

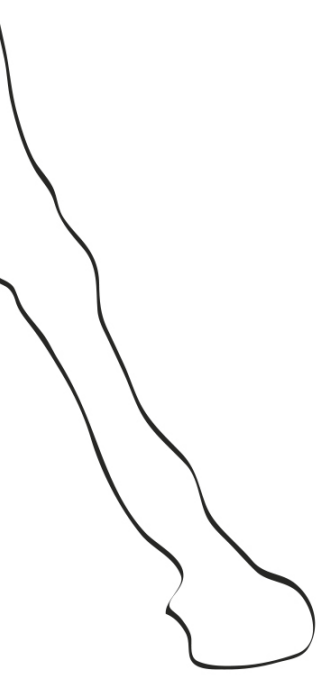
Aus der
Klinik für Pferde
allgemeine Chirurgie und Radiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

**Autologes Conditioniertes Serum (ACS) in der Behandlung
von Osteoarthritis des Hufgelenks und Komplikationen
nach intraartikulärer Anwendung beim Pferd**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rosmarie Kristina Warner
Tierärztin aus Düsseldorf

Berlin 2018
Journal-Nr.: 4011



**Aus der
Klinik für Pferde
allgemeine Chirurgie und Radiologie
des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin**

**Autologes Conditioniertes Serum (ACS) in der Behandlung von Osteoarthritis des
Hufgelenks und Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung beim Pferd**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin**

**vorgelegt von
Rosmarie Kristina Warner
Tierärztin aus Düsseldorf**

**Berlin 2018
Journal-Nr.: 4011**

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek

Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Christoph Lischer

Zweiter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Robert Klopfleisch

Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. Ralf Einspanier

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

horses, lameness, osteoarthritis, joints, injections, anaesthesia, radiography, magnetic
resonance imaging

Tag der Promotion: 19.03.2018

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
2	Wissenschaftliche Veröffentlichungen in peer reviewed Journals	8
2.1	Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie	8
2.2	Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung von ACS (IRAP®) beim Pferd – Retrospektive Studie	9
3	Anhang Publikationen	10
3.1	Publikation 1	10
3.2	Publikation 2	19
4	Erklärung über den Eigenanteil an den wissenschaftlichen Arbeiten in peer reviewed Journals	27
4.1	Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie	27
4.2	Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung von ACS (IRAP®) beim Pferd – Retrospektive Studie	28
5	Diskussion	29
6	Zusammenfassung	33
7	Summary	35
8	Referenzen für Einleitung und Diskussion	37
9	Abkürzungsverzeichnis	39
10	Publikationsverzeichnis	40
11	Selbstständigkeitserklärung	41

1 Einleitung

Osteoarthritis (OA) ist eine der häufigsten Lahmheitsursachen beim Pferd und führt in der Regel zu einem vorzeitigen Ende der sportlichen Karriere des betroffenen Tieres (Sutton et al. 2009). Typische Symptome sind Lahmheit, Flexionsschmerz, Wärme, eine vermehrte Gelenkfüllung und je nach Ausmaß der periartikulären Fibrose ein eingeschränkter Bewegungsradius (Jansson 1996, Caron 2011).

Die Ursache der Lahmheit wird durch Leitungs- und Gelenksanästhesien eingegrenzt (Jansson 1996). Bildgebende Verfahren wie Ultraschall, Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) geben Auskunft über Schwere und Ausmaß der OA (Caron 2011). Als bildgebende Methode der Wahl hat sich die MRT-Untersuchung etabliert, da sowohl geringe Veränderungen am Knorpel und an den Weichteilstrukturen als auch am subchondralen Knochen dargestellt werden können, bevor diese röntgenologisch darstellbar sind (Dyson und Murray 2007, Roemer et al. 2009).

Für die Behandlung einer OA stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, wobei beim Pferd die intraartikuläre Medikation bevorzugt wird. Zum einen werden auf diesem Weg relativ hohe Wirkstoffkonzentrationen lokal im Gelenk erreicht und zum anderen das Risiko von systemischen Nebenwirkungen reduziert. Dabei ist jedoch das mit jeder intraartikulären Injektion einhergehende Komplikationsrisiko zu beachten (Caron 2005, Ehrle et al. 2013). Vor jeder Behandlung sollte deswegen zwischen Risiko und Nutzen abgewogen werden. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,14 % können allgemein Komplikationen nach einer Gelenkspunktion auftreten (Bergmann 2010). Ein erhöhtes Risiko für eine septische Arthritis soll mit der intraartikulären Injektion von Glukokortikoiden oder polysulfatierten Glykosaminoglykanen (PSGAG) einhergehen, da diese Wirkstoffe die lokale Abwehr des Gelenks beeinträchtigen können (Caron 2005, Steel et al. 2013). Bei *lege artis* durchgeführter Gelenksinjektion mit Glukokortikoiden besteht ein Risiko von 0,078 % für eine septische Arthritis (Steel et al. 2013).

Traditionellerweise werden vor allem Glukokortikoide und/oder Hyaluronsäure zur intraartikulären Behandlung verwendet. Seit mehreren Jahren werden zunehmend auch regenerative Therapien eingesetzt, wie zum Beispiel die intraartikuläre Anwendung von Autologen Conditioniertem Serum (ACS).

ACS wird aus venösem Patientenblut gewonnen, das für 24 Stunden bei 37 °C mit chromsulfatbeschichteten Glasperlen inkubiert wird. Dadurch werden die Blutzellen zu einer vermehrten Produktion von antiinflammatorisch wirkenden Zytokinen wie Interleukin-1 Rezeptorantagonist (IL-1Ra), Interleukin-4 (IL-4), IL-10 (Meijer et al. 2003) und Wachstumsfaktoren (IGF-1, TGF- β) (Hraha et al. 2011) angeregt. Jedoch

produzieren sie auch vermehrt die proinflammatorisch wirkenden Zytokine Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) (*Rutgers et al. 2010, Hraha et al. 2011*). ACS enthält zwar eine Vielzahl an verschiedenen Zytokinen und Wachstumsfaktoren, die positive Wirkung wird aber bisher IL-1Ra zugeschrieben, dem natürlichen Gegenspieler von IL-1 (*Meijer et al. 2003, Frisbie et al. 2007*).

Bei einer OA ist die Homöostase der pro- und antiinflammatorischen Zytokine im Gelenk gestört (*Martel-Pelletier et al. 1999*). Es dominieren die proinflammatorischen Zytokine IL-1 β und TNF- α . Diese stimulieren die Zellen zu einem katabolen Stoffwechsel (*Martel-Pelletier et al. 1999, Sutton et al. 2009*), sodass die Chondrozyten und Synoviozyten vermehrt Matrix-Metalloproteinasen, Kollagenasen und Proteasen bilden (*Goldring 2000*). Dadurch kommt es zu einem vermehrten Abbau der extrazellulären Knorpelmatrix (*Martel-Pelletier et al. 1999, Sutton et al. 2009*). Im osteoarthritisch veränderten Gelenk selbst werden aber auch antiinflammatorische Zytokine wie IL-4, IL-10, IL-13 und IL-1Ra gebildet (*Arend et al. 1998, Martel-Pelletier et al. 1999, Goldring 2000*). Als ein kompetitiver Inhibitor bindet sich IL-1Ra an IL-1-Rezeptoren und blockiert dadurch die Aktivität von IL-1, sodass die Degeneration des Knorpels und eine Progression der OA gehemmt wird (*Arend et al. 1998, Martel-Pelletier et al. 1999, Ehrle et al. 2015*). Jedoch liegt in osteoarthritischen Gelenken ein relativer Mangel an IL-1Ra gegenüber IL-1 β vor, sodass die OA weiter voranschreitet. Für eine wirkungsvolle Hemmung muss von IL-1Ra ein bis zu 2000-facher Überschuss gegenüber IL-1 β vorliegen (*Martel-Pelletier et al. 1999*). Durch die Gelenksbehandlung mit ACS soll ein Überschuss an IL-1Ra im betroffenen Gelenk erzielt und der Knorpel vor weiterem Abbau geschützt werden.

Diese Behandlungsmethode erfreut sich bei Tierärzten und Besitzern großer Beliebtheit, obwohl hinsichtlich der genauen Zusammensetzung und des Wirkmechanismus von ACS noch vieles ungeklärt ist. Die Anzahl von wissenschaftlichen Arbeiten bei Pferden ist sehr begrenzt. Insbesondere wurde bisher ein Langzeiteffekt der ACS-Behandlung nicht untersucht. Der Therapie mit ACS werden krankheits- und symptommodifizierende Eigenschaften (*Frisbie et al. 2007, Hraha et al. 2011*) zugeschrieben, wodurch sich theoretisch das Voranschreiten der OA verzögern sollte (*Auw Yang et al. 2008*). Somit müsste ein zeitlich längerer Effekt als bei konventionellen Behandlungen zu erwarten sein.

Eine humanmedizinische Studie mit 134 Probanden, die innerhalb von drei Wochen sechs ACS-Injektionen erhielten, hat einen mindestens zwei Jahre anhaltenden Behandlungseffekt von ACS bei Gonarthrose dokumentiert (*Baltzer et al. 2009*). Beim Pferd hingegen fehlen Langzeitergebnisse. Das Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war

es deshalb, bei Pferden mit OA des Hufgelenks, die ausschließlich mit ACS behandelt wurden, den Langzeiterfolg über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren retrospektiv zu untersuchen.

Aufgrund des autologen Charakters wird ACS eine hohe Anwendungssicherheit zugesprochen (*Baltzer et al. 2009, Textor 2011*). In einer kontrollierten, humanmedizinischen Studie wurden bei zwei von 89 Patienten, deren Gonarthrose mit intraartikulären ACS-Injektionen behandelt wurde, schwerwiegende Komplikationen dokumentiert (*Auw Yang et al. 2008*). Im Gegensatz dazu wurden bisher in veterinärmedizinischen Studien mit kleiner Patientenzahl keine Komplikationen beobachtet (*Frisbie et al. 2007, Jöstingmeier 2009, Lasarzik et al. 2014*). Jedoch war die Anzahl der durchgeführten Injektionen gering und damit auch die Wahrscheinlichkeit ein seltenes Ereignis zu beobachten. Aus diesem Grund untersucht der zweite Teil dieser Arbeit erstmalig die Art und Häufigkeit von Komplikationen bei einer größeren Anzahl von Pferden, die intraartikuläre Injektionen mit ACS erhielten.

2 Wissenschaftliche Veröffentlichungen in peer reviewed Journals

2.1 Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie

Treatment of Osteoarthritis with ACS (IRAP®) on 26 horses – retrospective study

Kristina Warner, Thorben Schulze und Christoph J. Lischer

Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Chirurgie und Radiologie, Berlin

Pferdeheilkunde 32 (2016) 3 (Mai/Juni) 241-248. DOI 10.21836/PEM20160307

Korrespondenzadresse:

Kristina Warner

Demminer Str. 23

13355 Berlin

E-Mail: kristina.warner@gmx.de

Please download this article.

2.2 Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung von ACS (IRAP®) beim Pferd – Retrospektive Studie

Complications after intra-articular application of ACS (IRAP®) in horses – retrospective study

Kristina Warner und Christoph J. Lischer

Freie Universität Berlin, Klinik für Pferde, Chirurgie und Radiologie, Berlin

Pferdeheilkunde 33 (2017) 4 (Juli/August) 356-362. DOI 10.21836/PEM20170405

Korrespondenzadresse:

Kristina Warner

Demminer Str. 23

13355 Berlin

E-Mail: kristina.warner@gmx.de

Please download this article.

3 Anhang Publikationen

3.1 Publikation 1

3.2 Publikation 2

4 Erklärung über den Eigenanteil an den wissenschaftlichen Arbeiten in peer reviewed Journals

4.1 Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie

Autoren: Kristina Warner, Thorben Schulze, Christoph J. Lischer

Jahr: Mai/Juni 2016

Journal: Pferdeheilkunde 32 (2016) 3 (Mai/Juni) 241-248

	K. Warner	T. Schulze	C. J. Lischer
Studiendesign	40 %	0 %	60 %
Datensammlung	100 %	0 %	0 %
Datenanalyse und Interpretation	70 %	20 %	10 %
Erstellung des Manuskripts	75 %	5 %	20 %

4.2 Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung von ACS (IRAP®) beim Pferd – Retrospektive Studie

Autoren: Kristina Warner, Christoph J. Lischer

Jahr: Juli/August 2017

Journal: Pferdeheilkunde 33 (2017) 4 (Juli/August) 356-362

	K. Warner	C. J. Lischer
Studiendesign	20 %	80 %
Datensammlung	100 %	0 %
Datenanalyse und Interpretation	75 %	25 %
Erstellung des Manuskripts	80 %	20 %

5 Diskussion

Bei gesicherter Diagnose sollte jeder medikamentösen Behandlung ein Abwägen zwischen dem zu erwartenden Therapieeffekt und dem Risiko einer Komplikation vorangehen. Die intraartikuläre Applikation von ACS bei Pferden ist diesbezüglich noch wenig erforscht. In dieser Arbeit wurden erstmalig der langfristige Behandlungseffekt von ACS bei 26 Pferden mit OA des Hufgelenks und die Komplikationshäufigkeit bei 387 Pferden, die insgesamt 1.445 Gelenksinjektionen mit ACS erhielten, retrospektiv untersucht.

Die Untersuchung des langfristigen Behandlungseffektes in dieser Arbeit ergab, dass nach mindestens zwei Jahren 31 % der behandelten Pferde (8/26) weiterhin auf ihrem ursprünglichen Leistungsniveau oder besser gearbeitet werden.

Bei wesentlich kürzeren Beobachtungszeiträumen wurde der Effekt einer ACS-Behandlung sowohl in human- als auch in veterinärmedizinischen Studien deutlich besser beurteilt. In einer randomisierten, kontrollierten, humanmedizinischen Studie bewerteten nach drei Monaten 100 von 131 Patienten (76 %) mit Gonarthrose die Wirksamkeit der Behandlung positiv, nach 6 Monaten taten dies noch 92 Patienten (69 %) (*Baltzer et al. 2009*). Bei 24 von 27 Pferden (88,9 %) mit positiver Hufgelenksanästhesie konnte 6 Monate nach ACS-Behandlung eine Lahmfreiheit erzielt werden (*Jöstingmeier 2009*).

Der Langzeiteffekt einer ACS-Behandlung bei Pferden mit OA ist nicht bekannt und humanmedizinische Studien liefern widersprüchliche Angaben über den langfristigen Behandlungserfolg bei Gonarthrose. Während *Baltzer et al. (2009)* von einer signifikanten Überlegenheit von ACS gegenüber Hyaluronsäure und Placebo nach zwei Jahren berichteten, konnten zwei andere Arbeiten hingegen keine deutliche Verbesserung in der ACS-Gruppe gegenüber der Placebogruppe nach einem Jahr nachweisen (*Auw Yang et al. 2008*, *Rutgers et al. 2015*). *Auw Yang et al. (2008)* berichteten zwar noch von einer leichten Verbesserung. *Rutgers et al. (2015)* behandelten die Placebogruppe aus der Studie von *Auw Yang et al. (2008)* mit ACS nach. Sie konnten in dieser Gruppe einen klinischen Effekt jedoch nicht bestätigen.

Die Einordnung der hier ermittelten Langzeitergebnisse (31 % erfolgreich, 15 % bedingt erfolgreich, 54 % nicht erfolgreich) bei Pferden fällt schwer, da vergleichbare Studien nicht vorhanden sind und aus der Humanmedizin widersprüchliche Ergebnisse vorliegen. Der hier beobachtete Effekt bei OA des Hufgelenks müsste gegenüber Placebo und einer Selbstheilungsrate in Doppelblindstudien kontrolliert werden.

Neben der zu erwartenden Wirkung ist das mit einer Behandlung einhergehende Komplikationsrisiko ein wesentliches Kriterium für oder gegen eine bestimmte Therapie. Bei Pferden liegen bis heute keine Angaben über das Risiko von Komplikationen im Zusammenhang mit der intraartikulären Applikation von ACS vor, sodass ein fundiertes Abwägen des Nutzens der Behandlung gegenüber dem Risiko nicht möglich war.

In der vorliegenden Arbeit wurde der jeweilige Schweregrad der Komplikationen, die bei sechs von 1.445 Gelenksinjektionen mit ACS auftraten, als moderat eingestuft. Eine Behandlung der jeweiligen Komplikation war notwendig, aber sie war für das betroffene Pferd nicht lebensbedrohlich. Die Komplikationen traten mit einer Häufigkeit von 4,8 pro 1.000 Injektionen (95 % KI 1,7-9,3) auf.

Bisher ermittelte Komplikationshäufigkeiten nach Gelenksinjektionen liegen zwischen 0,078 % bei 16.624 Injektionen (*Steel et al. 2013*) und 0,14 % bei 65.099 Gelenksinjektionen (*Bergmann 2010*). Beide Studien sind jedoch nur bedingt mit dieser Arbeit vergleichbar, denn sie verwendeten zum einen unterschiedliche Arzneimittel und zum anderen wurde der Schweregrad der Komplikationen nicht dokumentiert. *Bergmann (2010)* schätzte rechnerisch anhand einer Umfrage unter Tierärzten in Deutschland eine mittlere Komplikationshäufigkeit nach diagnostischer und therapeutischer Gelenkspunktion von 0,14 %, wobei 0,01 % der behandelten Pferde wegen der Komplikation euthanasiert werden mussten. *Steel et al. (2013)* bestimmten für die intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden mit oder ohne Hyaluronsäure ein Risiko von 0,078 % für eine septische Arthritis. Andere, leichtere Komplikationen wurden jedoch nicht erfasst.

Faktoren wie zum Beispiel vorhergegangene Arthroskopien, gleichzeitige systemische oder intraartikuläre Medikamenten- oder Antibiotikagabe zur ACS-Injektion können die Wahrscheinlichkeit, dass eine Komplikation nach einer intraartikulären Injektion auftritt, beeinflussen. In der vorliegenden Arbeit konnten jedoch keine Risikofaktoren identifiziert werden. Das kann entweder auf die geringe Anzahl an Komplikationen oder auf eine zu kleine Probandenzahl zurückgeführt werden.

Die Verwendung einer bereits angebrochenen Medikamentenflasche gilt als ein Risikofaktor (*Bergmann 2010*), weshalb für jede intraartikuläre Injektion ein original verschlossenes Medikament verwendet werden sollte (*Caron 2005, Bergmann 2010, Gesellschaft für Pferdemedizin e.V. 2013*). ACS kann jedoch aufgrund seines Herstellungsprozesses nicht als ein original verschlossenes Medikament angesehen werden. Sowohl bei der Blutabnahme als auch der Aufbereitung und Portionierung des gewonnenen ACS in Reinjektionsspritzen kann es zu einer Verunreinigung kommen.

Die hier beobachteten Komplikationen gaben keine Hinweise auf eine septische Arthritis, wie sie bereits in einer humanmedizinischen Studie nach ACS-Behandlung aufgetreten ist (*Auw Yang et al. 2008*). Die Komplikationen führten weder zum Abbruch der Behandlung noch traten bei nachfolgenden Injektionen weitere Komplikationen auf. In einem Fall erfolgte wie geplant keine Folgeinjektion. Das Gelenk wies eine geringgradige Schwellung und Wärme auf, es wurde durch Kühlen behandelt. Daher liegt es nahe, dass in keinem dieser Fälle ACS verunreinigt war.

Über die Entstehung der beobachteten Komplikationen kann nur spekuliert werden. ACS wird allgemein als sicher angesehen, da es ein aufbereitetes körpereigenes Produkt ist (*Baltzer et al. 2009, Textor 2011*). In einer experimentellen Arbeit an acht Pferden konnten weder makro- noch mikroskopisch negative Veränderungen im Gelenk, die auf ACS hätten zurückgeführt werden können, dargestellt werden (*Frisbie et al. 2007*). Die Komplikationen sind eher auf das Injektionsvorgehen selbst zurückzuführen. Im Wesentlichen gehören dazu ein erhöhter intraartikulärer Druck aufgrund eines zu großen Injektionsvolumens, Verletzungen des periartikulären Gewebes oder des Knorpels durch die Kanüle. Zudem können lokale Nerven verletzt werden, was eine temporäre Parästhesie bedingt. Durch das Injektionsvorgehen können generell auch Bakterien ins Gelenk verbracht werden, die eine iatrogene septische Arthritis verursachen können (*Bergmann 2010*).

Im Rahmen von retrospektiven Studien kann die Häufigkeit eines Ereignisses bestimmt werden. Dieses Studienmodell unterliegt jedoch methodischen Einschränkungen, die die Aussagekraft begrenzen. Die Studienbedingungen sind nicht kontrolliert. Die Bewertungen der Befunde in den verschiedenen Kliniken unterliegen nicht einheitlichen Maßstäben, was die nachträgliche Diagnose verfälschen kann. Zudem besteht die Gefahr, dass die Krankenakten hinsichtlich der zu beantwortenden Fragestellung unvollständig oder ungenau sind. So wäre es möglich, dass nicht alle Komplikationen in den Krankenakten dokumentiert wurden oder aber die betroffenen Pferde entweder vom Haustierarzt oder in einer anderen Klinik behandelt wurden.

Den Einschränkungen können teilweise durch strenge Ein- und Ausschlusskriterien begegnet werden. Dieses Vorgehen kann jedoch eine deutliche Reduktion der Stichprobe bedingen.

Prospektive kontrollierte Studien zu diesen beiden Fragestellungen sind schwierig in der Durchführung. Zum einen erschwert der lang angelegte Beobachtungszeitraum die Bestimmung des Behandlungserfolgs. Zum anderen können bei Pferden die notwendigen sehr hohen Fallzahlen bei einer geringen Komplikationshäufigkeit im

Allgemeinen nicht erreicht werden. In der hier vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass für einen Vergleich mit einer allgemeinen Komplikationsrate nach intraartikulärer Injektion mindestens 5.900 Probanden pro Gruppe notwendig sind.

Diese Arbeit zeigt auf, dass die intraartikuläre Injektion von ACS beim Pferd mit einem geringen Komplikationsrisiko einhergeht. Bei weniger als ein Drittel der behandelten Pferde mit OA des Hufgelenks war die Behandlung über einen Zeitraum von mindestens zwei Jahren erfolgreich. Diese Angaben sollten jedoch in kontrollierten, verblindeten Studien gegenüber Placebo und der Selbstheilungsrate abgegrenzt werden.

6 Zusammenfassung

Autologes Conditioniertes Serum (ACS) wird seit mehreren Jahren zur intraartikulären Behandlung der Osteoarthritis (OA) eingesetzt. Obwohl bisher der Therapieeffekt und das Komplikationsrisiko beim Pferd wenig erforscht sind, erfreut sich ACS bei Tierärzten und Besitzern zunehmender Beliebtheit. Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, einen langfristigen Behandlungseffekt bei Pferden mit OA des Hufgelenks, die ausschließlich mit ACS behandelt wurde, zu untersuchen. Zudem wurden Komplikationshäufigkeit und potentielle Risikofaktoren einer ACS-Behandlung bei einer größeren Anzahl von Pferden, bei denen mindestens ein Gelenk der Vorder- oder Hintergliedmaße mit ACS behandelt wurde, bestimmt. Dafür wurden die Krankenakten von Pferden, die in dem Zeitraum von Januar 2007 bis Juni 2010 eine intraartikuläre ACS-Injektion erhielten, retrospektiv ausgewertet.

Die Diagnose OA des Hufgelenks wurde gestellt wenn, die Hufgelenksanästhesie die Lahmheit um mindestens 50 % reduzierte oder Leitungsanästhesien die Lahmheit auf den Hufbereich begrenzten und OA durch Bildgebung eindeutig bestätigt wurde. Dafür wurden die Röntgen- und MRT-Aufnahmen erneut beurteilt. Der Langzeiteffekt wurde durch telefonische Besitzerbefragung ermittelt.

Mindestens zwei Jahre nach der ACS-Behandlung der OA des Hufgelenkes konnten acht der 26 Pferde (31 %) auf ihrem ursprünglichen oder einem besseren und vier (15 %) auf einem niedrigerem Leistungsniveau eingesetzt werden. Kein langfristiger Behandlungserfolg trat bei 14 Pferden (54 %) ein. Ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der OA und Therapieerfolg konnte nicht nachgewiesen werden.

Für die Bestimmung der Komplikationshäufigkeit und potentieller Risikofaktoren standen die Krankenakten von 387 Pferden mit insgesamt 1.445 Gelenksinjektionen zur Verfügung. Als potentielle Risikofaktoren galten diagnostische Gelenksinjektionen bis zu drei Tage vor der ACS-Injektion, Medikamente oder Antibiotika, die systemisch oder intraartikulär gleichzeitig mit ACS verabreicht wurden, und Arthroscopien bzw. Gelenkspülungen, die in einem zeitlichem Abstand von bis zu 47 Tagen vor der intraartikulären ACS-Injektion durchgeführt wurden.

Mithilfe der adjustierten Waldmethode wurde die Komplikationshäufigkeit nach einer intraartikulären ACS-Injektion von 4,8 pro 1.000 Injektionen (95 % KI 1,7-9,3) bestimmt. Risikofaktoren, die die Entstehung einer Komplikation beeinflussten, konnten nicht ermittelt werden.

Zur Absicherung dieser Komplikationshäufigkeit gegenüber der allgemeinen Komplikationsrate von 0,14 % müssen mindestens 5.900 Probanden pro Gruppe in

einer prospektiven Studie behandelt werden. Schwerwiegende oder lebensbedrohliche Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Diese Arbeit zeigt erstmalig auf, dass nach mindestens zwei Jahren weniger als ein Drittel der mit ACS behandelten Pferde mit einer OA des Hufgelenks auf ihrem ursprünglichem oder einem besseren Leistungsniveau geritten werden können.

Das Risiko einer Komplikation bei intraartikulären Injektionen mit ACS ist gering.

7 Summary

Autologous Conditioned Serum (ACS) in the treatment of osteoarthritis of the horse coffin joint and complications associated with intra-articular injections

Autologous Conditioned Serum (ACS) has been used for the intra-articular treatment of osteoarthritis (OA) for several years. Although the therapeutic effect and the risk of complications are not well documented in horses, ACS enjoys increasing popularity among veterinarians and horse owners. The aim of this study was therefore to investigate the long-term outcome in horses with OA of the coffin joint, when treated exclusively with ACS. In addition, the frequency of complications and potential risk factors of ACS treatment were determined in a larger number of horses in which at least one joint of the fore- or hindlimb was treated with ACS. For this purpose, medical records of horses who received an intra-articular ACS injection in the period from January 2007 to June 2010 were evaluated retrospectively. Diagnosis of OA of the coffin joint was based on a positive response to intra-articular analgesia or a positive nerve block and radiological or magnetic resonance evidence of OA of the coffin joint. The radiographs and MRI images were re-evaluated. The long-term outcome was determined through telephone interviews with the owners. At least two years after the ACS treatment of OA of the coffin joint, eight out of the 26 horses (31 %) could be ridden at a level equal to or greater than their previous performance level and four (15 %) on a lower performance level. No long-term treatment success occurred in the case of 14 horses (54 %). There was no significant correlation between the severity level of OA and therapy outcome.

For the determination of the frequency of complications and potential risk factors, the medical records of 387 horses with a total number of 1,445 joint injections were available. Potential risk factors were diagnostic joint injections up to three days prior to ACS injection, drugs or antibiotics administered systemically or intra-articularly at the same time as ACS, and arthroscopies and joint lavages, respectively, at a time interval of up to 47 days before intra-articular ACS injection. Using the adjusted Wald method, the complication rate after an intra-articular ACS injection was determined to be 4.8 per 1,000 injections (95 % CI 1.7-9.3). Risk factors that influenced the development of a complication could not be identified. In order to ensure this complication rate against the general complication rate of 0.14 %, at least 5,900 subjects per group would have to be treated in a prospective study. Serious or life-threatening complications were not observed.

This study demonstrates for the first time that less than a third of horses whose coffin joints were treated with ACS can be ridden on their original or better performance level after at least two years. The risk of complications after an intra-articular injection with ACS is low.

8 Referenzen für Einleitung und Diskussion

- Arend W. P., Malyak M., Guthridge C. J., Gabay C.* (1998) Interleukin-1 Receptor Antagonist: Role in Biology. *Annu. Rev. Immunol.* 16, 27-55
- Auw Yang K. G., Rajmakers N. J. H., van Arkel E. R. A., Caron J. J., Rijk P. C., Willems W. J., Zijl J. A. C., Verbout A. J., Dhert W. J. A., Saris D. B. F.* (2008) Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthr. Cartil.* 16, 498-505
- Baltzer A. W. A., Moser C., Jansen S. A., Krauspe R.* (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 17, 152-160
- Bergmann M.* (2010) Ermittlung des Auftretens von Komplikationen bei Gelenkpunktionen beim Pferd. *Diss. Med. Vet. Leipzig*
- Caron J. P.* (2005) Intra-Articular injections for joint disease in horses. *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 21, 559-573
- Caron J. P.* (2011) Osteoarthritis. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*, Ross M. W., Dyson S. J. (Hrsg.), Elsevier Saunders, St. Louis, 2. Edition, pp. 655-668
- Dyson S., Murray R.* (2007) Magnetic Resonance Imaging of the Equine Foot. *Clinical Techniques in Equine Practice* 6, 46-61
- Ehrle A., Fürst A., Lischer C.* (2013) Wirkungen und Nebenwirkungen der intraartikulären medikamentellen Therapie beim Pferd - eine Literaturübersicht - Teil 1: Konventionelle intraartikuläre medikamentelle Therapie und Risiken der Gelenkinjektion beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 29, 54- 64
- Ehrle A., Lischer C., Lasarzik J., Einspanier R., Bondzio A.* (2015) Synovial Fluid and Serum Concentrations of Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 β in Naturally Occurring Equine Osteoarthritis and Septic Arthritis. *J. Equine Vet. Sci.* 35, 815-822
- Frisbie D. D., Kawcak C. E., Werpy N. M., Park R. D., McIlwraith C. W.* (2007) Clinical, biochemical, and histologic effects of intraarticular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 68, 290-296
- Gesellschaft für Pferdemedizin e.V.* (2013) Auswahl aktueller Leitfäden zu häufigen tierärztlichen Tätigkeiten in der Pferdepraxis. 17-18
- Goldring M. B.* (2000) Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2, 459-465
- Hraha T. H., Doremus K. M., McIlwraith C. W., Frisbie D. D.* (2011) Autologous conditioned serum: the comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Vet. J.* 43, 516-521
- Jansson N.* (1996) Equine osteoarthritis: A review of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pferdeheilkunde* 12, 111-118
- Jöstingmeier U.* (2009) Vergleichende Betrachtung des Behandlungserfolges der intraartikulären kombinierten Behandlung mit Natriumhyaluronat und Betamethason mit der intraartikulären Behandlung mit autologem konditionierten Serum (IL-1 Ra) bei Pferden mit positiver Hufgelenksanästhesie - Eine Anwendungsbeobachtung. *Diss. Med. Vet. Berlin*
- Lasarzik J., Bondzio A., Ehrle A., Einspanier R., Lischer C.* (2014) Biochemical evaluation of two different ACS treatment protocols in natural occurring equine osteoarthritis. *GEVA-GPM International Congress.* 1, 120
- Martel-Pelletier J., Alaaeddine N., Pelletier J. P.* (1999) Cytokines and their role in the pathophysiology of osteoarthritis. *Front Biosci* 4, d694-703

- Meijer H., Reinecke J., Becker C., Tholen G., Wehling P.* (2003) The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm. Res.* 52, 404-407
- Roemer F. W., Guermazi A., Javaid M. K., Lynch J. A., Niu J., Zhang Y., Felson D. T., Lewis C. E., Torner J., Nevitt M. C.* (2009) Change in MRI-detected subchondral bone marrow lesions is associated with cartilage loss: the MOST Study. A longitudinal multicentre study of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 68, 1461-1465
- Rutgers M., Creemers L. B., Yang K. G. A., Raijmakers N. J. H., Dhert W. J. A., Saris D. B. F.* (2015) Osteoarthritis treatment using autologous conditioned serum after placebo. *Acta Orthopaedica* 86, 114-118
- Rutgers M., Saris D. B. F., Dhert W. J. A., Creemers L. B.* (2010) Cytokine profile of autologous conditioned serum for treatment of osteoarthritis, *in vitro* effects on cartilage metabolism and intra-articular levels after injection. *Arthritis Res. Ther.* 12, R114
- Steel C. M., R. P. R., Anderson G. A.* (2013) Risk of septic arthritis after intra-articular medication: a study of 16,624 injections in Thoroughbred racehorses. *Aust. Vet. J.* 91, 268-273
- Sutton S., Clutterbuck A., Harris P., Gent T., Freeman S., Foster N., Barrett-Jolley R., Mobasher A.* (2009) The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet. J.* 179, 10-24
- Textor J.* (2011) Autologous biologic treatment for equine musculoskeletal injuries: platelet-rich plasma and IL-1 receptor antagonist protein. (Special Issue: Cell-based therapies in orthopedics.). *Vet. Clin. North. Am. Equine Pract.* 27, 275-298

9 Abkürzungsverzeichnis

AAEP	American Association of Equine Practitioners
ACS	Autologes Conditioniertes Serum
ECM	Extrazelluläre Knorpelmatrix
ECVDI	European College of Veterinary Diagnostic Imaging
ECVS	European College of Veterinary Surgeons
IGF-1	Insulin-like growth factor 1
IL	Interleukin
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-1Ra	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
IRAP	Interleukin Rezeptor Antagonist Protein
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MPA	Mittlere Palmarnervenanästhesie
MRT	Magnetresonanztomographie
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika
OA	Osteoarthritis
OR	Odd ratio
PSGAG	Polysulfatiertes Glykosaminoglykan
TGF- β	Transforming growth factor β
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TPA	Tiefe Palmarnervenanästhesie

10 Publikationsverzeichnis

Warner, K.; Schulze, T.; Lischer C. (2016) Behandlung von Osteoarthritis mit ACS (IRAP®) bei 26 Pferden – Retrospektive Studie. Pferdeheilkunde 32 (3) 241-248.

DOI 10.21836/PEM20160307

Warner, K., Lischer C. (2017) Komplikationen nach intraartikulärer Anwendung von ACS (IRAP®) beim Pferd – Retrospektive Studie. Pferdeheilkunde 33 (4) 356-362.

DOI 10.21836/PEM20170405

11 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

Berlin, den 19.03.2018

Rosmarie Kristina Warner



ARTWORK BY NINA FISCHER