Kompletzerstörung von tragenden Knorpelbereichen vor, wurden diese Pferde von der Untersuchungsgruppe ausgeschlossen. Das Therapieschema mit IRAP war:



Abb. 4: Schematische Illustration des Produktionsablaufes von ACS. Erst die Blutentnahme, dann die Inkubation für 24 Stunden mit der darauffolgenden Zentrifugierung.

Quelle Abb. 4 und 5: Orthogen Veterinary GmbH, Düsseldorf



Abb. 5: Das Serum wird nach der Zentrifugation abgenommen und durch einen Steril-Filter gespritzt. Die abgefüllten Portionen stehen zur Behandlung oder dem Einfrieren bei minus 18°C bereit.



Abb. 6: Darstellung der Abfüllung des fertigen Serums über den Sterilfilter in kleine 2 ml Portionen.

2 bis 3 Injektionen im Abstand von 8 bis 12 Tagen, zwei Tage Boxenruhe nach jeder Injektion, Schritt führen bis zur nächsten Injektion und nach der letzten Injektion individuelle Trainingspläne. Zum Teil wurden auch Beschlagskorrekturen und orthopädische Beschläge verwendet. Die Einteilung der klinischen Lahmheitsuntersuchung erfolgte nach dem AAEP Score von 0 (nicht lahm) bis 5 (höchstgradig lahm, keine Belastung des betroffenen Beines in der Bewegung). Die Pferde wurden nach ca. 6 Wochen und nach ca. 12 Wochen nachuntersucht. Die Grundbeurteilung erfolgte durch eine klinische Untersuchung. In den Fällen in denen keine klare Verbesserung bzw. Löschung der Lahmheit auftrat, wurde häufig eine weitere Gelenkanästhesie zur Bestätigung der Grundproblematik durchgeführt.

### Ergebnis:

Von den 262 behandelten Pferden zeigten 199 eine Löschung der Lahmheit nach ca. 6 Wochen. 22 der verbliebenen 63 Pferde zeigten eine Verbesserung der Lahmheit. Nach ca. 12 Wochen waren noch 178 von 262 Fällen lahmheitsfrei und im normalen Training. Bei allen Behandlungen wurden keine negativen Nebeneffekte wie Reaktionen auf die intraartikuläre Injektionen festgestellt.

### Diskussion:

In der tierärztlichen Anlage des Autors wurden seit 2001 mehrere tausend Injektionen mit dem ACS durchgeführt. Da es keine verwendbaren tiermedizinischen Vorarbeiten gab, wurden auf der Basis der humanmedizinischen Erkenntnissen und der Möglichkeiten in der Pferdemedizin Behandlungsschemata entwickelt (Abb. 7). Grundsätzlich gilt in der direkten Übernahme aus der Humanmedizin, dass das ACS als Behandlungsalternative bis zum Arthrosegrad 3 (3/4) eingesetzt wurde. Liegt eine komplette Knorpelzerstörung vor, ist eine Verbesserung des klinischen Zustandes nicht ausgeschlossen, aber diese wird nicht dauerhaft sein (Abb. 8 u. 9). Des Weiteren gilt, dass die IL-1RA im Konkurrenzkampf um die Rezeptorenplätze mit den im Gelenk vorhandenen IL-1 stehen. Daher muss vor einer Injektion des ACS ein möglicher Gelenkergebnis soweit wie möglich reduziert werden. In besonders schweren Fällen werden vor der ersten ACS-Behandlung Gelenkspülungen/Arthroskopien durchgeführt. Nach der Behandlung werden ähnliche Therapieschemata wie bei Gelenkinjektionen mit anderen Produkten angewandt.

Auf Grund des zur Zeit vorhandenen Wissens muss davon

Indication list and treatment regime for joint problems	
	Group 1
	amount/injection: repeats:
coffin joint	a: 4–6 ml r: 2–3 x 8–14 days
pastern joint	a: 2–4 ml r: 2–3 x 8–14 days
fetlock joint	a: 4–6 ml r: 2–3 x 8–14 days
carpal joint/one section	a: 2–4 ml r: 2–3 x 8–14 days
elbow joint	a: 4–6 ml r: 2–3 x 8–14 days
shoulder joint	a: 4–8 ml r: 2–3 x 8–14 days
TMT joint/spavin bone	a: 1–2 ml r: 2–3 x 8–14 days
hock joint	a: 6–8 ml r: 2–3 x 8–14 days
stifle joint/three sections	a: 4–8 ml r: 2–3 x 8–14 days
hip joint	a: 4–8 ml r: 2–3 x 12–21 days

Abb. 7: Eine vom Autor entwickelte Therapietabelle zur Verwendung von IRAP beim Pferd.



Abb 8: MRI Darstellung (sagital, T1) eines Hufgelenkes mit einem extrem starken Knorpelverlust (s. Pfeil).

ausgegangen werden, dass bei der Verwendung von IRAP/ACS nicht eine Monosubstanz den positiven therapeutischen Effekt erzielt sondern, dass die Kombination verschiedener körpereigener Komponenten wie Antiinterleukin IL-1RA und auch andere Zytokine sowie verschiedene Wachstumsfaktoren das Gesamtergebnis ausmachen. Da es bisher keine Tests zur Quantifizierung der Inhaltsstoffe gibt, ist eine klare Zuordnung noch schwierig.

Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse bei der IRAP-Behandlung sehr zufriedenstellend. Die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass der Einsatz von ACS/IRAP bei therapieresistenten Gelenkerkrankungen, mittleren Knorpelbeschädigungen und als unterstützende Therapie bei arthroskopierten Gelenken sinnvoll ist. Die biotechnologische, autologe Therapie mit IRAP



Abb 9: MRI Darstellung (Frontal, T1) eines Hufgelenkes mit einem extrem starken Knorpelverlust (s. Pfeil).

scheint daher eine sinnvolle Ergänzung zu den vorhandenen Gelenktherapien darzustellen. ■

#### ■ Verfasser:

Thomas Weinberger  
Pferdeambulanz Burg Muggenhausen GmbH  
Weinberger@pferde-klinik.info

#### Literatur

- Frisbie DD, Kawcak CE, Wery NM, et al. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007; 68:
- Frisbie DD, Kawcak CE, Baxter GM, et al. Effects of 6alpha-methylprednisolone equine osteochondral fragment exercise model. *Am J Vet Res*
- Frisbie DD, Kawcak CE, Trotter GW, et al. Effects of triamcinolone acetonide on osteochondral fragment exercise model. *Equine Vet J* 1997
- Kawcak CE, Frisbie DD, Trotter GW, et al. Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *Am J Vet Res* 1997 Oct; 58 (10):
- Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, et al. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist. *Gene Ther* 2002 Jan; 9 (1): 12-20
- Frisbie DD, Kawcak CE, Wery NM, et al. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2007 Mar; 68