

# Wirkungen und Nebenwirkungen der intraartikulären medikamentellen Therapie beim Pferd – eine Literaturübersicht – Teil 1: Konventionelle intraartikuläre medikamentelle Therapie und Risiken der Gelenkinjektion beim Pferd

Anna Ehrle<sup>1</sup>, Anton Fürst<sup>2</sup> und Christoph Lischer<sup>1</sup>

Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Berlin<sup>1</sup> und Departement für Pferde, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich<sup>2</sup>

## Zusammenfassung

Die unter dem englischen Begriff der Osteoarthritis (OA) zusammengefassten pathologischen Veränderungen von Gelenken sind eine wichtige Lahmheitsursache beim Pferd. Häufig wird die OA mit der intraartikulären Applikation von verschiedensten Medikamenten behandelt. Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Studie beschäftigt sich mit Wirkmechanismus, Effektivität, Dosierung und Nebenwirkungen der intraartikulären Therapie. Das Ziel dieser Literaturübersicht ist es, die Wirksamkeit der gängigsten Präparate beim Pferd anhand von in vitro- und in vivo-Studien evidenzbasiert zu beschreiben. Die evidenzbasierte Medizin (EbM) ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren, externen Evidenz aus systematischer Forschung. In diesem ersten Teil der Literaturübersicht werden konventionelle intraartikuläre medikamentelle Therapeutika wie Corticosteroide, Hyaluronsäure und Polysulfatiertes Glykosaminoglykan und die zu diesen Medikamenten zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Erkenntnisse dargestellt und auch allgemeine Nebenwirkungen der intraartikulären Injektion besprochen.

**Schlüsselwörter:** Arthrose / Gelenkinjektion / Wirksamkeit / Corticosteroide / Hyaluronsäure / Polysulfatiertes Glykosaminoglykan

---

## Efficacy and adverse effects of joint medication in the horse – A review of the literature – Part 1: Conventional joint medication and the risks involved with joint injection in the horse

Osteoarthritis (OA) continues to be one of the commonest causes of equine lameness and is the subject of intensive ongoing research. Although several therapeutic approaches have been proven to be beneficial in the treatment of OA, intra-articular therapy remains one of the most effective treatment options. Current scientific literature contains various details regarding effectiveness, dosage and mechanism of action of the most frequently used joint medications. Evidence-based medicine (EbM) is the judicious use of the current best available scientific research in making decisions about the care of individual patients. The practice of evidence-based medicine means integrating one's individual clinical expertise with the best available external clinical evidence from systematic research. The objective of this research is to identify the clinically relevant information about common intra-articular joint medications such as corticosteroids, hyaluronan and polysulfated glycosaminoglycan, based on a review of current in vitro- and in vivo studies.

**Keywords:** osteoarthritis / joint injection / evidence / corticosteroide / hyaluronan / polysulfated glycosaminoglycan

## Einleitung

Degenerative Gelenkerkrankungen (Degenerative joint disease=DJD) werden mit einem Anteil von ca. 60% als häufigste Lahmheitsursache beim Pferd angesehen (Kane et al. 2000, Caron und Genovese 2003). Im englischsprachigen Schrifttum wird zur Beschreibung des Krankheitsbildes allgemein der Begriff „Osteoarthritis“ (OA) verwendet. Das deutschsprachige Synonym für den Begriff der OA ist die Arthrose, während eine aseptische Arthritis die Entzündung von Gelenk und Synovialis im Rahmen eines rheumatoiden oder reaktiven Geschehens beschreibt (Weisbrode 2009). Da die Mehrzahl der zitierten Publikationen in englischer Sprache verfasst wurde, wird für diese Literaturübersicht der Begriff der OA verwendet.

Laut Definition beschreibt die OA sowohl degenerative Prozesse, als auch die damit vergesellschafteten Reparationsvorgänge (National Collaborating Centre for Chronic Condi-

tions 2008). Zu den betroffenen Strukturen zählen die hyaline Knorpelsubstanz und der subchondrale Knochen, sowie die Synovialflüssigkeit und die Synovialmembran, welche die Gelenkkapsel auskleidet (Goodrich und Nixon 2006). Charakteristisch sind Geschehen wie die chronische Entzündung der Synovialmembran, progressive Knorpelschädigung, Umbau des subchondralen Knochens, Verengung des Gelenkspaltes, Bildung marginaler Osteophyten bis hin zu einem resultierenden Funktionsverlust des Gelenks (McIlwraith 1996, Wieland et al. 2005).

Seit über 30 Jahren ist die biomolekulare Forschung damit beschäftigt die komplexe Pathogenese der OA auf molekula-rem Niveau zu untersuchen. Initial sind Interleukin-1 (IL-1) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) die wichtigsten Entzündungsmediatoren, die an der Schädigung des hyalinen Knorpels beteiligt sind. Sie initiieren die Synthese kataboler Enzy-

me, wie Matrix-Metalloproteinasen (MMPs), welche die Degeneration der oben beschriebenen Strukturen bewirken (Carmona und Prades 2009).

Für die Therapie der OA wurden im Verlauf der Jahre eine Vielzahl von Behandlungsmöglichkeiten entwickelt. Grundsätzlich wird zwischen symptom-modifying osteoarthritic drugs (SMOADs) und disease-modifying osteoarthritic drugs (DMOADs) unterschieden. SMOADs wie NSAIDs (non steroidal anti inflammatory drugs) beeinflussen hauptsächlich die Schmerzsymptomatik und die Gelenkentzündung (Michon et al. 2010). Im Gegensatz dazu soll sich die Applikation von DMOADs, wie Hyaluronsäure oder PSGAG (Polysulfatiertes Glykosaminoglykan), positiv auf die Knorpelsubstanz und synoviale Strukturen auswirken (chondroprotektive Therapeutika) (Higgins und Lees 1984, Di Rosa 1985, Goldberg und Buckwalter 2005, Frisbie et al. 2009a). Moderne Therapieansätze, wie zum Beispiel die Genterapie, lassen sich beiden Gruppen zuordnen (Frisbie et al. 2002).

Die intraartikuläre Injektion wird in der Praxis bevorzugt, obwohl für die zur Behandlung von OA zur Verfügung stehenden Therapeutika beim Pferd in der Regel verschiedene Wege der Applikation möglich sind. Bei systemischer oder oraler Verabreichung werden oft hohe Dosierungen benötigt, um eine wirksame Konzentration des Medikamentes im Gelenk zu erreichen. Durch die lokale Applikation kann das Risiko von systemischen Nebenwirkungen reduziert werden (Trotter et al. 1989, Glade 1990, Frean und Lees 2000, Dechant et al. 2003, Ungemach 2006).

Das Ziel dieser Übersicht ist es, anhand der publizierten Literatur, die Wirkungen und Nebenwirkungen der intraartikulären Medikation für die OA des Pferdes darzustellen.

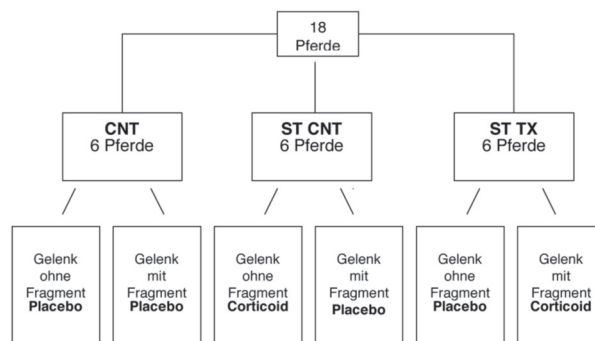
## Evidenz basierte Medizin

Veterinärmedizinische Entscheidungen müssen auf dem besten verfügbaren Wissen basieren (Rosenthal 2004). Evidence based Medicine (EbM) gilt als ein Instrument, um diese Anforderung zu erfüllen. „EbM ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten. Die Praxis der EbM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der bestverfügbaren, externen Evidenz aus systematischer Forschung“ (Sackett et al. 1997).

Wissenschaftliche, also externe Evidenz kann aus Ergebnissen klinischer Forschung abgeleitet werden. Höchstes Evidenz-Niveau erreichen dabei randomisierte klinische Studien (Randomized Clinical Trial, RCT), systematische Reviews und Meta-Analysen (Tabelle 1). Für die hier besprochenen Gelenkbehandlungen beim Pferd erreicht keine Studie das erste Level der externen Evidenz.

Die Frage nach Wirkung und Nebenwirkung der intraartikulären Therapie beim Pferd wurde bei den gängigen Präparaten meist anhand des „Equine Osteochondral Fragment Exercise Model“ (EOFEM) überprüft. Dieses an der Colorado State University (CSU) entwickelte In vivo-Modell wurde zunächst mit verschiedenen Corticosteroiden durchgeführt und ist heute wohl das bekannteste Standardmodell zur Evaluierung der Wirksamkeit aller gängigen Gelenkbehandlungen beim Pferd (Frisbie et al. 1997) (Abbildung 1).

Bei 3 Gruppen von jeweils 6 Pferden wird bei einer Vordergliedmaße durch eine iatrogene Chip-Fraktur im Os carpi radiale eine OA im Mediocarpalgelenk (MCG) induziert. An Tag 14 und 28 post OP wird in beide MCGs der Pferden in der Kontrollgruppe (CNT) NaCl (Placebo) injiziert. Bei den Pferden der Medikations-Kontrollgruppe (ST CNT) wird das MCG ohne Fragment mit dem zu untersuchenden Medikament behandelt, während in das Gelenk mit Fragment Placebo injiziert wird. Die Behandlungsgruppe (ST TX) erhält eine Behandlung des betroffenen MCGs mit dem zu untersuchenden Medikament und eine Placebobehandlung des gesunden, kontralateralen Gelenks. Ab Tag 15 trainieren die Pfer-



**Abb. 1** Equine osteochondral fragment exercise model (Frisbie et al. 1997) – ST TX (steroid treated group): Corticosteroidinjektion in MCG mit OA – ST CNT (steroid control trial): Corticosteroidinjektion in kontralaterales MCG – CNT (control trial): Kontrollgruppe

**Tab. 1** Graduierung externer Evidenz zur Bewertung wissenschaftlicher Studien nach Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) Publication 1992 (92-0032: 100-107)

	Empfehlung	Definition
Ia	A	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	A	Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	B	Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	B	Evidenz aufgrund von mindestens einer anderen Art von gut angelegter, quasiexperimenteller Studie
III	B	Evidenz aufgrund gut angelegter, nichtexperimenteller, deskriptiver Studien, wie z.B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallkontrollstudien.
IV	C	Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenausschüsse oder Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten

de für 6-8 Wochen auf einem high-speed-Laufband, bevor die MCGs postmortal makroskopisch, histologisch und histochemisch untersucht werden.

Zur Umgehung von Tierversuchen basieren die neuesten Untersuchungen häufig auf In vitro-Modellen. Hier wird mit aus dem Gelenk entnommenen Synovia- oder Knorpel-explantaten und daraus isolierten Zellkulturen gearbeitet (Nixon et al. 1992). Die Zellkulturen können als Monolage oder dreidimensional, beispielsweise in Form von Chondrozytenpellets angelegt sein (Freen et al. 1997, Schaefer et al. 2009). Der Zustand eines an OA erkrankten Gelenks wird durch eine Behandlung mit LPS (Lipopolysaccharid), MCM (monocyte conditioned medium), IL-1 oder anderen Entzündungsreizen simuliert. Häufig erfolgt nach Zugabe des zu untersuchenden Medikamentes eine histologische Untersuchung. Gemessen werden auch Parameter wie der Glykosaminoglykan (GAG)-Gehalt des Untersuchungsmediums als Marker für den Knorpel-metabolismus. Mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) oder Immunoblot können zusätzlich Enzymaktivitäten, wie die der MMPs oder den dazu zählenden Aggrecan-ase (Knorpel abbauende Enzyme), bestimmt werden (Busschers et al. 2010, Garvican et al. 2010).

Inwiefern das Modell der postinterventionellen OA (EOFEM) mit der klinisch häufiger anzutreffenden OA ohne Primärereignis, im Sinne eines „Gelenkverschleißes“ zu vergleichen ist, ist ungewiss. Da die Pathogenese beider Ereignisse auf biomolekularer Ebene bis jetzt nicht komplett aufgeklärt werden konnte, ist nicht mit Sicherheit zu sagen inwieweit sich das EOFEM und die natürlich auftretende OA unterscheiden (Goodrich und Nixon 2006, Bay-Jensen et al. 2010). Auch im In vitro-Versuch kann der Zustand einer natürlich auftretenden OA nur bedingt simuliert werden. In vitro eingesetzte Entzündungsmediatoren wie IL-1 spielen zwar eine Rolle in der Pathophysiologie der OA, die Pathogenese im Gesamtbild ist jedoch weit aus komplexer und eine In vitro-Simulation ist nur ansatzweise möglich (Carmona und Prades 2009, Bay-Jensen et al. 2010). Für IL-1 konnte im In vitro-Modell mit Knorpel-explantaten aus verschiedenen Gelenken zudem nachgewiesen werden, dass der Knorpelkatabolismus unterschiedlich stark auf die Exposition mit IL-1 $\alpha$ /IL-1 $\beta$  reagiert (Fuller et al. 2001).

## Corticosteroide

Die intraartikuläre Applikation von Corticosteroiden bei Gelenkentzündungen des Pferdes wurde erstmals von Wheat

(1955) beschrieben. Neben ihrer stark antiinflammatorischen und auch analgetischen Wirkung, hemmen Corticosteroide knorpeldestruktive Mediatoren wie IL-1 und TNF- $\alpha$ , sowie die Freisetzung von MMPs und werden daher zu den DMOADS gezählt (Higgins und Lees 1984, Di Rosa 1985, Pelletier et al. 1995, Coughlan et al. 1998, Richardson und Dodge 2003, Busschers et al. 2010, Garvican et al. 2010).

Unter der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Corticostero-ide-derivate, werden die synthetischen Corticosteroide Triamcinolonacetat (Triamhexal<sup>®</sup>), Methylprednisolonacetat (Depo Medrate<sup>®</sup>), Betamethasonacetat (Celestover<sup>®</sup>) und Dexamethason-21-Palmitat (Lipotalon<sup>®</sup>) beim Pferd am häufigsten zur intraartikulären Therapie verwendet (McIlwraith 2010). Sie unterscheiden sich in ihrer Potenz und Wirksamkeit (Tabelle 2). Es wird je nach Wasserlöslichkeit der Derivate zwischen Kurzzeitpräparaten (gut wasserlöslich) und Langzeitpräparaten (schlecht wasserlöslich) unterschieden. Triamcinolonacetat (TA) und Dexamethason-21-Palmitat sind durch Veresterung lipophil. Aufgrund der geringen Wasserlöslichkeit weist TA eine mittlere Wirkdauer von 12-36 Stunden auf, die Wirkdauer von Dexamethason-21-Palmitat wird mit mindestens 36-72 Stunden angegeben. Methylprednisolonacetat (MPA) und Betamethasonacetat liegen in Form von schwerlöslichen Salzen vor und haben ebenfalls einen langen Wirk-spiegel im Gelenk (36-72h). Es handelt sich also bei allen hier vorgestellten Corticosteroiden um mittel- bis lang wirksame Verbindungen. Durch die Kombination eines lang wirksamen Corticosteroids wie Betamethasonacetat mit dem kurz wirksamen Betamethason-dihydrogenphosphat-Dinatrium (Celestover<sup>®</sup>) kann ein schneller Wirkungseintritt und eine lange Wirkdauer erzielt werden (Wright et al. 1986, Schimmer und Parker 1995, Yarbrough 2004).

Neben der Frage nach der Wirksamkeit der einzelnen Corti-costeroide beschäftigt sich die Wissenschaft weiterhin mit der Frage nach der Chondrotoxizität und der Gefahr der iatrogenen Hufrehe.

### Triamcinolonacetat

Verschiedene In vitro-Studien an equinen Chondrozyten bestätigen den chondroprotektiven Effekt von TA (Bolt et al. 2008, Busschers et al. 2010, Garvican et al. 2010). Bei der Zugabe von TA zu Knorpel-explantaten, die mit LPS behandelt wurden, konnte in der histologischen Untersuchung ein deutlicher Rückgang von Anzeichen des Zelluntergangs gezeigt

**Tab. 2** Anwendungshinweise für die intraartikuläre Applikation von Corticosteroiden

Präparat	Dosierung	erneute Injektion nach	Potenz (Cortisol=1)	Wirkdauer
Triamcinolonacetat (Triamhexal <sup>®</sup> )	5-18 mg i.a. 0,02-0,04 mg/kg i.m.	mindestens 2 Wochen	5	mittel
Methylprednisolonacetat (Depo Medrate <sup>®</sup> )	40-120 mg i.a. 0,2-0,7 mg/kg i.m.	mindestens 2 Wochen	5	lang
Betamethasonacetat				
Betamethason-dihydrogenphosphat- Dinatrium (Celestover <sup>®</sup> )	34,6-69,2 mg i.a.	3-5 Wochen	25-30	mittel - lang
Dexamethason-21 -Palmitat (Lipotalon <sup>®</sup> )	4-8 mg i.a.	zur einmaligen Injektion	25	lang

werden (Bolt et al. 2008). An mit IL-1 und anderen Entzündungsmediatoren behandelten Knorpelimplantaten wurde auch der hemmende Einfluss von TA auf den durch MMPs induzierten Knorpelkatabolismus deutlich. Dem klinischen Gebrauch entsprechend (Richardson und Dodge 2003) wurden Explantate mit niedrigen, mittleren und hohen TA-Dosierungen behandelt (Garvican et al. 2010). Die Hemmung der MMPs auf Transkriptionsebene konnte auch durch eine weitere In vitro-Studie mit mittlerer TA-Dosierung bestätigt werden (Busschers et al. 2010). Bei dieser Untersuchung fiel allerdings auf, dass das zur Familie der MMPs zählende Enzym ADAMTS5 (Aggrecanase 2), das beim Menschen und Mäusen maßgeblich an der Entstehung von OA beteiligt ist, durch die Triamcinolongabe nicht gehemmt werden konnte (Malfait et al. 2002, Glasson et al. 2005, Gendron et al. 2007, Song et al. 2007).

Im EOFEM zeigte eine zweimalige Injektion von TA in mittlerer Dosierung (12mg/Gelenk) im Abstand von 2 Wochen positive Ergebnisse im Bezug auf den Grad der Lahmheit, die entzündungshemmende Komponente und die Zusammensetzung von Synovia und Knorpelmatrix. Bei einseitiger Injektion war auch ein positiver Effekt am kontralateralen MCG erkennbar (Frisbie et al. 1997, Kawcak et al. 1998). Dieser vermutlich systemische Effekt wurde in einer weiteren In vivo-Studie anhand von synovialen Biomarkern ebenfalls festgestellt (Céleste et al. 2005). Der chondroprotektive Aspekt konnte anhand der hier gemessenen Biomarker nicht bestätigt werden. Nach 3-maliger Applikation von TA (12 mg/Gelenk) im Abstand von zwei Wochen in die unveränderten Radiocarpalgelenke von 10 Pferden, wurde im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe ein signifikant erhöhter Knorpelkatabolismus dargestellt (Céleste et al. 2005). Die Literaturangaben für das empfohlene Dosierungsintervall von TA variieren zwischen der erneuten Injektion nach 3-4 Tagen, bis hin zu der Empfehlung, dass von der wiederholten Gabe abgesehen werden sollte (Plumb 1999b, Ungemach 2006). Dass der chondroprotektive Effekt von TA nach dreimalig wiederholter TA-Applikation nicht mehr bestätigt werden konnte (Céleste et al. 2005), führt zu der Annahme, dass nicht mehr als zwei Behandlungen im Abstand von mindestens zwei Wochen durchgeführt werden sollten.

In einer klinischen Studie wurde der Krankheitsverlauf von 56 Pferden mit „foot pain“ nach Therapie mit TA (6mg/Gelenk oder 3mg/Bursa) und Hyaluronsäure HA (20mg/Gelenk oder Bursa), in Kombination mit Korrekturbeschluss, initialer Ruhe und folgender Rehabilitation verfolgt. 6 Pferde erhielten eine zusätzliche intrabursale Medikation mit HA (10mg) und 7 Pferde mit MPA (40mg). 19 Pferde erhielten zusätzlich Phenylbutazon (2,2mg/kg für 5-7 Tage) und 8 Pferde wurden einer Stoßwellentherapie (3x im Abstand von 2 Wochen) unterzogen. Nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr zeigten nur 22 Pferde einen positiven Verlauf (lahmfrei für mehr als drei Monate). 44% der Pferde mit negativem Verlauf wiesen allerdings auch, mittels Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesene, simultane pathologische Veränderungen der tiefen Beugesehne, des Strahlbeines und der Bursa podotrochlearis auf. Die Autoren dieser Studie diskutieren, dass eine intrasynoviale Medikation bei „foot pain“ so frühzeitig wie möglich durchgeführt werden sollte und eine höhere TA-Dosierung eventuell bessere Ergebnisse erzielt hätte (Gutierrez-Nibeyro et al. 2010). In einer weiteren klini-

schen Studie wurden 23 Pferden mit „foot pain“ intrabursal mit TA in verschiedenen Dosierungen (4-25mg) und 18 der Pferde zusätzlich mit HA (10-20mg) behandelt. Weder die Applikation von HA noch von TA (<10mg) hatte einen signifikant positiven Effekt auf die Lahmheit der Pferde. Die Autoren empfehlen daher eine TA-Dosierung >10mg für die Medikation der Bursa podotrochlearis (Bell et al. 2009).

In der Literatur ist der Einsatz von TA hauptsächlich für die Therapie von „high motion joints“ (zum Beispiel Fesselgelenk, Carpalgelenk) beschrieben (Frisbie 2006, McIlwraith 2010, Ferris et al. 2011). Für diese Gelenke wird am häufigsten eine Dosierung von 12mg/Gelenk angegeben (Frisbie et al. 1997, Kawcak et al. 1998, Frisbie 2006, McIlwraith 2010). Nebenwirkungen der intraartikulären Applikation von TA wurden weder in den hier zitierten in vivo-Studien, noch in den klinischen Untersuchungen beschrieben (Frisbie et al. 1997, Kawcak et al. 1998, Céleste et al. 2005, Bell et al. 2009, Gutierrez-Nibeyro et al. 2010).

#### *Methylprednisolonacetat*

Anhand von Biomarkern für die Chondrozytendifferenzierung konnte in vitro gezeigt werden, dass eine einmalige intraartikuläre Gabe von MPA (0,1 mg/kg) die Proteinbiosynthese (Genexpression) von Chondrozyten negativ beeinflusst (Fubini et al. 2001). In vitro-Studien mit Chondrozytenpellets ergaben, dass MPA sowohl in hoher als auch in niedriger Dosierung die Proteoglykansynthese der Chondrozyten mindert (Byron et al. 2008). Eine Dosis Titration von MPA anhand von Knorpelimplantaten zeigte, dass schon eine niedrige MPA-Dosis den negativen Effekt von MCM (monocyte conditioned medium) auf den Gelenknorpel ausreichend hemmen kann, ohne den Proteoglykanmetabolismus zu beeinträchtigen. Eine, der gebräuchlichen Dosierung (80mg/Gelenk) entsprechende Titration, verursachte dahingegen eine erhebliche Störung der Proteoglykansynthese. Die hier beschriebene Untersuchung erfolgte allerdings nur an gesunden Explantaten (Murphy et al. 2000). In einer ähnlichen Titrationsuntersuchung an Knorpelimplantaten wurde gezeigt, dass der Effekt von MPA auf den Knorpelmetabolismus nicht dosisabhängig ist. Eine hohe MPA-Dosis (100mg/Gelenk) wäre nach den Ergebnissen dieser Studie zu empfehlen, da niedrige Dosierungen keine ausreichende Wirkung gegen den negativen Einfluss von IL-1 zeigten. Die Autoren zweifeln ihre Ergebnisse aufgrund der im Folgenden beschriebenen In vivo-Studien allerdings selbst an und verweisen auf die Unterschiede in der Aussagekraft von In vitro- und In vivo-Studien (Dechant et al. 2003).

In vivo (EOFEM) konnte mit der MPA-Applikation (100mg/Gelenk) keine signifikante Reduktion der Lahmheit erzielt werden. Es wurden zwar eine deutliche Reduktion der Entzündungsreaktion des Gelenks, aber auch negative Einflüsse auf die Knorpelzusammensetzung festgestellt (Frisbie et al. 1998).

An einem Knorpeldefekt-Modell im Tarsocruralgelenk von 12 Pferden konnten nach einmaliger MPA-Applikation (120mg/Gelenk) nur unzureichende entzündungshemmende Eigenschaften und ein potentiell negativer Einfluss auf die Knorpelreparation nach 42 Tagen festgestellt werden (Carter et al. 1996). Die wiederholte MPA-Injektionen (60mg/Ge-

lenk) in das Radiocarpalgelenk von 10 gesunden Pferden ergab eine Vermehrung der Abbauprodukte des Knorpelbestandteils Aggrecan und eine Hemmung der Synthese von Procollagen II (Robion et al. 2001). Der wiederholte therapeutische Einsatz von MPA ist, aufgrund der mehrfach nachgewiesenen knorpelschädigenden Eigenschaften, in Frage zu stellen (McIlwraith 2010, McIlwraith 2011).

Die weitverbreitete Annahme, dass die Injektion von MPA in so genannten „low motion joints“, wie zum Beispiel die straffen Anteile des Sprunggelenks, aufgrund der knorpeldestruktiven Eigenschaften eine Ankylosierung fördern kann, ist wissenschaftlich nicht belegt (McIlwraith 2010). Eine retrospektive klinische Studie beschreibt nur bei 38% der Pferde mit OA der distalen Sprunggelenke nach Therapie mit MPA (20-120mg) oder TA (5-20mg) (mit oder ohne Kombination mit HA) eine klinische Besserung (Labens et al. 2007). Inwiefern dies mit einer fortschreitenden Ankylosierung zusammenhängt wurde in dieser Studie nicht untersucht.

Von schwereren Nebenwirkungen im Sinne einer intrasynovialen Reaktion oder Infektion nach MPA-Applikation wurde in keiner der hier zitierten Studien berichtet (Carter et al. 1996, Frisbie et al. 1998, Robion et al. 2001, Labens et al. 2007).

#### Betamethasonacetat

In vitro wurde Betamethasonacetat sowohl an Knorpel explantaten, als auch an Monolagekulturen in verschiedenen Konzentrationen getestet. Es konnte bei niedrigen Konzentrationen weder ein positiver noch ein negativer Effekt auf die Proteoglykansynthese festgestellt werden (Frean et al. 2002). Auch in vivo (EOFEM) konnte 56 Tage nach der intraartikulären Applikation von Betamethasonacetat (30 mg/Gelenk) in das MCG kein signifikant schädlicher Einfluss auf den Gelenkknorpel gefunden werden (Foland et al. 1994). Im Gegensatz zum oben beschriebenen Folgemodell (EOFEM) wurden hier jedoch nur 12 Pferde verwendet, da das jeweils kontralaterale MCG eines Pferdes als Kontrolle diente, ein Effekt am kontralateralen MCG wurde somit nicht untersucht.

Der Effekt einer intraartikulären Applikation von Betamethasonacetat und Hyaluronsäure wurde in zwei klinischen Studien beschrieben. Bei der Behandlung von 180 Sportpferden, die an einer akuten traumatischen Arthritis des Fesselgelenks erkrankt waren, zeigten sich 68% der Pferde 3-4 Wochen nach einer intraartikulären Applikation von Betamethasonacetat (12mg/Gelenk) und HA (20 mg) wieder lahmfrei (Lindholm et al. 2002). In einer Feldstudie, in der 27 Pferde mit Hufgelenkentzündung mit Betamethasonacetat (15,4mg) und HA (20mg) behandelt wurden, lag der Behandlungserfolg (lahmheitsfrei) nach sechs Monaten bei 63% (Jöstingmeier 2009). Zur intraartikulären Therapie der OA des Pferdes mit Betamethasonacetat konnten in keiner der zitierten Studien signifikante Nebenwirkungen nachgewiesen werden.

#### Dexamethason-21-Palmitat

Dexamethason-21-Palmitat wird unter dem Namen Lipotalon® vertrieben und hauptsächlich in der Humanmedizin zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt (Lehmann

et al. 2002, Stein et al. 1999, Hoshi et al. 1985). In vitro konnte anhand von equinen Chondrozyten und Synoviozyten gezeigt werden, dass die Applikation von Dexamethason die Bildung von proinflammatorisch wirksamen Transmittoren wie Osteoprotegerin und aktiviertes Protein C, sowie Cyclooxygenase-2 und einer Vielzahl verschiedener MMPs hemmt (Tung et al. 2002, Richardson und Dodge 2003, Byron et al. 2010, Garvican et al. 2010).

Zur intraartikulären Therapie der OA des Pferdes mit Dexamethason-21-Palmitat liegen keine wissenschaftlichen in vivo-Studien vor. Der intraartikulären Therapie der OA des Hufgelenkes bzw. des Podotrochlosekomplexes mit Lipotalon® begegnet man aufgrund der Depotwirkung des Präparates in der Pferdepraxis jedoch gelegentlich. Da zur Wirksamkeit von Triamcinolon jedoch weitaus mehr wissenschaftliche Belege zugrunde liegen, sollte dieses Corticosteroid bevorzugt verwendet werden.

#### Corticosteroide und Hufrehe

Immer wieder wird der therapeutische Einsatz von Corticosteroiden mit iatrogen induzierter Hufrehe in Zusammenhang gebracht. Bei dem letzten international diskutierten Fall, wurden die Gelenke und der Rücken eines Pferdes mit Triamcinolonacetat (160mg) und Dexamethason (20mg) behandelt (Dutton 2007). Berichte von iatrogen entstandener Hufrehe bei Pferden, die nachweislich nicht unter einer metabolischen Vorerkrankung litten, und bei denen die empfohlenen Dosierungen des verwendeten Corticosteroids nicht überschritten wurde, sind jedoch rar. TA soll aufgrund der systemischen Wirkung am häufigsten mit iatrogen entstandener Hufrehe assoziiert sein (Hood et al. 1982, Harkins et al. 1993, McIlwraith 2005).

Die maximale Plasmakonzentration von Hydrocortison und Cortison nach intraartikulärer TA-Applikation beträgt 2,5 ng/ml und ist nach durchschnittlich 10 Stunden erreicht (Soma et al. 2011). In einer retrospektiven Studie mit 170 untersuchten Patienten trat nur bei einem Pferd Hufrehe infolge einer intraartikulären Corticosteroidtherapie (TA 40-80mg) auf. Dieser Patient war bereits im Vorfeld schon einmal an Hufrehe erkrankt (McCluskey und Kavenagh 2004). Bereits bestehende Probleme des Glucosestoffwechsels, wie das Equine Cushing Syndrom oder das Equine Metabolische Syndrom sind prädisponierende Faktoren, die bei Corticosteroidinjektion die Entstehung der Hufrehe begünstigen (Johnson et al. 2002, Treiber et al 2006, Cornelisse und Robinson 2011, de Laat et al. 2011). Ein Risiko besteht auch in einer Vorbehandlung mit Corticosteroiden, oder der Behandlung mehrerer Gelenke zur gleichen Zeit (Bathe 2007, Dutton 2007). Auch bei einer 8-10 fachen Überdosierung von TA (160-200mg) soll ein deutlich erhöhtes Risiko bestehen, eine Erkrankung an Hufrehe auszulösen (Bailey 2010).

#### Hyaluronsäure

Die Hyaluronsäure oder auch Hyaluronan (HA) ist gemäß einer aktuellen AAEP-Umfrage (American Association of Equine Practitioners) der am häufigsten verwendete Wirkstoff für die intraartikuläre Behandlung der OA beim Pferd in den USA

(Ferris et al. 2011). Aktuelle Umfrageergebnisse für Deutschland liegen nicht vor. HA ist ein Glykosaminoglykan (GAG), das sowohl von Chondrozyten, als auch von den Typ B-Synoviozyten der Synovialmembran gebildet wird. Es ist ein wichtiger Bestandteil des hyalinen Knorpels und schützt die intraartikulären Strukturen in Form eines Gleitfilms (Prehm 1984, Williams 2007, Howard und McIlwraith 1996). Für den therapeutischen Einsatz wird hochpolymeres Natriumhyaluronat aus Hahnenkämmen oder Streptokokkenkulturen gewonnen (siehe Tabelle 3).

Die Zugabe von HA in ausreichender Konzentration (entsprechend 20mg/Gelenk) hemmte die PGE2-Produktion (Prostaglandin E2) in mit LPS behandelten equinen Synoviozytenkulturen (Frean und Lees 2000). Anhand von unbehandelten und mit LPS behandelten synovialen Fibroblasten wurde sowohl durch HA mit niedrigem Molekulargewicht und niedriger molarer Masse ( $5 \times 10^5$ - $7,5 \times 10^5$  Da), als auch mit hohem Molekulargewicht und hoher molarer Masse ( $3 \times 10^5$  Da) die Genexpression von PGE2, Interleukin-6 (IL-6) und MMP3 gemindert (Santangelo et al. 2007). Im Versuch mit Knorpelimplantaten und auch in der Zellkultur erhöhte die Zugaben von HA (entsprechend 20mg/Gelenk) die Proteoglykansynthese von Chondrozyten (Frean et al. 1999). Bei mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark eines Pferdes, die in vitro vermehrt wurden, konnte mit der HA-Applikation auch die Chondrozytendifferenzierung angeregt werden (Hegewald et al. 2004).

Anhand des EOFEM wurde histologisch eine deutlich geringere Knorpelfibrillation nach dreimaliger intraartikulärer Behandlung mit HA (20mg/Gelenk) im Abstand von einer Woche festgestellt (Frisbie et al. 2009a). Der geringgradig analgetische Effekt von HA ( $60 \times 10^5$  Da) wurde an Kniegelenken von Ratten und Kaninchen untersucht und beruht auf der Reduktion der Sensitivität der artikulären Nozizeptoren (Gothon et al. 1993, Gomis et al. 2004, Hashizume et al. 2010).

Eine randomisierte, doppelt verblindete klinische Untersuchung von 77 Trabern mit natürlich aufgetretener traumatischer Arthritis von Carpal-, Tarsocrural-, Fessel- und/oder Hufgelenk (high motion joints), zeigte nach ein bis zwei intraartikulären HA-Behandlungen (20mg/Gelenk) eine statistisch signifikante Reduktion der Lahmheit im Vergleich zu der mit NaCl behandelten Kontrollgruppe (Gaustad und Larsen

1995). Die HA-Behandlung erfolgte direkt nach positiv erfolgter Gelenkanästhesie. Dies führte in keinem Fall zu unerwünschten intrasynovialen Reaktionen oder Infektionen.

Die viskoelastischen Eigenschaften von HA sind in der Humanmedizin genauer untersucht. In einer Metaanalyse von 76 Studien über die „Viscosupplementation“ bei der OA im Sinne einer chronischen Erkrankung des Kniegelenks beim Menschen wurde die HA-Therapie sowohl mit Wirkstoffen wie Corticosteroiden (TA, MPA) oder NSAIDs, als auch mit therapeutischen Maßnahmen wie der Arthroskopie und der Physiotherapie, oder einem Placebo verglichen. Die Analyse ergab, dass HA in Bezug auf Schmerz, Funktion und Allgemeinbefinden eine effektive Therapiemöglichkeit ist und verglichen mit intraartikulären Corticosteroiden eine länger anhaltende Wirkung aufweist (Bellamy et al. 2006).

Welches Molekulargewicht und welche Konzentration an HA für die intraartikuläre Therapie der OA des Pferdes am günstigsten ist, wurde bis jetzt in keiner In vivo-Studie mit adäquater Kontrollgruppe untersucht. Es ist beschrieben, dass besonders HA mit hohem Molekulargewicht eine gute Visokoelastizität aufweist und lange im Gelenk verbleibt (Balazs und Denlinger 1993). Beim Menschen wurden bei HA mit hohem Molekulargewicht und hoher Visokoelastizität ( $60 \times 10^5$  Da), verglichen mit niedermolekularem HA zudem eine deutlichere schmerzlindernde Komponente festgestellt (Wobig et al. 1999). Aktuellere Vergleiche von In vivo-Studien, die an Hunden, Schafen oder Kaninchen durchgeführt wurden führen einerseits zu dem Ergebnis, dass besonders HA-Produkte mit niedrigem oder mittlerem Molekulargewicht ( $5$ - $20 \times 10^5$  Da) im Sinne einer DMOAD wirken, da sie eine höhere Bindungsaffinität zu den zellulären Rezeptoren aufweisen (Asari et al. 1998, Gosh und Guidolin 2002, Vitanzo und Sennett 2006, Williams 2007). Andererseits konnte im Tiermodell anhand verschiedener Spezies (Hund, Schaf, Kaninchen, Rind) aber auch ein protektiver Effekt auf die Knorpelzusammensetzung nach Behandlung mit hochmolekularer HA ( $20$ - $60 \times 10^5$  Da) festgestellt werden (Kim et al. 2001, Homandberg et al. 2003, Mihara et al. 2007, Cake et al. 2008, Smith et al. 2008, Hashizume et al. 2010, Duygu et al. 2011). Anhand von einem In vivo-Versuch, durchgeführt mit Kaninchen stellte sich zusätzlich heraus, dass HA, intraartikulär appliziert, in gleicher Menge und mit gleichem Molekulargewicht (getestet mit verschiedenen Produkten  $9/12 \times 10^5$  Da) keinen einheitlichen

**Tab. 3** Anwendungshinweise für die gängigen Hyaluronsäurepräparate

Präparat	Hersteller	Konzentration	Molekulargewicht	Dosierung*
Hylartin V	Pfizer	10 mg/ml	$3,5 \times 10^6$	20 mg
MAP-5	Vetrepharm	10,3 mg/ml	$7,5 \times 10^5$	20 mg
Hyonate (Legend)	Bayer	10 mg/ml	$3 \times 10^5$	40 mg (i.v.)
Hyalovet	Fort Dodge/ Vetrepharm	10 mg/ml	$4-7 \times 10^5$	20 mg
Hycosat	Neogen	5 mg/ml	$>1 \times 10^6$	30 mg
Hylvisc	Boehringer Ingelheim	11 mg/ml	$2,1 \times 10^6$	20-22 mg
HY-50	Bexco Pharma	17 mg/ml	-	51 mg
Equuron	Solvay Animal Health	5 mg/ml	$1,5-2,0 \times 10^6$	10 mg
Equiflex	Chesapeake Biological	5 mg/ml	$1 \times 10^6$	10 mg
Synacid	Schering	10 mg/ml	$0,15-0,20 \times 10^6$	50 mg

\* für große Gelenke sollte evtl. eine höhere Dosis verwendet werden

Effekt auf den klinischen Verlauf der induzierten OA hat (Sánchez et al. 2010). Für die Pferdepraxis werden Präparate mit einem Molekulargewicht von  $5\text{-}20 \times 10^5$  Da empfohlen (Caron 2005).

Die intraartikuläre Corticosteroidtherapie wird häufig mit HA kombiniert. In-vitro konnte die negative Wirkung von LPS und IL-1 auf Chondrozyten sowohl durch Zugabe von HA, als auch durch TA und die Kombination der beiden Wirkstoffe gemindert werden (Bolt et al. 2008, Schaefer et al. 2009). Eine randomisierte klinische Studie aus der Humanmedizin kam zu dem Ergebnis, dass Patienten die die Kombination von TA und HA erhielten weniger unter Gelenkschmerz litten, als Patienten die nur mit HA behandelt wurden (Ozturk et al. 2006). Dass eine Zugabe von HA bei MPA-Injektion die knorpelschädigenden Eigenschaften dieses Corticosteroids effektiv mindern kann, wurde durch einen In vitro-Versuch widerlegt (Doyle et al. 2005). Das Wiederherstellen eines lahmfreien Zustandes, 3-4 Wochen nach Therapie der traumatischen Arthritis des Fesselgelenks (169 Pferde) mit einer einmaligen Injektion von Betamethasonacetat (12mg/Gelenk) und HA (20mg), wird in einer prospektiven Studie mit 68% angegeben (Lindholm et al. 2002). In Kombination mit Mepivacain-hydrochlorid konnte die Zugabe von HA die zytotoxische Wirkung des Lokalanästhetikums auf unbehandelte Knorpelimplantate mindern (Bolt et al. 2008). Der Einsatz von HA eignet sich daher gut für die Kombination mit Corticosteroiden und wird laut verschiedener Umfragen von vielen Praktikern, besonders im akuten Stadium der OA des Pferdes, gegenüber PSGAG bevorzugt (Caron et al. 1996, Ferris et al. 2011).

Auch ein Effekt im Gelenk nach intravenöser HA-Applikation (40mg) wurde untersucht. 12 behandelte Pferde mit einem Chip-Fragment im Carpalgelenk zeigten, verglichen mit der Placebogruppe, weniger Lahmheit und weniger intrasynoviale Entzündungserscheinungen, gemessen in der Synovia und histologisch anhand der Synovialmembran (Kawcak et al. 1997). Im Gegensatz dazu konnte bei einer Messung des HA-Gehaltes der Synovia (n=6) nach intravenöser HA-Injektion (37,8mg) 1-4 Stunden nach Applikation keine Konzentrationsänderung festgestellt werden (Popot et al. 2004). Bei 129 aktiven Rennpferden wurde auch untersucht, ob die prophylaktische intravenöse Injektion von HA (40mg, alle 2 Wochen über 9 Monate) die Leistung steigern kann. Trotz einiger Hinweise darauf, dass HA die Leistung verbesserte und Pferde unter HA-Medikation weniger häufig Gelenkprobleme zeigten, konnte bei den Pferden dieser Studie eine vorherige Corticosteroidtherapie nicht ausgeschlossen werden und das Ergebnis ist somit fraglich (McIlwraith et al. 1998).

### Polysulfatiertes Glykosaminoglykan (PSGAG)

PSGAGs sind Mukopolysaccharide und bestehen aus Chondroitinsulfat und Glykosaminoglykan. Diese Bestandteile sind Bausteine der Proteoglykane (Makromoleküle), die die Knorpelmatrix bilden. PSGAG zur therapeutischen Anwendung wird aus Trachea und Lunge von Kälbern gewonnen (Todhunter und Lust 1994). Neben dem in Deutschland zugelassenen PSGAG (Adequan®) zählt zu dieser Gruppe noch das pflanzlich hergestellte Pentosanpolysulfat, welches hauptsächlich in Australien eingesetzt wird. Für PSGAGs sind der intraartikulä-

re und intramuskuläre Einsatz, sowie die orale Verabreichung beim Pferd beschrieben (Fubini et al. 1993, Richardson und Loiaz 2007, Frisbie et al. 2009a).

In vitro konnte anhand von kultivierten equinen Synoviozyten und Chondrozyten gezeigt werden, dass PSGAG sowohl die Produktion von Entzündungsmediatoren wie PGE2 und MMPs hemmt als auch die Proteoglykan-, Collagen- und Glykosaminoglykansynthese anregt (Glade 1990, Caron et al. 1993, Freaun und Lees 2000, Freaun et al. 2002). Zudem ist PSGAG (verglichen mit Phenylbutazon, Flunixin, Betamethasonacetat und HA im Versuch mit Synoviozyten) die einzige Medikation, die eine inhibitorische Wirkung auf Stromelysin, ein Schlüsselenzym der OA des Pferdes hat (May et al. 1988).

Im EOFEM konnte nach dreimaliger intraartikulärer Applikation von PSGAG (250mg) im Abstand von einer Woche, verglichen mit HA (20mg), eine geringere Vaskularisation und subintimale Fibrosierung der Synovialmembran festgestellt werden. Zudem zeigten die mit PSGAG behandelten Gelenke eine geringere Füllung (Frisbie et al. 2009a). Zwei an Ponys durchgeführte In vivo-Studien ergaben, dass die Gelenkbehandlung mit PSGAG (250mg, 5 x im Abstand von einer Woche) sowohl zu einer deutlichen Reduktion der induzierten Lahmheit führte, als auch die Entstehung von Knochenzubildungen einschränkte (Todhunter et al. 1993a/b).

Auch bei natürlich aufgetretener traumatischer Arthritis konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Lahmheit nach PSGAG-Behandlung (250mg, bis zu 4 Behandlungen im Abstand von einer Woche) festgestellt werden (Gaustad und Larsen 1995). In einer retrospektiven Studie, in der der Behandlungserfolg von Pferden mit positiver Hufgelenkanästhesie nach Behandlung mit PSGAG und MPA evaluiert wurde, konnte nach dreimaliger Behandlung mit PSGAG (250mg) bei 67% der 100 Pferde einen Behandlungserfolg, im Sinne einer Rückkehr zu dem vorherigen Leistungsniveau für mindestens ein Jahr, erzielt werden (im Vergleich dazu nur bei 28 Pferden, 46% positive Ergebnisse nach MPA-Behandlung) (Kristiansen und Kold 2007). Es wird allgemein die dreibis fünfmalige intraartikuläre Injektion (Adequan 250mg) im Abstand von einer Woche empfohlen (Plumb 1999a, Kristiansen und Kold 2007, Frisbie et al. 2009a).

Aufgrund häufiger auftretender Gelenkinfektionen nach PSGAG-Injektion empfiehlt sich die Kombination mit einem Antibiotikum wie dem Aminoglykosid Amikacin (Gustafson et al. 1989a/b, Caron 2005). Häufig wird PSGAG daher auch intramuskulär verabreicht. Die oben genannten Studien beweisen jedoch vielfach, dass der Effekt von PSGAG im Gelenk konzentrationsabhängig ist (Trotter et al. 1989, Glade 1990, Freaun und Lees 2000). Inwiefern die intramuskuläre Injektion oder auch orale Supplementation von PSGAG eine gute Wirksamkeit im Gelenk erreicht, ist umstritten. In Bezug auf die medizinische Evidenz gibt es trotz zahlreicher Studien keine einheitliche Aussage, die eine ausreichende Wirksamkeit nachhaltig beweist (Laverty et al. 2005, Reichenbach et al. 2007, Richardson und Loiaz 2007, McIlwraith 2010, Verde et al. 2010, Kawcak et al. 2011). Es ist allerdings nachgewiesen, dass auch die intramuskuläre Applikation von PSGAG (2mg/kg) die negativen Effekte einer intraartikulären MPA-Injektion (0,2mg/kg) nicht mindern kann (Fubini et al. 1993).

## Nebenwirkungen

Die Punktion einer synovialen Struktur ist immer mit dem Risiko verbunden eine intrasynoviale Entzündungsreaktion oder Infektion zu erzeugen. Durch die Punktion allein werden temporär signifikante Erhöhungen der Zellzahl und Verschiebungen des Differentialzellbildes verursacht (Eisenmenger 1967). Messungen potentieller Biomarker für intrasynoviale Pathologien zeigten nach wiederholter Arthrozentese gesunder Gelenke (MCG, Radiocarpalgelenk, Talocruralgelenk) je nach Gelenk über einen Zeitraum von bis zu einer Woche eine erhöhte MMP-Aktivität, Stickoxid(NO)-Konzentration, PGE2-Konzentration und einen erhöhten GAG-Gehalt in der Synovia (Brama et al. 2004, van den Boom et al. 2004, van den Boom 2005). Gelegentlich wird meist im Zusammenhang mit einer intraartikulären HA bzw. HA und Corticosteroidbehandlung von synovialen Entzündungsreaktionen berichtet (Lapointe et al. 1992, Kuemmerle et al. 2006). In der Humanmedizin konnte gezeigt werden, dass insbesondere die wiederholte intraartikuläre Applikation von HA das gesteigerte Risiko einer akuten lokalen Reaktion birgt (Leopold et al. 2002, Roos et al. 2004). Berichte über synoviale Entzündungsreaktionen nach der Therapie mit Autologem Conditioniertem Serum (ACS), Platelet-Rich Plasma (PRP) oder Stammzellen liegen nicht vor.

Komplikationen können von einer aseptischen Entzündung der Synovialis (joint flare) über schwerwiegendere Entzündungsreaktionen „Severe Acute Inflammatory Reaction“ (SAIR) bis hin zu einer septischen Arthritis reichen (Davison und Orsini 2008, Bertone 2011, Bertone und Cohen 2011). Septische Arthritiden werden neben perforierenden Verletzungen (36,5%) und postoperativen Infektionen 19,8% (davon Arthroskopien 1%) und anderen iatrogenen Eingriffen (9,5%) zu 34,1 % durch intrasynoviale Injektionen ausgelöst (Schneider et al. 1992, Mejer et al. 2000). Bei Präparaten wie PSGAG oder Polyacrylamid Hydrogel (PAAG) wird daher die Kombination mit einem Antibiotikum empfohlen (Gustafson et al. 1989a/b, Caron 2005).

Die intraartikuläre Injektion zur Therapie der OA bietet allerdings, verglichen mit anderen Wegen der Applikation, den Vorteil in hoher Konzentration direkt an der Lokalisation des pathologischen Geschehens zu wirken und andere Organsysteme minimal zu beeinträchtigen (Caron 2005, Richardson und Loinaz 2007). Bei Behandlung von mehreren Gelenken und wiederholter Therapie muss jedoch stets berücksichtigt werden, dass die verabreichten Medikamente auch resorbiert werden und eine systemische Wirkung aufweisen können (Bathe 2007, Dutton 2007). Dieser Umstand ist vor allem bei der intraartikulären Verabreichung von Corticosteroiden im Bezug auf die iatrogene Induktion der Hufrehe von Bedeutung (siehe oben).

Über das allgemeine Risiko einer iatrogenen Gelenkinfektion sind in der Pferdemedizin nur wenige Studien verfügbar. In der aktuellsten Studie aus dem Jahr 2010, in der mittels Fragebogen an Tierärzte insgesamt 65099 Gelenkpunktionen ausgewertet wurden, wurde ein Komplikationsrisiko von 0,14% ermittelt, wobei nur 0,01% der Fälle tödlich endeten (Bergmann 2010). Unter sterilen Kautelen ist es daher gut zu vertreten eine intraartikuläre Injektion zur Diagnostik und Therapie der OA durchzuführen.

Um forensischen Schwierigkeiten vorzubeugen sollte die Aufklärung des Pferdebesitzers über Art, Umfang und Risiken, sowie die Kosten und eventuell zur Verfügung stehende Behandlungsalternativen der intraartikulären Medikation aufgrund der beschriebenen Nebenwirkungen jedoch nicht unterlassen werden. Es wird zudem empfohlen die Aufklärung in der Dokumentation der Behandlung schriftlich festzuhalten (Gesellschaft der Pferdemedizin 2002, Deegen 2007).

## Literatur

- Asari A., Miyauchi S., Matsuzaka S., Ito T., Kominami E. und Uchiyama Y. (1998) Molecular weight-dependent effects of hyaluronate on the arthritic synovium. *Arch. Histol. Cytol.* 61, 125-135
- Bailey S. R. (2010) Corticosteroid-associated laminitis. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 26, 277-285
- Balazs E. A. und Denlinger J. L. (1993) Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J. Rheumatol. Suppl.* 39, 3-9
- Bathe A. P. (2007) The corticosteroid laminitis story: 3. The clinician's viewpoint. *Equine Vet. J.* 39, 12-13
- Bay-Jensen A. C., Hoegh-Madsen S., Dam E., Henriksen K., Sondergaard B. C., Pastoureaux P., Qvist P. und Karsdal M. A. (2010) Which elements are involved in reversible and irreversible cartilage degradation in osteoarthritis? *Rheumatol. Int.* 30, 435-442
- Bell C. D., Howard R. D., Taylor D. S., Voss E. D. und Werpy N. M. (2009) Outcomes of podotrochlear (navicular) bursa injections for signs of foot pain in horses evaluated via magnetic resonance imaging: 23 cases (2005-2007). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 234, 920-925
- Bellamy N., Campbell J., Welch V., Gee T. L., Bourne R. und Wells G. A. (2006) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst. Rev.* 19: CD005321
- Bergmann M. (2010) Ermittlung des Auftretens von Komplikationen bei Gelenkpunktionen beim Pferd. Mensch und Buch Verlag Berlin, 90-91
- Bertone A. L. und Cohen J. M. (2011) Infectious Arthritis and Fungal Infectious Arthritis. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Ross M. W., Dyson S. J., Elsevier Philadelphia, 2nd ed., 677-686
- Bertone A. L. (2011) Noninfectious Arthritis. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Ross M. W., Dyson S. J., Elsevier Philadelphia, 2nd ed., 687-690
- Bolt D. M., Ishihara A., Weisbrode S. E. und Bertone A. L. (2008) Effects of triamcinolone acetonide, sodium hyaluronate, amikacin sulfate, and mepivacaine hydrochloride, alone and in combination, on morphology and matrix composition of lipopolysaccharide-challenged and unchallenged equine articular cartilage explants. *Am. J. Vet. Res.* 69, 861-867
- Brama P. A. J., van den Boom R., DeGroot J., Kiers G. H. und van Weeren P. R. (2004) Collagenase-1 (MMP-1) activity in equine synovial fluid: influence of age, joint pathology, exercise and repeated arthrocentesis. *Equine Vet. J.* 36, 34-40
- Busschers E., Holt J. P. und Richardson D. W. (2010) Effects of glucocorticoids and interleukin-1 beta on expression and activity of aggrecanases in equine chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.* 71, 176-185
- Byron C. R., Benson B. M., Stewart A. A. und Pondenis H. C. (2008) Effects of methylprednisolone acetate and glucosamine on proteoglycan production by equine chondrocytes in vitro. *Am. J. Vet. Res.* 69, 1123-1128
- Byron C. R., Barger A. M., Stewart A. A., Pondenis H. C. und Fan T. M. (2010) In vitro expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin in cultured equine articular cells. *Am. J. Vet. Res.* 71, 615-622
- Cake M. A., Smith M. M., Young A. A., Smith S. M., Ghosh P. und Read R. A. (2008) Synovial pathology in an ovine model of osteoarthritis: effect of intraarticular hyaluronan (Hyalgan). *Clin. Exp. Rheumatol.* 26, 561-567
- Carmona J. U. und Prades M. (2009) Pathophysiology of Osteoarthritis. *Compendium Equine* 4, 28-39



- Caron J. P., Toppin D. S. und Block J. A. (1993) Effect of polysulfated glycosaminoglycan on osteoarthritic equine articular cartilage in explant culture. *Am. J. Vet. Res.* 54, 1115-1121
- Caron J. P., Kaneene J. B. und Miller R. (1996) Results of a survey of equine practitioners on the use and perceived efficacy of polysulfated glycosaminoglycan. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 209, 1564-1568
- Caron J. P. und Genovese R. L. (2003) Principles and practices of joint disease treatment. In: *Diagnosis and management of lameness in the horse*. Ross M. W., Dyson S. J., Elsevier, Philadelphia, 1st ed., 746-764
- Caron J. P. (2005) Intra-articular injections for joint diseases in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 21, 559-573
- Carter B. G., Bertone A. L., Weisbrode S. E., Bailey M. Q., Andrews J. M. und Palmers J. L. (1996) Influence of methylprednisolone acetate on osteochondral healing in exercised tarsocrural joints of horses. *Am. J. Vet. Res.* 57, 914-922
- Céleste C., Ionescu M., Poole A. R. und Laverty S. (2005) Repeated intraarticular injections of triamcinolone acetonide alter cartilage matrix metabolism measured by biomarkers in synovial fluid. *J. Orthop. Res.* 23, 602-610
- Cornelisse C. J. und Robinson N. E. (2011) Glucocorticoid therapy and the risk of equine laminitis. *Equine Vet. Educ.*, online verfügbar seit 25. September 2011 (early view)
- Coughlan A. R., Robertson D. H., Bennett D., May C., Beynon R. J. und Carter S. D. (1998) Matrix metalloproteinases 2 and 9 in canine rheumatoid arthritis. *Vet. Rec.* 143, 219-223
- Davison E. J. und Orsini J. A. (2008) Arthrocentesis and Synovial Fluid Analysis. In: *Equine Emergencies, Treatment and Procedures*. Orsini J. A., Divers T. J., Saunders Elsevier St. Louis, 3rd ed., 272-273
- Dechant J. E., Baxter G. M., Frisbie D. D., Trotter G. W. und McIlwraith C. W. (2003) Effects of dosage titration of methylprednisolone acetate and triamcinolone acetonide on interleukin-1-conditioned equine articular cartilage explants in vitro. *Equine Vet. J.* 35, 444-450
- Deegen E. (2007) Auswahl aktueller Standards zu häufigen tierärztlichen Tätigkeiten. *Prakt. Tierarzt* 88, 2-3
- Di Rosa M. (1985) Role in inflammation of glucocorticoid-induced phospholipase inhibitory proteins. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 20, 55-62
- Dutton H. (2007) The corticosteroid laminitis story: 1. Duty of care. *Equine Vet. J.* 39, 5-6
- Duygu G., Güler N., Cam B. und Kürkçü M. (2011) The effects of high molecular weight hyaluronic acid (Hylan G-F 20) on experimentally induced temporomandibular joint osteoarthritis: part II. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40, 1406-1413
- Eisenmenger E. (1967) Vorkommen, Art und Verlauf entzündlicher Synovialreaktionen nach Gelenkspunktionen bzw. Injektionen und ihre Bedeutung für die Synovialdiagnostik. *Zbl. Vet. Med. A.*, 15, 289-294
- Ferris D. J., Frisbie D. D., McIlwraith C. W. und Kawcak C. E. (2011) Current joint therapy usage in equine practice: a survey of veterinarians 2009. *Equine Vet. J.* 43, 530-535
- Foland J. W., McIlwraith C. W., Trotter G. W., Powers B. E. und Lamar C. H. (1994) Effect of betamethasone and exercise on equine carpal joints with osteochondral fragments. *Vet. Surg.* 23, 369-376
- Frean S. P., Bryant C. E., Froling I. L., Elliott J. und Lees P. (1997) Nitric oxide production by equine articular cells in vitro. *Equine Vet. J.* 29, 98-102
- Frean S. P., Abraham L. A. und Lees P. (1999) In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycan synthesis by hyaluronan and carprofen. *Res. Vet. Sci.* 67, 183-190
- Frean S. P. und Lees P. (2000) Effects of polysulfated glycosaminoglycan and hyaluronan on prostaglandin E2 production by cultured equine synoviocytes. *Am. J. Vet. Res.* 61, 499-505
- Frean S. P., Cambridge H. und Lees P. (2002) Effects of anti-arthritis drugs on proteoglycan synthesis by equine cartilage. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 25, 289-298
- Frisbie D. D., Kawcak C. E., Trotter G. W., Powers B. E., Walton R. M. und McIlwraith C. W. (1997) Effects of triamcinolone acetonide on an in vivo equine osteochondral fragment exercise model. *Equine Vet. J.* 29, 349-359
- Frisbie D. D., Kawcak C. E., Baxter G. M., Trotter G. W., Powers B. E., Lassen E. D. und McIlwraith C. W. (1998) Effects of 6 $\alpha$ -methylprednisolone acetate on an equine osteochondral fragment exercise model. *Am. J. Vet. Res.* 59, 1619-1628
- Frisbie D. D., Ghivizzani S. C., Robbins P. D., Evans C. H. und McIlwraith C. W. (2002) Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther.* 9, 12-20
- Frisbie D. D. (2006) Principles of treatment of joint diseases. In: *Equine Surgery*. Auer J. A., Stick J. A., Saunders Elsevier, St. Louis, 3rd ed., 1055-1072
- Frisbie D. D., Kawcak C. E., McIlwraith C. W. und Werypy N. M. (2009) (a) Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan or sodium hyaluronan administered intra-articularly for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 70, 203-209
- Fubini S. L., Boatwright C. E., Todhunter R. J. und Lust G. (1993) Effect of intramuscularly administered polysulfated glycosaminoglycan on articular cartilage from equine joints injected with methylprednisolone acetate. *Am. J. Vet. Res.* 54, 1359-65
- Fubini S. L., Todhunter R. J., Burton-Wurster N., Vernier-Singer M. und MacLeod J. N. (2001) Corticosteroids alter the differentiated phenotype of articular chondrocytes. *J. Orthop. Res.* 19, 688-695
- Fuller C. J., Barr A. R. und Dieppe P. A. (2001) Variations in cartilage catabolism in different equine joints in response to interleukin-1 in vitro. *Vet. Rec.* 148, 204-206
- Garvican E. R., Vaughan-Thomas A., Redmond C., Gabriel N. und Clegg P. D. (2010) MMP-mediated collagen breakdown induced by activated protein C in equine cartilage is reduced by corticosteroids. *J. Orthop. Res.* 28, 370-378
- Gaustad G. und Larsen S. (1995) Comparison of polysulfated glycosaminoglycan and sodium hyaluronate with placebo in treatment of traumatic arthritis in horses. *Equine Vet. J.* 27, 356-362
- Gendron C., Kashiwagi M., Lim N. H., Enghild J. J., Thøgersen I. B., Hughes C., Caterson B. und Nagase H. (2007) Proteolytic activities of human ADAMTS-5: comparative studies with ADAMTS-4. *J. Biol. Chem.* 282, 18294-18306
- Gesellschaft für Pferdemedizin (GPM) (2002) Leitlinien zur Aufklärungspflicht in der Pferdepraxis. 1-5
- Glade M. J. (1990) Polysulfated glycosaminoglycan accelerates net synthesis of collagen and glycosaminoglycans by arthritic equine cartilage tissues and chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.* 51, 779-785
- Glasson S. S., Askew R., Sheppard B., Carito B., Blanchet T., Ma H. L., Flannery C. R., Peluso D., Kanki K., Yang Z., Majumdar M. K. und Morris E. A. (2005) Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434, 644-648
- Goldberg V. M. und Buckwalter J. A. (2005) Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis in the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartil.* 13, 216-24
- Gomis A., Pawlak M., Balazs E. A., Schmidt R. F. und Belmonte C. (2004) Effects of different molecular weight elastoviscous hyaluronan solutions on articular nociceptive afferents. *Arthritis Rheum.* 50, 314-326
- Goodrich L. R. und Nixon A. J. (2006) Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *Vet. J.* 171, 51-69
- Gosh P. und Guidolin D. (2002) Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin. Arthritis Rheum.* 32, 10-37
- Gothon S., Onya J., Abe M., Miyazaki K., Hamai A., Horie K. und Tokuyasu K. (1993) Effects of the molecular weight of hyaluronic acid and its action mechanism on experimental joint pain in rats. *Ann. Rheum. Dis.* 52, 817-822
- Gutierrez-Nibeyro S. D., White Li N. A. und Werypy N. M. (2010) Outcome of medical treatment for horses with foot pain: 56 cases. *Equine Vet. J.* 42, 680-685
- Gustafson S. B., McIlwraith C. W. und Jones R. L. (1989) (a) Comparison of the effect of polysulfated glycosaminoglycan, corticosteroids, and sodium hyaluronate in the potentiation of a subinfective dose of *Staphylococcus aureus* in the midcarpal joint of horses. *Am. J. Vet. Res.* 50, 2014-2017

- Gustafson S. B., McIlwraith C. W., Jones R. L. und Dixon-White H. E. (1989) (b) Further investigation into the potentiation of infection by intra-articular injection of polysulfated glycosaminoglycan and the effect of filtration and intra-articular injection of Amikacin. *Am. J. Vet. Res.* 50, 2018-2022
- Harkins J. D., Carney J. M. und Tobin T. (1993) Clinical use and characteristics of the corticosteroids. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 9, 543-562
- Hashizume M., Koike N., Yoshida H., Suzuki M. und Mihara M. (2010) High molecular weight hyaluronic acid relieved joint pain and prevented the progression of cartilage degeneration in a rabbit osteoarthritis model after onset of arthritis. *Mod. Rheumatol.* 20, 432-438
- Hegewald A. A., Ringe J., Bartel J., Krüger I., Notter M., Barnewitz D., Kaps C. und Sittlinger M. (2004) Hyaluronic acid and autologous synovial fluid induce chondrogenic differentiation of equine mesenchymal stem cells: a preliminary study. *Tissue Cell* 36, 431-438
- Higgins A. J. und Lees P. (1984) The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Equine Vet. J.* 16, 163-175
- Homandberg G. A., Ummadi V. und Kang H. (2003) High molecular weight hyaluronan promotes repair of IL-1 beta-damaged cartilage explants from both young and old bovines. *Osteoarthritis Cartilage* 11, 177-186
- Hood D. M., Stephens K. A. und Amoss M. S. Jr. (1982) The effect of exogenous steroid on the carbohydrate overload model of equine laminitis: a preliminary report. *American Association of Equine Practitioners Newsletter* 2, 149-151
- Hoshi K., Mizushima Y., Shiokawa Y., Kageyama T., Honma M., Kashiwazaki S., Shichikawa K., Tsunematsu T. und Kaneko K. (1985) Double-blind study with liposteroid in rheumatoid arthritis. *Drugs Exp. Clin. Res.* 11, 621-626
- Howard R. D. und McIlwraith C. W. (1996) Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease. In: *Joint Disease in the Horse.* : McIlwraith C. W., Trotter G. T., W. B. Saunders, Philadelphia, 1st ed., 40-70
- Johnson P. J., Slight S. H., Ganjam V. K. und Kreeger J. M. (2002) Glucocorticoids and laminitis in the horse. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 18, 219-236
- Jöstingmeier U. (2009) Vergleichende Betrachtung des Behandlungserfolges der intraartikulären kombinierten Behandlung mit Natriumhyaluronat und Betamethason mit der intraartikulären Behandlung mit autologem konditioniertem Serum (IL-1 Ra) bei Pferden mit positiver Hufgelenkanästhesie. *Mensch und Buch Verlag Berlin*, 51-70
- Kane A. J., Trau-Dargatz J. L., Losinger W. C., Garber L. P., Wagnre B. A. und Hill G. W. (2000) A Cross-Sectional Survey of Lameness and laminitis in US horses. *Proceedings of the 9th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics*, 1-3
- Kawcak C. E., Frisbie D. D., Trotter G. W., McIlwraith C. W., Gillette S. M., Powers B. E. und Walton R. M. (1997) Effects of intravenous administration of sodium hyaluronate on carpal joints in exercising horses after arthroscopic surgery and osteochondral fragmentation. *Am. J. Vet. Res.* 58, 1132-1140
- Kawcak C. E., Norrdin R. W., Frisbie D. D., Trotter G. W. und McIlwraith C. W. (1998) Effects of osteochondral fragmentation and intra-articular triamcinolone acetonide treatment on subchondral bone in the equine carpus. *Equine Vet. J.* 30, 66-71
- Kawcak C. E., Frisbie D. D. und McIlwraith C. W. (2011) Effects of extracorporeal shock wave therapy and polysulfated glycosaminoglycan treatment on subchondral bone, serum biomarkers, and synovial fluid biomarkers in horses with induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 72, 772-779
- Kim C. H., Lee B. J., Yoon J., Seo K. M., Park J. H., Lee J. W., Cho E. S., Hong J. J., Lee Y. S. und Park J. H. (2001) Therapeutic effect of hyaluronic acid on experimental osteoarthritis of ovine temporomandibular joint. *J. Vet. Med. Sci.* 63, 1083-1089
- Kristiansen K. K. und Kold S. E. (2007) Multivariable analysis of factors influencing outcome of 2 treatment protocols in 128 cases of horses responding positively to intra-articular analgesia of the distal interphalangeal joint. *Equine Vet. J.* 39, 150-156
- Kuemmerle J. M., Uhlig H. und Kofler J. (2006) Severe acute inflammatory reaction (SAIR) of the fetlock joint after intraarticular hyaluronate injection in a horse. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 19, 236-238
- de Laat M. A., Sillence M. N., McGowan C. M. und Pollitt C. C. (2011) Continuous intravenous infusion of glucose induces endogenous hyperinsulinaemia and lamellar histopathology in standardbred horses. *Vet. J.* 191, 317-322
- Labens R., Mellor D. J. und Voute L. C. (2007) Retrospective study of the effect of intra-articular treatment of osteoarthritis of the distal tarsal joints in 51 horses. *Vet. Rec.* 161, 611-616
- Lapointe J. M., Laverty S. und Lavoie J. P. (1992) Septic arthritis in 15 Standardbred racehorses after intra-articular injection. *Equine Vet. J.* 24, 430-434
- Laverty S., Sandy J. D., Céleste C., Vachon P., Marier J. F. und Plaas A. H. (2005) Synovial fluid levels and serum pharmacokinetics in a large animal model following treatment with oral glucosamine at clinically relevant doses. *Arthritis Rheum.* 52, 181-191
- Lehmann T., Murphy C., Zahra D. G. und Handel M. L. (2002) Reduction of tumor necrosis factor induced nuclear factor-kappaB nuclear translocation and DNA binding by dexamethasone in human osteoarthritic synovial tissue explants. *J. Rheumatol.* 29, 787-795
- Leopold S. S., Warme W. J., Pettis P. D. und Shott S. (2002) Increased Frequency of Acute Local Reaction to Intra-Articular Hylan GF-20 (Synvisc) in Patients Receiving More Than one Course of Treatment. *J. Bone Joint Surg. Am.* 84, 1619-1623
- Lindholm A. C., Swensson U, de Mitri N. und Collinder E. (2002) Clinical effects of betamethasone and hyaluronan, and of defocalized carbon dioxide laser treatment on traumatic arthritis in the fetlock joint of horses. *J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med.* 49, 189-194
- Malfait A. M., Liu R. Q., Ijiri K., Komiya S. und Tortorella M. D. (2002) Inhibition of ADAM-TS4 and ADAM-TS5 prevents aggrecan degradation in osteoarthritic cartilage. *J. Biol. Chem.* 277, 22201-22208
- May S. A., Hooke R. E. und Lees P. (1988) The effect of drugs used in the treatment of osteoarthritis on stromelysin (proteoglycanase) of equine synovial cell origin. *Equine Vet. J.* 6, 28-32
- McCluskey M. J. und Kavenagh P. B. (2004) Clinical use of triamcinolone acetonide in the horse (205 cases) and the incidence of glucocorticoid-induced laminitis associated with its use. *Equine Vet. Educ.* 16, 86-89
- McIlwraith C. W. (1996) General pathobiology of the joint and response to injury. In: *Joint Disease in the Horse.* McIlwraith C. W., Trotter G. W., WB Saunders, Philadelphia, 1st ed., 40-70
- McIlwraith C. W., Goodman N. L. und Frisbie D. D. (1998) Prospective study of the prophylactic value of intravenous hyaluronan in 2-year old racing Quarter horses. *AAEP Proceedings* 44, 269-271
- McIlwraith C. W. (2005) From arthroscopy to gene therapy-30 years of looking in joints. *AAEP Proceedings* 51, 65-113
- McIlwraith C. W. (2010) Principles and Practices of Joint Disease Treatment. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse.* Ross M. W., Dyson S. J., WB Saunders, Philadelphia, 2nd ed., 840-852
- McIlwraith C. W. (2011) Use of Corticosteroids. *AAEP Proceedings* 57, 107-110
- Michon M., Sellam J. und Berenbaum F. (2010) Management of Osteoarthritis: Pharmacotherapy. In: *Targeted treatment of the rheumatic disease.* Weisman M. H., Weinblatt M. E., Louie J. S., Van Vollenhoven R., Saunders, Philadelphia, 1st ed., 303-316
- Mihara M., Higo S., Uchiyama Y., Tanabe K. und Saito K. (2007) Different effects of high molecular weight sodium hyaluronate and NSAID on the progression of the cartilage degeneration in rabbit OA model. *Osteoarthritis Cartilage* 15, 543-549
- Murphy D. J., Todhunter R. J., Fubini S. L., Vernier-Singer M., Straubinger R. K und Lust G. (2000) The effects of methylprednisolone on normal and monocyte-conditioned medium-treated articular cartilage from dogs and horses. *Vet. Surg.* 29, 546-557
- National Collaborating Centre for Chronic Conditions (2008) What is Osteoarthritis? In: *Osteoarthritis: National clinical guideline for care and management in adults.* Royal College of Physicians, London, 2-21
- Nixon A. J., Lust G. und Vernier-Singer M. (1992) Isolation, propagation and cryopreservation of equine articular chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.* 53, 2364-2370
- Ozturk C., Athmaz F., Heggeler S., Argin M. und Arkun R. (2006) The safety and efficacy of intra-articular hyaluronan with/without corticosteroid in knee osteoarthritis: 1-year, single-blinded, randomized study. *Rheumatol. Int.* 26, 314-319

- Pelletier J. P., DiBattista J. A., Raynauld J. P., Wilhelms S. und Martel-Pelletier J.* (1995) The in vivo effects of intraarticular corticosteroid injections on cartilage lesions, stromelysin, interleukin-1, and oncogene protein synthesis in experimental osteoarthritis. *Lab. Invest.* 72, 578-586
- Plumb D. C.* (1999) (a) Polysulfated Glycosaminoglycan (PSGAG). In: *Veterinary Drug Handbook*. Plumb D. C., Iowa State University Press, Iowa, 3rd ed., 520-521
- Plumb D. C.* (1999) (b) Triamcinolone acetonide. In: *Veterinary Drug Handbook*. Plumb D. C., Iowa State University Press, Iowa, 3rd ed., 627-628
- Popot M. A., Bonnaire Y., Guéchet J. und Toutain P. L.* (2004) Hyaluronan in horses: physiological production rate, plasma and synovial fluid concentrations in control conditions and following sodium hyaluronate administration. *Equine Vet. J.* 36, 482-487
- Prehm P.* (1984) Hyaluronate is synthesized at plasma membranes. *Biochem. J.* 220, 597-600
- Reichenbach S., Sterchi R., Scherer M., Trelle S., Bürgi E., Bürgi U., Dieppe P. A. und Jüni P.* (2007) Meta-Analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann. Intern. Med.* 146, 580-590
- Richardson D. W. und Dodge G. R.* (2003) Dose-dependent effects of corticosteroids on the expression of matrix-related genes in normal and cytokine-treated articular chondrocytes. *Inflamm. Res.* 52, 39-49
- Richardson D. W. und Loinaz R.* (2007) An evidence-based approach to selected joint therapies in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 23, 443-460
- Robion F. C., Doizé B., Bouré L., Marcoux M., Ionescu M., Reiner A., Poole A. R. und Laverty S.* (2001) Use of fluid markers of cartilage synthesis and turnover to study effects of repeated intra-articular administration of methylprednisolone acetate on articular cartilage in vivo. *J. Orthop. Res.* 19, 250-258
- Roos J., Epaulard O., Juvin R., Chen C., Pavese P. und Brion J. P.* (2004) Acute pseudoseptic arthritis after intraarticular sodium hyaluronan. *Joint Bone Spine* 71, 352-354
- Rosenthal R. C.* (2004) Evidence-based medicine concepts. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 34, 1-6
- Sackett D. L., Rosenberg W. M., Gray J. A., Haynes R. B. und Richardson W. S.* (1997) Was ist Evidenz-basierte Medizin und was nicht? *Münchener medizinische Wochenschrift* 139, 644-645
- Sánchez Lázaro J. A., Granado P. C., Del Sol M. G., González Medina A., Díaz Gállego L., González-Arabis Sandoval D. und Prieto Fernández J. G.* (2010) The role of different hyaluronic acids in the articular cartilage of rabbit. *Open. Orthop. J.* 19, 44-47
- Santangelo K. S., Johnson A. L., Ruppert A. S. und Bertone A. L.* (2007) Effects of hyaluronan treatment on lipopolysaccharide-challenged fibroblast-like synovial cells. *Arthritis Res. Ther.* 9, R1
- Schaefer E. C., Stewart A. A., Durgam S. S., Byron C. R. und Stewart M. C.* (2009) Effects of sodium hyaluronate and triamcinolone acetonide on glucosaminoglycan metabolism in equine articular chondrocytes treated with interleukin-1. *Am. J. Vet. Res.* 70, 1494-1501
- Schimmer B. P. und Parker K. L.* (1995) Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of the adrenocortical hormones. In: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Harman J. G., Limbird L. L., Molinoff P. B., Ruddon R. W., McGraw-Hill, New York, 9th ed., 1459-1485
- Schneider R. K., Bramlage L. R., Moore R. M., Mecklenburg L. M., Kohn C. W. und Gabel A. A.* (1992) A retrospective study of 192 horses affected with septic arthritis/tendosynovitis. *Equine Vet. J.* 24, 436
- Smith M. M., Cake M. A., Ghosh P., Schiavinato A., Read R. A. und Little C. B.* (2008) Significant synovial pathology in a meniscectomy model of osteoarthritis: modification by intra-articular hyaluronan therapy. *Rheumatology* 47, 1172-1178
- Soma L. R., Uboh C. E., You Y., Guan F. und Boston R. C.* (2011) Pharmacokinetics of intra-articular, intravenous, and intramuscular administration of triamcinolone acetonide and its effect on endogenous plasma hydrocortisone and cortisone concentrations in horses. *Am. J. Vet. Res.* 72, 1234-1242
- Song R. H., Tortorella M. D., Malfait A. M., Alston J. T., Yang Z., Amer E. C. und Griggs D. W.* (2007) Aggrecan degradation in human articular cartilage explants is mediated by both ADAMTS-4 and ADAMTS-5. *Arthritis Rheum.* 56, 575-585
- Stein A., Yassouridis A., Szopko K., Helmke K. und Stein C.* (1999) Intraarticular morphine versus dexamethasone in chronic arthritis. *Pain* 83, 525-532
- Todhunter R. J., Minor R. R., Wootton J. A., Krook L., Burton-Wurster N. und Lust G.* (1993) (a) Effects of exercise and polysulfated glycosaminoglycan on repair of articular cartilage defects in the equine carpus. *J. Orthop. Res.* 11, 782-795
- Todhunter R. J., Freeman K. P., Yeager A. E. und Lust G.* (1993) (b) Effects of exercise and polysulfated glycosaminoglycan on equine carpal joints with osteochondral defects. *Am. J. Vet. Res.* 54, 997-1006
- Todhunter R. J. und Lust G.* (1994) Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 204, 1245-1251
- Treiber K. H., Kronfeld D. S. und Geor R. J.* (2006) Insulin resistance in equids: possible role in laminitis. *Journal of Nutrition* 136, 2094-2098
- Trotter G. W., Yovich J. V., McIlwraith C. W. und Norrdin R. W.* (1989) Effects of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan on chemical and physical defects in equine articular cartilage. *Can. J. Vet. Res.* 53, 224-230
- Tung J. T., Venta P. J., Eberhart S. W., Yuzbasiyan-Gurkan V., Alexander L. und Caron J. P.* (2002) Effects of anti-arthritis preparations on gene expression and enzyme activity of cyclooxygenase-2 in cultured equine chondrocytes. *Am. J. Vet. Res.* 63, 1134-1139
- Ungemach F. R.* (2006) Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen. In: *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren*. Löscher W., Ungemach F. R., Kroker R., Parey, Berlin, 7th ed, 320-354
- van den Boom R., Brama P. A. J., Kiers G. H., DeGroot J., Barneveld A. und van Weeren P. R.* (2004) The influence of repeated arthrocentesis and exercise on matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor  $\alpha$  activities in normal equine joints. *Equine Vet. J.* 36, 155-159
- van den Boom R., van de Lest C. H. A., Bull S., Brama P. A. J., van Weeren P. R. und Barneveld A.* (2005) Influence of repeated arthrocentesis and exercise of synovial fluid concentrations of nitric oxide, prostaglandin E2 and glycosaminoglycans in healthy equine joints. *Equine Vet. J.* 37, 250-256
- Verde C., Ferrante M., Simpson M. I., Babusci M., Broglia G. und Landoni M. F.* (2010) Efficacy of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan in a controlled study of equine carpiitis. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 33, 357-362
- Vitanzo P. C. und Sennett B. J.* (2006) Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight? *Am. J. Orthop.* 35, 421-428
- Weisbrode S. E.* (2009) Knochen und Gelenke. In: *Pathologie der Haustiere Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie*. McGavin M. D., Zachary J. F., Elsevier, München, 1st ed., 937-989
- Wheat J. D.* (1955) The use of hydrocortisone in the treatment of joint and tendon disorders in large animals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 127, 64-67
- Wieland H. A., Michaelis M., Kirschbaum B. J. und Rudolphi K. A.* (2005) Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat. Rev. Drug. Discov.* 4, 331-344
- Williams V. S.* (2007) Intraarticular hyaluronic acid supplementation in the horse: The role of molecular weight. *J. Equine Vet. Sci.* 27, 298-303
- Wobig M., Bach G., Beks P., Dickhut A., Runzheimer J., Schwieger G., Vetter G. und Balazs E.* (1999) The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin. Ther.* 21, 1549-1562
- Wright J. M., Knight C. G. und Hunneyball I. M.* (1986) The effect of side chain structure on the biochemical and therapeutic properties of intra-articular dexamethasone 21-esters. *Clin. Exp. Rheumatol.* 4, 331-339
- Yarbrough T.* (2004) Intraarticular medication. In: *Equine Clinical Pharmacology*. Bertone J. J., Horspool L. J. I., Saunders, Philadelphia, 1st ed, 121-134

Dr. Anna Ehrle  
 Freie Universität Berlin  
 Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie  
 Oertzenweg 19b  
 14163 Berlin  
 anna.ehrle@fu-berlin.de