

Wirkungen und Nebenwirkungen der intraartikulären medikamentellen Therapie beim Pferd – eine Literaturübersicht – Teil 2: Regenerative und innovative intraartikuläre medikamentelle Therapie beim Pferd

Anna Ehrle¹, Anton Fürst² und Christoph Lischer¹

Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Berlin¹ und Departement für Pferde, Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich²

Zusammenfassung

Seit vielen Jahren wird die Osteoarthritis des Pferdes (OA) intraartikulär mit konventionellen Therapeutika wie Corticosteroiden oder Hyaluronsäure behandelt. Zudem sind jedoch einige weitere regenerative und innovative Medikamente erschienen. Obwohl der genaue Pathomechanismus der OA nach wie vor nicht ganzheitlich aufgeklärt ist, konnten in den vergangenen Jahren basierend auf biomolekularer Forschung Therapeutika entwickelt werden, die auf körpereigenen Reparatursmechanismen beruhen. Das Ziel dieser Literaturübersicht (Teil 2) ist es, die Wirksamkeit von Autologem Conditioniertem Serum, Platelet Rich Plasma und Stammzelltherapie beim Pferd anhand von In vitro- und In vivo-Studien evidenzbasiert zu beschreiben. Neben dem aktuellen Stand der Forschung werden zudem Therapiemöglichkeiten der Zukunft wie Gentherapie, Polyacrylamid Hydrogel oder Pentosanpolysulphat vorgestellt.

Schlüsselwörter: Arthrose, Gelenkinjektion, Wirksamkeit, Autologes Conditioniertes Serum, Platelet Rich Plasma, Stammzellen, Gentherapie

Regenerative and innovative joint medication in the horse – Part 2: Efficacy and adverse effects of joint medication in the horse - A review of the literature

The pathogenesis of osteoarthritis in the horse is a complex and incompletely understood process of joint degeneration. Many cases have proven to be refractory to intra-articular medication using conventional therapeutic agents. Over recent years this has encouraged the development of several new techniques utilizing regenerative preparations. The potential advantage of the use of these therapies is that they should allow a more complete restoration of joint health. In the future it appears likely that gene-therapy will permit the regrowth and repair of damaged cartilage along with healthy joint fluid. The objective of this research is to identify the clinically relevant information about regenerative and innovative intra-articular joint medications such as Pentosanpolysulphate, Autologous Conditioned Serum, Platelet Rich Plasma, Stem Cell techniques and Gene-Therapy based on a review of current in vitro- and in vivo studies.

Keywords: osteoarthritis, joint injection, evidence, autologous conditioned serum, platelet rich plasma, stem cells, gene therapy

Einleitung

Die intraartikuläre Therapie der OA des Pferdes und auch des Menschen ist seit vielen Jahren Gegenstand der medizinischen Forschung. Nach wie vor ist die Pathogenese der OA nicht vollständig aufgeklärt und auch eine Therapie, die einen zuverlässigen Heilungserfolg herbeiführen würde, ist noch nicht auf dem Markt (Carmona und Prades 2009, Bay-Jensen et al. 2010, Michon et al. 2010). Neben den in „Teil 1“ dieses Literatur-Reviews besprochenen, konventionellen intraartikulären Medikamenten sollen, basierend auf den in der Einleitung von „Teil 1“ vorgestellten Grundlagen, in diesem zweiten Teil weitere intraartikuläre Therapiemethoden evidenzbasiert dargelegt werden.

Autologes Conditioniertes Serum

Neben TNF- α ist IL-1 der wichtigste Entzündungsmediator bei der Entstehung und Aufrechterhaltung einer Entzündung im Gelenk sowie bei der Zerstörung von Gewebe. Durch die Bindung von IL-1 an den IL-1 Rezeptor werden MMPs, Aggrega-

nasen und PGE2 aktiviert (McIlwraith 2010). Das IL-1 Rezeptor-Antagonist-Protein (IL-1Ra) bindet ebenfalls an den IL-1 Rezeptoren und mindert so den Einfluss von IL-1 bei der OA des Pferdes.

Die Inkubation von Eigenblut mit Borosilikatglasperlen, deren Oberfläche mit Chromium-Sulfat behandelt ist, soll die Monozyten zur einer gesteigerten Produktion von IL-1Ra anregen (Meijer et al. 2003, Hraha et al. 2011). Das mit diesen Faktoren angereicherte autologe conditionierte Serum (ACS) kann nach 24 Stunden abzentrifugiert und in synoviale Einrichtungen injiziert werden. Das Set zur Herstellung des Serums wird in Deutschland unter dem Namen „irap®“ (IRAP I) oder „ABPS®“ (IRAP II) vertrieben und ist als „Orthokin®“ auch für die Humanmedizin zugelassen.

In vitro wurde der Gehalt des Serums an Wachstumsfaktoren und IL-1Ra unter Verwendung der verschiedenen Sets und nach unterschiedlichen Inkubationszeiten bestimmt. Der IL-1Ra-Gehalt nach 24 Stunden Inkubation konnte unter Verwendung von IRAP I um das 93-fache, IRAP II um das 119-fache und in der Kontrolle, in der ein einfacher unbehandel-

ter Glasvacutainer verwendet wurde, um das 82-fache gesteigert werden. Neben IL-1Ra werden auch Cytokine wie TGF- β (transforming growth factor beta) und IGF-1 (insulin-like growth factor 1) angereichert. Der Gehalt des Serums an den genannten Faktoren unterlag allerdings einer starken individuellen Varianz (Hraha et al. 2011).

Bei Pferden mit Chipfraktur des Os carpi radiale (EOFEM) konnte nach ACS-Therapie (4x6 ml im wöchentlichen Abstand) eine klinische Besserung der Symptomatik verzeichnet werden. Im Vergleich mit der Placebogruppe wurden signifikant weniger synoviale Hyperplasien und Hämorrhagien sowie weniger Knorpelfibrillationen beobachtet (Frisbie et al. 2005/2007). 35 Tage nach der letzten ACS-Behandlung konnte eine erhöhte Konzentration des IL-1Ra in der Synovialflüssigkeit nachgewiesen werden. Dieser Nachweis wurde jedoch nicht mit einem pferdespezifischen ELISA, sondern mittels Antikörpern von Mäusen durchgeführt.

In einem klinischen Erfahrungsbericht erhielten 262 Pferde mit OA, die bereits mit Corticosteroiden oder HA vorbehandelt wurden, eine ACS-Therapie. Es wurden 2-3 Injektionen im Abstand von 8-12 Tagen (2 ml ACS) in verschiedene Gelenke durchgeführt. Nach 6 Wochen zeigten sich 199 (76 %) Pferde lahmfrei und bei 22 (8 %) Pferden konnte eine Reduktion der initialen Lahmheit (nach AAEP Score) festgestellt werden. 178 (68 %) Pferde waren auch bei der Kontrolle nach 12 Wochen lahmfrei (Weinberger 2008).

Bei einer aktuellen humanmedizinischen Studie an 376 Probanden, von denen 134 eine Behandlung der OA des Kniegelenks mit ACS, 135 mit HA und 107 mit NaCl erhielten, zeigten die Patienten nach ACS-Injektion eine deutliche Besserung der klinischen Symptome und eine gesteigerte Lebensqualität (Baltzer et al. 2009). Die Therapie unter der Verwendung von Eigenblut verspricht eine gute Verträglichkeit und die beschriebenen Studien sind viel versprechend. Vergleichende wissenschaftliche Studien über den Erfolg der autologen Synoviatransplantation liegen nicht vor. Im Einzelfall kann der Gehalt an Wachstumsfaktoren und IL-1Ra jedoch nicht überprüft werden und ein variierender Therapieerfolg ist eventuell so zu erklären (Hraha et al. 2011).

Platelet-Rich Plasma

Platelet-Rich Plasma (PRP) ist die Anreicherung von Thrombozyten, Wachstumsfaktoren und Cytokinen aus Vollblut mittels Zentrifugation (Plasmapherese). Das so gewonnene PRP enthält 2-8 mal mehr Thrombozyten/ μ l als natives Blutplasma ($1,1 \times 10^6$ Thrombozyten/ μ l) und wird zur Behandlung von Wunden, Tendopathien, knöchernen Defekten oder OA eingesetzt (Gonshor 2002, Miller et al. 2007, Textor 2011, Anitua et al. 2012). Eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren wie insulin-like growth factor 1 und 2 (IGF-1/2), epidermal growth factor (EGF) oder connective tissue growth factor (CTGF) werden von den α -Granula der Thrombozyten ausgeschüttet (Marx 2004, Blair und Flaumenhaft 2009). Mittels Zugabe von Thrombin oder Calciumchlorid können die in PRP enthaltenen Thrombozyten aktiviert werden. Sie liegen durch die Freisetzung von Gerinnungsfaktoren dann in Form eines autologen Plättchengels (APG) vor (Del Bue et al. 2008, Fortier et al. 2011).

Anhand von In vitro-Untersuchungen, durchgeführt mit Chondrozyten von Schweinen und Kaninchen sowie humanen Stammzellen konnte gezeigt werden, dass PRP die Zellproliferation sowie die Synthese von Proteoglykan und Kollagen Typ II fördert (Akeida et al. 2006, Mishra et al. 2009, Lee et al. 2012). Es liegen derzeit jedoch noch keine wissenschaftlichen Studien zur Behandlung der OA des Pferdes mit PRP vor.

In vivo-Studien und Fallberichte des Pferdes beschreiben den erfolgreichen Einsatz vom PRP bisher hauptsächlich bei Sehnenläsionen oder zur Förderung der Wundheilung (Carter et al. 2003, Maia et al. 2009, Bosch et al. 2011, Iacopetti et al. 2012). Ein In vivo-Modell, durchgeführt an 15 Schafen mit Knorpeldefekt im Kniegelenk, kam zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Mikrofrakturierung und PRP-Gel in der histologischen Beurteilung des Knorpels nach 6 Monaten bessere Ergebnisse erzielt, als die Mikrofrakturierung alleine, oder die Kombination mit flüssigem PRP (Milano et al. 2010).

In der Humanmedizin wurde PRP zunächst vermehrt in der Oralchirurgie eingesetzt. Aktuell häufen sich die Berichte auch zur Therapie der OA des Menschen mit PRP, evidenzbasierte Studien sind jedoch auch hier noch nicht viele zu finden (Kon et al. 2011, Nguyen et al. 2011, Napolitano et al. 2012, Sánchez et al. 2012, Spaková et al. 2012).

Für den praktischen Gebrauch von PRP ist neben dem tatsächlichen Gehalt an Thrombozyten auch der Gehalt an Leukozyten maßgeblich. Da Leukozyten die Wirkung von katabolen Enzymen aufweisen und durch die Zentrifugation bei der Herstellung von PRP ebenfalls angereichert werden können, sollte bei der Auswahl des Produktes oder Herstellers von PRP auf einen möglichst hohen Thrombozyten- und einem möglichst niedrigen Leukozytengehalt geachtet werden (McCarrel und Fortier 2009, Sundman et al. 2011, Fortier et al. 2011).

Mesenchymale Stammzellen

Theoretisch sind multipotente mesenchymale Stammzellen (MSC) fähig, sich zu verschiedenen Zelltypen einer bestimmten Linie weiter zu entwickeln. Das Ziel der Therapie mit MSCs ist nicht nur die Reparatur, sondern auch die Regeneration, das heißt eine narbenfreie Abheilung von zerstörtem Gewebe (Koerner et al. 2006, Lee und Hui 2006, Frisbie und Smith 2010). MSCs zur intraartikulären Therapie werden meist aus Knochenmark von Sternum oder Hüftböcker, oder aus subkutanem Fettgewebe gewonnen (Muschler et al. 2004). Bei beiden Verfahren erfolgt vor der Injektion in ein Gelenk eine Bearbeitung der gewonnenen MSCs im Labor, die je nach Methode 2 Tage bis 3 Wochen dauert. Sie dient der Reinigung des Substrates und der gezielten Proliferation der MSCs, genannt „culture expansion“ (VetCell technique) (Pittenger et al. 1999, Gutierrez-Nibeyro 2011).

In vitro wurden beide Verfahren zur Gewinnung von MSCs sowohl im Hinblick auf die Anzahl der gewonnenen MSCs und Progenitorzellen als auch auf ihre Tendenz zur Chondrogenese unter Zugabe von Wachstumsfaktoren untersucht. Nach Anreicherung von MSCs aus dem Knochenmark kann eine Gesamtzellzahl im Millionenbereich erreicht werden, während eine aus dem Fettgewebe gewonnene Fraktion lediglich

einige Hunderttausend MSCs enthält (Smith et al. 2003, Fortier 2005, Frisbie und Smith 2010, McIlwraith 2010). Auch nach Kultivierung von aus dem Fettgewebe gewonnenen MSCs konnte im Vergleich zu den MSCs, die aus Knochenmark gewonnen wurden, nur eine geringere Zelldifferenzierung und Fähigkeit zur Chondrogenese beobachtet werden (Kisiday et al. 2008, Vidal et al. 2008).

Die aktuelle In vitro-Forschung beschäftigt sich vorrangig mit der Optimierung der Isolierung von MSCs. Während die „culture expansion“ heute durch die Adhäsion und Proliferation der Zellen an der Oberfläche von Gewebekulturen gelingt, sollen die MSCs in Zukunft mit Hilfe von Zelloberflächenantigenen noch selektiver isoliert werden. Auf diese Weise sollen weniger andere Zellen wie Fibroblasten kultiviert und später intraartikulär injiziert werden (Taylor et al. 2007, Frisbie und Smith 2010).

Die Ergebnisse des In vivo-Modells (EOFEM) (Frisbie et al. 2009b) führten dazu, dass die Autoren eine intraartikuläre Therapie mit MSCs zunächst nicht empfehlen. Es wurde hier die Therapie von aus Knochenmark und aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen verglichen, wobei mit den aus Knochenmark gewonnenen MSCs bessere Ergebnisse erzielt werden konnten. Doch auch diese hatten keine für eine Therapieempfehlung ausreichende Signifikanz.

Eine an 12 Ziegen durchgeführte In vivo-Menisektomie zur Induktion von OA zeigte eine gute Regenerationstendenz der Menisken nach intraartikulärer MSC-Injektion (6 Wochen nach Meniskusschaden), mit der Folge einer weniger ausgeprägten sekundären OA (Murphy et al. 2003). Die positive Wirkung von aus Knochenmark gewonnenen MSCs auf das Weichteilgewebe der Menisken ist anhand eines Fallberichtes auch in der Humanmedizin beschrieben (Centeno et al. 2008). Aufgrund dieser Ergebnisse wurden die Erfolge der Therapie mit MSCs anhand einer prospektiven multizentrischen Studie, mit speziellem Augenmerk auf Meniskusschäden des Pferdes, untersucht (Ferris et al. 2009). Nach einer Verlaufsuntersuchung von 21 Monaten konnten 77% von 39 Pferden, die mit aus Knochenmark gewonnenen MSCs behandelt wurden, weiter genutzt werden. 36% der Pferde sollen ihr vorheriges Leistungsniveau wieder erreicht, oder sogar überschritten haben (Ferris et al. 2009). Von den 39 Pferden war bei 29 Fällen das Kniegelenk betroffen und 20 Pferde hatten einen Meniskusschaden, der arthroskopisch diagnostiziert wurde. 60% dieser Pferde konnten nach Arthroskopie und Stammzelltherapie wieder ein gewisses Leistungsniveau erreichen, während die Erfolgsrate bei einer ausschließlich chirurgischen Therapie mit 47% angegeben wird (Walmsley et al. 2003).

Es gibt Hinweise dafür, dass MSCs einen Tropismus für geschädigte Zellen (wie fibrilliertes Knorpelgewebe oder Meniskus) haben und eine Therapie nach 14 Tagen (siehe EOFEM) womöglich ein zu früher Behandlungszeitpunkt sein könnte (Luyten 2004, Fox et al. 2007, Frisbie und Smith 2010). Anhand einer kontrollierten In vivo-Studie ist es bisher allerdings noch nicht geglückt, einen signifikant positiven Effekt von MSCs bei der OA des Pferdes zu zeigen. Nach dem heutigen Kenntnisstand kann die Therapie der OA des Pferdes mit MSCs daher noch nicht empfohlen werden.

Die Nutzung von MSCs bei der chirurgischen Behandlung von Knorpeldefekten mit direkter Applikation nach Mikrofrakturierung des subchondralen Knochens zeigte allerdings vielversprechendere Langzeitergebnisse (Fortier et al. 2011, McIlwraith et al. 2010, Frisbie 2011). Im In vivo-Modell wurden 12 Pferde mit Knorpeldefekt des Kniegelenks entweder nur mit Mikrofrakturierung oder zusätzlich mit MSCs behandelt. Die Gruppe der mit MSC behandelten Pferde zeigte sowohl nach der erneuten Arthroskopie, 3 Monate nach der Behandlung, als auch bei der makroskopisch-, histologisch- und magnetresonanztomographischen Beurteilung nach 8 Monaten eine deutlich bessere Regeneration der Knorpelmatrix (Fortier et al. 2011, McIlwraith et al. 2010, Frisbie 2011). Der therapeutische Erfolg der arthroskopischen Mikrofrakturierung, kombiniert mit der intraartikulären Applikation von MSCs, ist der alleinigen Injektion somit überlegen.

Weitere Therapieansätze

Gentherapie

Verschiedene Einrichtungen wie die „Orthopaedic Research Society“ oder das „Orthopaedic Research Center“ der CSU beschäftigen sich mit neuen Strategien zur Therapie der OA. Ein Fokus der aktuellen Forschung liegt auf dem Bereich der Gentherapie.

Ein Gentransfer steigert in equinen Synoviozyten zum Beispiel die Synthese von IGF-1 oder IL-1 α . Diese Cytokine haben einen positiven Einfluss auf die Heilung der OA, da sie Entzündungsmediatoren wie IL-1 oder TNF- α hemmen können (Frisbie 2005, Frisbie und McIlwraith 2005, Haupt et al. 2005, Nixon et al. 2005, Goodrich et al. 2006a, Morisset et al. 2007).

In vivo konnte durch das intraartikuläre Einbringen der Gensequenz von IL-1 α , mittels eines unschädlichen Adenovirus, eine vermehrte Produktion von IL-1 α durch Synoviozyten erreicht werden. Diese an 8 Pferden mit Chip-Fraktur des MCG durchgeführte Gentherapie führte zu einer signifikanten Reduktion der initialen Lahmheit. Verglichen mit anderen Therapeutika (Corticosteroide, PSGAG, Pentosan Polysulfat, HA, Stoßwelle), die ebenfalls anhand des EOFEM untersucht wurden, konnte durch den hohen Gehalt an IL-1 α sowohl die klinische Lahmheit, als auch das Voranschreiten der induzierten OA makroskopisch und histologisch am effektivsten gemindert werden (Frisbie et al. 2002, Frisbie und McIlwraith 2005).

Ebenfalls mittels eines viralen Vektors konnte in einem ähnlichen Modell bei 12 Pferden (24 Gelenke) intrasynovial eine anhaltend erhöhte IGF-1-Konzentration erreicht werden (Goodrich et al. 2006a). Dieser Wachstumsfaktor hat einen anabolen Effekt auf den Knorpelmetabolismus, indem er durch spezifische Rezeptoren an der Zelloberfläche eine Genaktivierung von Chondrozyten bewirkt. Nach Transplantation von mit IGF-1 angereicherten Chondrozyten in bereits bestehende Knorpeldefekte des Femoropatellargelenks bei 16 Pferden, konnte verglichen mit der Transplantation nativer Chondrozyten noch nach 9 Wochen ein signifikant erhöhter Gehalt an IGF-1 mRNA in dem Reparationsgewebe nachgewiesen werden. Es wurde zudem, sowohl makroskopisch als

auch histologisch, eine schnellere Durchbauung des Defektes, sowie ein erhöhter Gehalt an Kollagen Typ II gezeigt (Goodrich et al. 2007). Auch der therapeutische Erfolg der Kombination von anti-kataboler (IL-1Ra) und anaboler (IGF-1) Genmodulation wurde bereits im in vivo-Modell (EOFEM) bestätigt (Morisset et al. 2007).

Marktreife Produkte werden allerdings noch auf sich warten lassen, da ein Vektor, der keine intrasynoviale Immunreaktion hervorruft und eine schnellere Genexpression bewirkt, noch in der Entwicklung ist (Goodrich et al. 2006b, Goodrich et al. 2009).

Pentosanpolysulfat

Das zu den PSGAGs zählende Pentosanpolysulfat (PPS) ist ein pflanzliches Heparinoid, gewonnen aus der Hemicellulose der Robuche (Friskie 2006). Das Natriumsalz von PPS wird als antithrombotisches und antilipämisches Therapeutikum eingesetzt. Zur Therapie muskuloskelettaler Erkrankungen wird zudem auch ein Calciumderivat verwendet (Little und Ghost 1996).

Im In vitro-Versuch stellte sich heraus, dass die Hyaluronsäuresynthese von humanen Synoviozyten durch PPS angeregt wird (Costeseque et al. 1986). Auch ein anaboler Effekt auf geschädigte humane und equine Chondrozyten, sowie eine gesteigerte Proteoglykansynthese nach PPS-Zugabe, konnte gezeigt werden (Hutadilok et al. 1988, Frean et al. 2002). Da bei der OA die Mikrozirkulation des subchondralen Knochens durch die Immunreaktion, Fibrin und Lipide gestört wird und so avaskuläre Nekrosen entstehen können, ist auch der anti-thrombotisch-antilipämische Effekt von PPS bei der Therapie der OA von Vorteil (Ghosh et al. 1992, Cheras et al. 1993, Little und Ghost 1996). Es sind die orale, die subkutane, intramuskuläre und intravenöse, sowie die intraartikuläre Applikation von PPS beim Pferd beschrieben (Little und Ghost 1996).

Im In vivo-Modell konnte bei Schafen durch die wöchentliche intraartikuläre Applikation von PPS über 4 Wochen einer verbesserten Gelenkfunktion und histologisch weniger Knorpelschäden der Kniegelenke gezeigt werden (Ghosh et al. 1993). Beim Pferd wurde bisher in-vivo nur die intramuskuläre Applikation von PPS (3mg/kg i.m. wöchentlich für 4 Wochen) anhand des EOFEM-Modells untersucht (McIlwraith et al. 2012). Im Vergleich zur Placebogruppe zeigten die behandelten Gelenke signifikant weniger Knorpelfibrillation. Ein zugelassenes Produkt ist momentan allerdings nur in Australien auf dem Markt.

Polyacrylamid Hydrogel

Polyacrylamid Hydrogel (PAAG) besteht aus Wasser (97,5%) und dem Polymer Polyacrylamid (2,5%). Es wird beim Menschen seit einigen Jahren zur Unterstützung von subkutanem Gewebe, sowie zur Therapie der stressbedingten Inkontinenz der Frau eingesetzt (Lose et al. 2006, Pallua und Wolters 2010). Humanmedizinische Studien zeigen eine gute Gewebeträgbarkeit und einen lang anhaltenden Effekt, da die Substanz in das Weichteilgewebe integriert werden soll (Fer-

nández-Cossio und Castano-Oreja 2006, Christensen et al. 2003, Christensen et al. 2008, Bello et al. 2007).

Erste klinische Erfahrungen berichten von Behandlungserfolgen bei therapieresistenter OA bei Pferden. Nach einmaliger Injektion von Arthramid®Vet (2ml) konnten erste Verbesserung der klinischen Symptomatik (Lahmheitsgrad) bei 18 von 19 behandelten Pferden schon 4 Wochen nach der Injektion festgestellt werden (*Ankorina-Stark und Koene 2011*).

Schlussfolgerungen

Verglichen mit der Humanmedizin sind in der Pferdemedizin kaum kontrollierte und randomisierte klinische Studien verfügbar, die als Grundlage für die Therapieauswahl herangezogen werden können. Aus diesem Grund stellen experimentelle In vivo-Modelle, wie beispielsweise das EOFEM des Mediocarpalgelenks, oft die einzige Alternative dar. Neben der Qualität des Modells, verglichen mit natürlich auftretender OA, sind die Anzahl der Probanden und die Finanzierung der Untersuchungen durch die Hersteller weitere wichtige Details, die bei der Beurteilung dieser wissenschaftlichen Arbeiten berücksichtigt werden müssen (*Richardson und Loinez 2007*). Bei fehlender Evidenz muss folglich auf In-vitro Studien zurück gegriffen werden, die Effekte von Medikamenten anhand von Zellkulturen oder Explantaten evaluieren.

Die Auswahl der passenden Therapie einer Erkrankung beruht häufig eher auf der eigenen Erfahrungen eines Tierarztes, als auf wissenschaftlich fundierten Informationen (*Feris et al. 2011*). Diese Literaturübersicht fasst die neuesten wissenschaftlich publizierten Erkenntnisse zur Wirksamkeit intraartikulärer Therapeutika zusammen, um dem praktizierenden Tierarzt, basierend auf der zur Verfügung stehenden externen Evidenz, eine wissenschaftlich untermauerte Grundlage für die medizinische Versorgung der OA des Pferdes zu bieten.

Literatur

Akeda K., An H. S., Okuma M., Attawia M., Miyamoto K., Thonar E. J., Lenz M. E., Sah R. L. und Masuda K. (2006) Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. Osteoarth. Cart. 14, 1272-1280
Anitua E., Prado R., Sánchez M. und Orive G. (2012) Platelet-Rich Plasma: Preparation and Formulation. Oper. Tech. Orthop. 22, 25-32
Ankorina-Stark I. und Koene M. (2011) Novel Treatment of Symptomatic Osteoarthritis (OA) in Horses. Abstract European Veterinary Conference Voorjaarsdagen 2011, 273
Baltzer A. W., Moser C., Jansen S. A. und Krauspe R. (2009) Autologous conditioned serum (Orthokine) is an effective treatment for knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 17, 152-160
Bay-Jensen A. C., Hoegh-Madsen S., Dam E., Henriksen K., Sondergaard B. C., Pastoureau 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
Bello G., Jackson I. T., Keskin M., Kelly C., Dajani K., Studinger R., Kim E. M., Lincoln D., Silberberg B. und Lee A. (2007) The use of polyacrylamide gel in soft-tissue augmentation: an experimental assessment. Plast. Reconstr. Surg. 119, 1326-1336
Blair P. und Flaumenhaft R. (2009) Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. Blood Rev. 23, 177-189

Bosch G., Moleman M., Barneveld A., van Weeren P. R. und van Schie H. T. (2011) The effect of platelet-rich plasma on the neovascularization of surgically created superficial digital flexor tendon lesions. Scand. J. Med. Sci. Sports. 21, 554-561
Carmona J. U. und Prades M. (2009) Pathophysiology of Osteoarthritis. Compendium Equine 4, 28-39
Carter C. A., Jolly D. G., Worden Sr. C. E., Hendren D. G. und Kane C. J. (2003) Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. Exp. Mol. Pathol. 74, 244-255
Cheras P. A., Freemont A. J. und Sikorski J. M. (1993) Intraosseous thrombosis in ischemic necrosis of bone and osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 1, 219-232
Christensen L. H., Breiting V. B., Aasted A., Jørgens A. und Kebuladze I. (2003) Long-term effects of polyacrylamide hydrogel in human breast tissue. Plast. Reconstr. Surg. 111, 1883-1890
Christensen L. H., Nielsen J. B., Mouritsen L., Sørensen M. und Lose G. (2008) Tissue integration of polyacrylamide hydrogel: An Experimental Study of Periurethral, Perivesical, and Mammary Gland Tissue in the Pig. Dermatol. Surg. 34, 68-77
Centeno J. C., Busse D., Kisiday J., Keohan C., Freeman M. und Karli D. (2008) Regeneration of meniscus cartilage in a knee treated with percutaneously implanted autologous mesenchymal stem cells. Med. Hypotheses 71, 900-908
Costeseque R., Emonds-Alt X., Brelie J. C. und Roncucci R. (1986) Polysulphated polysaccharides: an in vitro study of their effects on proteoglycan biosynthesis by articular chondrocytes. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 282, 196-208
Del Bue M., Ricco S., Ramoni R., Conti V., Gnudi G. und Grolli S. (2008) Equine adipose-tissue derived mesenchymal stem cells and platelet concentrates: their association in vitro and in vivo. Vet. Res. Commun. 32, 51-55
Fernández-Cossio S. und Castano-Oreja M. T. (2006) Biocompatibility of Two Novel Dermal Fillers: Histological Evaluation of Implants of a Hyaluronic Acid Filler and Polyacrylamide Filler. Plast. Reconstr. Surg. 117, 1789-1796
Feris D. J., Frisbie D. D., Kisiday J. D., McIlwraith C. W., Hague B. A., Major M. D., Schneider R. K., Zubrod C. J., Watkins J. J., Kawcak C. E. und Goodrich L. R. (2009) Clinical follow-up of 40 orthopaedic cases treated with bone marrow derived stem cells intra-articularly. AAEP Proceedings 55, 59-60
Feris 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
Fortier L. A. (2005) Stem cells: Classification, controversies, and clinical applications. Vet. Surg. 34, 415-423
Fortier L. A., McCarrel T. M., Sundman E. A., Schnabel L. V., Cole B. J., Boswell S. und Caras V. (2011) Biologic Therapy for Joint Disease Platelet-Rich Plasma, Interleukin-1 Receptor Antagonist Protein/Autologous Conditioned Serum, and Bone Marrow Aspirate. AAEP Proceedings 57, 115-117
Fox J. M., Chamberlain G., Ashton B. A. und Middleton J. (2007) Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. Br. J. Haematol. 137, 491-502
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., 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. (2005) Future Directions in Treatment of Joint Disease in Horses. Vet. Clin. North Am. Equine Pract. 21, 713-724
Frisbie D. D. und McIlwraith C. W. (2005) Evaluation of Gene Therapy as a Treatment for Equine Traumatic Arthritis and Osteoarthritis. Clin. Orthop. Relat. Res. 379, 273-287
Frisbie D. D., Kawcak C. E. und McIlwraith C. W. (2005) Evaluation of autologous conditioned serum using an experimental model of equine osteoarthritis. AAEP Proceedings 51, 374-375
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., Werpy N. M., Park R. D. und Mcllwraith C. W. (2007) Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am. J. Vet. Res.* 68, 290-296
- Frisbie D. D., Kisiday J. B., Kawcak C. E., Werpy N. M. und Mcllwraith C. W. (2009) (b) Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis. *J. Orthop. Res.* 27, 1675-1680
- Frisbie D. D. und Smith R. K. (2010) Clinical update on the use of mesenchymal stem cells in equine orthopaedics. *Equine Vet. J.* 42, 86-89
- Frisbie D. D. (2011) Stem Cells for Equine Joint Disease. *AAEP Proceedings* 57, 118-120
- Ghosh P., Smith M. und Wells C. (1992) Second line agents in osteoarthritis. In: *Second Line Agents in the Treatment of Rheumatic Diseases*. Dixon J. S., Furst D. E., Marcel Dekker, New York, 1st ed, 363-427
- Ghosh P., Armstrong S., Read R., Numata Y., Smith S., McNair P. und Marshall R. (1993) Animal models of early osteoarthritis: their use for the evaluation of potential chondroprotective agents. In: *Joint destruction in arthritis and osteoarthritis*. Agents Actions Suppl 39, 195-206
- Gonshor A. (2002) Technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate: background and process. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* 22, 547-557
- Goodrich L. R., Brower-Toland B. D., Warnick L., Robbins P. D., Evans C. H. und Nixon A. J. (2006) (a) Direct adenovirus-mediated IGF-1 gene transduction of synovium induces persisting synovial fluid IGF-1 ligand elevations. *Gene Ther.* 13, 1253-1262
- Goodrich L. R., Choi V. W., DudaCarbone B. C., Mcllwraith C. W. und Samulski R. J. (2006) (b) High Efficiency Gene Targeting to Mammalian Joint Tissue Using Self-Complementary Adeno-Associated Viral Vector Serotypes. *Mol. Ther.* 13, 191
- Goodrich L. R., Hidaka C., Robbins P. D., Evans C. H. und Nixon A. J. (2007) Genetic modification of chondrocytes with insulin-like growth factor-1 enhances cartilage healing in an equine model. *J. Bone Joint Surg. Br.* 89, 672-685
- Goodrich L. R., Choi B. und Duda Carbone B. (2009) Ex vivo serotype-specific transduction of equine joint tissue by self-complementary adeno-associated viral vectors. *Hum. Gene Ther.* 20, 1697-1702
- Gutierrez-Nibeyro S. D. (2011) Commercial Cell-based Therapies for Musculoskeletal Injuries in Horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 27, 363-371
- Haupt J. L., Frisbie D. D., Mcllwraith C. W., Robbins P. D., Ghivizzani S., Evans C. H. und Nixon A. J. (2005) Dual transduction of insulin-like growth factor-1 and interleukin-1 receptor antagonist protein controls cartilage degradation in an osteoarthritic culture model. *J. Orthop. Res.* 23, 118-126
- Hraha T. H., Doremus K. M., Mcllwraith C. W. und 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
- Hutadilok N., Smith M., Cullis-Hill D., Brooks P. M. und Ghosh P. (1988) Pentosan polysulphate stimulates hyaluronate and DNA synthesis in synovial fibroblasts and partially reduces the suppressive effect of hydrocortisone on fibroblast metabolism. *Curr. Ther. Res.* 44, 845-860
- Iacopetti I., Perazzi A., Ferrari V. und Busetto R. (2012) Application of Platelet-Rich Gel to Enhance Wound Healing in the Horse: A Case Report. *J. Equine Vet. Sci.* 32, 123-128
- Kisiday J. D., Kopesky P. W., Evans C. H., Grodzynski A. J., Mcllwraith C. W. und Frisbie D. D. (2008) Evaluation of Adult Equine Bone Marrow- and Adipose-Derived Progenitor Cell Chondrogenesis in Hydrogel Cultures. *J. Orthop. Res.* 26, 322-331
- Koerner J., Nestic D., Romero J. D., Brehm W., Mainil-Varlet P. und Grogan S. P. (2006) Equine peripheral blood-derived progenitors in comparison to bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 24, 1613-1619
- Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M., Timoncini A., Fornasari P. M., Giannini S. und Marcacci M. (2011) Platelet-rich plasma intra-articular injections versus hyaluronic acid viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis. *Arthroscopy* 27, 1490-1501
- Lee E. H. und Hui J. H. (2006) The potential of stem cells in orthopaedic surgery. *J. Bone Joint Surg. Br.* 88, 841-851
- Lee H. R., Park K. M., Joung Y. K., Park K. D. und Do S. H. (2012) Platelet-rich plasma loaded hydrogel scaffold enhances chondrogenic differentiation and maturation with up-regulation of CB1 and CB2. *J. Control. Release* 159, 332-337
- Little C. und Ghost P. (1996) Potential Use of Pentosan Polysulfate for the Treatment of Equine Joint Disease. In: *Joint Disease in the Horse*. Mcllwraith C. W., Trotter G. W., WB Saunders, Philadelphia, 1st ed., 281-292
- Lose G., Mouritsen L. und Nielsen J. B. (2006) A new bulking agent (polyacrylamide hydrogel) for treating stress urinary incontinence in women. *BJU Int.* 98, 100-104
- Luyten F. P. (2004) Mesenchymal stem cells in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 16, 599-603
- Maia L., de Souza M. V., Ribeiro Júnior J. I., de Oliveriera A. C., Silveira Alves G. E., dos Anjos Benjamin L., Sancler Silva Y. F., Zandim B. M. und do Caroms Lopes Moreira J. (2009) Platelet-Rich Plasma in the Treatment of induced Tendinopathy in Horses: Histologic Evaluation. *J. Equine Vet. Sci.* 29, 618-626
- Marx R. E. (2004) Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 62, 489-496
- McCarrel T. und Fortier L. (2009) Temporal growth factor release from platelet-rich plasma, trehalose lyophilized platelets, and bone marrow aspirate and their effect on tendon and ligament gene expression. *J. Orthop. Res.* 27, 1033-1042
- Mcllwraith C. W. (2005) From arthroscopy to gene therapy-30 years of looking in joints. *AAEP Proceedings* 51, 65-113
- Mcllwraith 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
- Mcllwraith C. W., Frisbie D. D., Kisiday J. D., Kawcak C. E., Werpy N. M., Rodkey W. G. und Steadman R. S. (2010) The use of bone marrow-derived culture-expanded mesenchymal stem cells (BMSC) to augment healing of chondral defects treated with microfracture. *AAEP Proceedings* 56, 27-28
- Mcllwraith C. W.; Frisbie D. D. und Kawcak C. E. (2012) Evaluation of intramuscularly administered sodium pentosan polysulfate for treatment of experimentally induced osteoarthritis in horses. *Am. J. Vet. Res.* 73, 628-633
- Meijer H., Reinecke J., Becker C., Tholen G. und Wehling P. (2003) The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm. Res.* 52, 404-407
- 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
- Milano G., Sanna Passino E., Deriu L., Careddu G., Manunta L., Manunta A., Saccomanno M. F. und Fabbriani C. (2010) the effect of platelet rich plasma combined with microfractures on the treatment of chondral defects: an experimental study in a sheep model. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 971-180
- Miller Y., Bachowski G., Benjamin R., Eklund D. K., Hibbard A. J., Lightfoot T., Meena-Leist C., Quraishy N., Sapatnekar S., Squires J., Strupp A., Vassallo R. und Weiss J. (2007) platelets General Information. In: *Practice Guidelines for Blood Transfusion: A Compilation from Recent Peer-Reviewed Literature*. American Red Cross, 2nd ed., 19-20
- Mishra A., Tummala P., King A., Lee B., Kraus M., Tse V. und Jacobs C. R. (2009) Buffered platelet-rich plasma enhances mesenchymal stem cell proliferation and chondrogenic differentiation. *Tissue Eng. Part C. Methods* 15, 431-435
- Morisset S., Frisbie D. D., Robbins P. D., Nixon A. J. und Mcllwraith C. W. (2007) IL-1ra/IGF-1 gene therapy modulates repair of microfractured chondral defects. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 462, 221-228

- Murphy J. M., Fink D. J., Hunziker E. B. und Barry F. P. (2003) Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthr. Rheum.* 48, 3464-3474
- Muschler G. F., Nakamoto C. und Griffith L. G. (2004) Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86, 1541-1558
- Napolitano M., Matera S., Bossio M., Crescibene A., Costabile E., Almolla J., Almolla H., Togo F., Giannuzzi C. und Guido G. (2012) Autologous platelet gel for tissue regeneration in degenerative disorders of the knee. *Blood Transfus.* 10, 72-77
- Nguyen R. T., Borg-Stein J. und McInnis K. (2011) Applications of platelet-rich plasma in musculoskeletal and sports medicine: an evidence-based approach. *PM R.* 3, 226-250
- Nixon A. J., Haupt J. L., Frisbie D. D., Morisset S. S., McIlwraith C. W., Robbins P. D., Evans C. H. und Ghivizzani S. (2005) Gene-mediated restoration of cartilage matrix by combination insulin-like growth factor-I/interleukin-1 receptor antagonist therapy. *Gene Ther.* 12, 177-186
- Pallua N. und Wolters T. (2010) A five-year assessment of safety and aesthetic results after facial soft-tissue augmentation surgery with polyacrylamide hydrogel (Aquamid): A prospective multicenter study of 251 patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 125, 1797-1804
- Pittenger M. F., MacKay A. M., Beck S. C., Jaiswal R. K., Douglas R., Mosca J. D., Moorman M. A., Simonetti D. W., Craig S. und Marchak D. R. (1999) Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 284, 143-147
- 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
- Sánchez M., Guadilla J., Fiz N. und Andia I. (2012) Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip. *Rheumatology (Oxford)* 51, 144-150
- Smith R. K., Korda M., Blunn G. W. und Goodship A. E. (2003) Isolation and implantation of autologous equine mesenchymal stem cells from bone marrow into the superficial digital flexor tendon as a potential novel treatment. *Equine Vet. J.* 35, 99-102
- Spaková T., Rosocha J., Lacko M., Harvanová D. und Gharaibeh A. (2012) Treatment of Knee Joint Osteoarthritis with Autologous Platelet-Rich-Plasma in Comparison with Hyaluronic Acid. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.*, online verfügbar seit 28. Februar 2012 (early view)
- Sundman E. A., Cole B. J. und Fortier L. A. (2011) Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am. J. Sports. Med.* 39, 2135-2140
- Taylor S. E., Smith R. K. W. und Clegg P. D. (2007) Mesenchymal stem cell therapy in equine musculoskeletal diseases: scientific fact or clinical fiction? *Equine Vet. J.* 39, 172-180
- Textor J. (2011) Autologous Biologic Treatment for Equine Musculoskeletal injuries: Platelet-Rich Plasma and IL-1 Receptor Antagonist Protein. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 27, 275-298
- Vidal M. A., Robinson S. O., Lopez M. J., Paulsen D. B., Borkhsenius O., Johnson J. R., Moore R. M. und Gimble J. M. (2008) Comparison of Chondrogenic Potential in Equine Mesenchymal Stromal Cells Derived from Adipose Tissue and Bone Marrow. *Vet. Surg.* 37, 713-724
- Walmsley J. R., Phillips T. J. und Townsend H. G. (2003) Meniscal tears in horses: an evaluation of clinical signs and arthroscopic treatment of 80 cases. *Equine Vet. J.* 35, 402-406
- Weinberger T. (2008) Klinische Erfahrungen mit der Anwendung von ACS/ORTHOKIN/IRAP beim Pferd. *Pferdespiegel* 3, 111-114