

vet journal

www.tieraerztekammer.at

Das Magazin für österreichische Tierärztinnen und Tierärzte



Sanft und wirkungsvoll

Neue Behandlungsmethode bei Osteoarthritiden

- **Sonderimporte** Einfuhrbewilligung für immunologische Arzneimittel erforderlich
- **Frühjahrstagung** Latest News in Sachen Schwein
- **Bienen** Die „flying doctors“ im Einsatz für die Landwirtschaft
- **ÖTK aktuell** Tierschutz-Gesetzgebung Qualzucht, Allgemeine Chippflicht 8



IRAP – die sanfteste Methode, seit es Arthrosen gibt

Eine biologische Behandlungsmethode für Osteoarthritis sorgt seit einigen Jahren für verblüffend gute Ergebnisse. Das Geheimnis dahinter: Interleukin-1 beziehungsweise seine Antagonisten.

VON MAG. ELKE HELLMICH

Osteoarthritis: die equine Volkskrankheit Osteoarthritis sind gleichermaßen ein Fluch und ein Segen in der Pferdewelt: Sie besiegeln das Schicksal des weitaus größten Teils der Sport- und Freizeitpferde – und sie ernähren einen ganzen Wirtschaftszweig innerhalb der Pferdeindustrie. Diese Tatsache bringt Beschläge, Futtermittel, Reitböden und last but not least immer neuere und modernere Behandlungs-

techniken hervor, immer in der Hoffnung, die Lebenszeit der Pferde dadurch zu verlängern. Gleichzeitig selektiert man in der Warmblutzucht auf exorbitante Bewegung und einwandfreie Röntgenbefunde. Dass sich die Katze vielleicht gerade hier in den Schwanz beißt, steht aber auf einem anderen Papier. Kurzum, Arthrosen beschäftigen uns – und mit den steigenden Möglichkeiten der Gentechnik ist es in einigen Jahr-



zehnten vielleicht möglich, für immerjunge ReiterInnen die immerjungen Pferde zu produzieren. Bislang muss man sich aber noch mit vergleichsweise herkömmlichen Methoden begnügen. Dass diese nicht nur einfach sein können, sondern nahezu genial, zeigt ein neues Verfahren namens IRAP.

Die Macht der Interleukine IRAP steht für Interleukin-1 Rezeptor Antagonisten-Protein. Die Funktion des Zytokins Interleukin-1 (IL-1) bei chronisch degenerativen Gelenkerkrankungen ist bereits seit den Neunzigerjahren im Fokus der Forscher – im Human- wie im Veterinärbereich. Interleukin-1 ist überall, wo es Entzündungen gibt, und fehlt daher natürlich auch in arthrotischen Gelenken nicht. Was bei akuten Erkrankungen für den Körper nützlich ist, nämlich die Zerstörung von Gewebe durch IL-1, um defekte Zellen aus dem Weg zu räumen, kann bei chronischen Erkrankungen das Problem noch weiter verschlimmern. So stellte

man fest, dass IL-1 bei Humanpatienten mit rheumatoider Arthritis in erhöhtem Maße in der Synovia der betroffenen Gelenke nachweisbar war. IL-1 trägt zur Demaskierung des hyalinen Knorpels der Gelenkflächen bei, es lagert sich an die Chondrozyten an und induziert die autokrine Bildung von Matrix-Metalloproteasen (MMP). Zu dieser Gruppe gehören Gelatinasen, Kollagenasen und Elastasen – äußerst effektive Enzyme also, wenn es um den Abbau von Knorpelmaterial geht. Die genauen Mechanismen des Knorpelabbaus durch MMPs sind jedoch heute noch nicht vollständig erforscht. Zusätzlich aktiviert IL-1 die Osteoklasten des betroffenen Knochens. Der Knochen wird damit sukzessive abgebaut. Zusammen mit dem Tumornekrosefaktor Alpha (TNF α) initiiert es die Bildung von Cyclooxygenase 2 (COX-2) und hält das Entzündungsgeschehen damit aufrecht. Somit kann aus einer Arthritis eine chronisch rezidivierende Erkrankung mit gravierenden Knorpelschäden werden – für viele Pferde der Beginn einer langwierigen und frustrierenden Karriere als orthopädischer Problemfall.

Ein neuer Ansatz: Interleukin-1 blockieren Eine Studie aus dem Jahr 2005 lenkte die Aufmerksamkeit der Experten, die an vielen Orten der Welt bereits genau an dieser Fragestellung gearbeitet hatten, auf die Blockade des Interleukin-Rezeptors. Am American College of Rheumatology (Kobayashi et al., siehe Literatur) war der Nachweis zu diesem

„Für mich zeigt sich weltweit in der Diskussion, dass dieser biotechnologische Weg ein Weg in die Zukunft ist.“ (Dr. Thomas Weinberger)

Zeitpunkt zum ersten Mal gelungen, dass IL-1-Antagonisten dessen zerstörerische Wirkung auf den Knorpel einbremsen können. Eine Premiere dieser Art war jedoch schon drei Jahre zuvor in kleinerem Rahmen gefeiert worden: Das fünfköpfige Team rund um Wayne McIlwraith von der Colorado State University hatte damals eine Studie über die Behandlung experimentell verursachter Osteoarthritis bei Pferden mithilfe von gentherapeutisch hergestellten Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten veröffentlicht.

Das Experiment: künstlich erzeugte Arthrosen An der Colorado State University wurde ein besonderes Modell zur Erforschung von Osteoarthritis und deren Behandlung entwickelt: Einer Versuchsgruppe von 16 Pferden wurde – nach vorhergehender genauer Untersuchung – im Rahmen einer Arthroskopie ein Knorpelschaden zugefügt, indem ein ca. 8 mm großes Knorpelfragment im Karpalgelenk an für Osteoarthritis typischen Stellen abgetragen wurde. Zwei Wochen nach der Operation begann das Trainingsprogramm: Die Pferde wurden über 70 Tage

Equitop
Gonex®

Mehr
Freude
an der
Bewegung.

www.equitop.de



Abb. 1: Nach 24 Stunden im Inkubator haben sich durch die physiko-chemische Induktion eine Vielzahl an IL-1Ra und anderen Entzündungshemmern gebildet. Das Serum kann verabreicht werden.



Abb. 2: Das Blut wird mithilfe der IRAP-Spritze aufgezogen. Die in der Spritze enthaltenen Glasperlen sind mit Chromsulfat beschichtet.

lang in einer Führmaschine so bewegt, wie es in etwa der reitlichen Belastung entspricht. Im Laufe dieser Periode wurde die Synovia der betroffenen Gelenke neunmal untersucht. An acht der 16 Pferde wurde an Tag 14 nach dem Eingriff das gentherapeutische Behandlungsexperiment durchgeführt,

„Wir waren anfangs sehr nervös, weil wir nicht wussten, wie IRAP bei den Pferden wirken würde.“ (Dr. Thomas Weinberger)

der Rest erhielt ein Placebo. Das Experiment umfasste die Konstruktion eines adenoviralen Vektors, der die DNS eines equinen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten-Gens beinhalten sollte. In einem zweiten Schritt wurde die Aktivität dieses Vektors überwacht, nachdem er in das zuvor operierte Karpalgelenk eingebracht worden war. Die Wirkung des IL-1-Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) wurde im Lauf der 70-tägigen Trainingsphase bzw. im Rahmen der post mortem erfolgten Untersuchung überprüft.

Die mit IL-1Ra behandelten Pferde zeigten ein deutlich verbessertes klinisches Bild im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Synovia-Untersuchungen bestätigten, dass der Vektor im Gelenk große Mengen von IL-1Ra freigesetzt hatte. Es war die erste Studie, die mit einem autologen IL-1Ra-Gen gearbeitet hatte, und sie brachte klare Ergebnisse, was die

Lahmheit der Pferde betraf. Die Obduktion der behandelten Pferde ergab weniger starke pathologische Veränderungen am Knorpel verglichen mit der Placebo-Gruppe. Mit diesen Ergebnissen war der Grundstein für die weitere Entwicklung in Richtung IRAP gelegt.

Eine kooperative Entwicklung Was das IRAP-Konzept von vielen anderen Methoden in der Veterinärmedizin unterscheidet, ist seine Entstehungsgeschichte. Denn nicht nur in Amerika wurde an dem, was sich heute IRAP nennt, geforscht, quer durch Europa fand eine Vernetzung orthopädisch spezialisierter Pferdekliniken statt, die sich mit dem Grundgedanken näher auseinandersetzen wollten. Und dass diese Vernetzung über Ländergrenzen hinaus – fern von Konkurrenzdenken und Missgunst – in der Forschung nicht gerade alltäglich ist, muss wohl nicht näher ausgeführt werden. Dr. Thomas Weinberger leitet die Pferdeklunik Burg Müggenghausen zwischen Köln und Bonn und war einer von jenen, den die Funktion von IL-1Ra bei der Behandlung von Osteoarthritis fasziniert hat. Als Weinberger die ersten Experimente mit IL-1Ra startete, übernahm man ein Verfahren, das sich in der Humanmedizin bereits ganz gut bewährt hatte: Das Eigenblut des Patienten wird in einer speziellen Spritze über 24 Stunden bei 37 Grad inkubiert. Dabei setzt sich das Serum ab, und durch die Beschichtung der Glaskugeln in der Spritze bildet sich der benötigte Interleukin-1-Antagonist. Weinberger über seine ersten Versuche: „Wir kannten das Prinzip der Eigenbluttherapie, aber dass wir das Blut 24

Stunden bebrüten lassen, ohne eine Kontrolle darüber zu haben, das hat uns keine Ruhe gelassen. Wir haben es dann gewagt und waren sehr zurückhaltend. Wir haben es an Pferden angewandt, von denen wir wussten, sie sind austherapiert, da haben wir nichts mehr zu verlieren. Und die gingen plötzlich wieder viel besser. Das hat uns sehr überrascht, sodass wir mehr und mehr Pferde auf diese Weise behandelt haben.“ Nach etwa 30.000 Human-Injektionen (ca 13.000 Patienten) wurde das am Humanmarkt erhältliche Orthokin für die Bedürfnisse der Veterinärmedizin adaptiert und wird nun unter dem Namen IRAP vertrieben.

Inzwischen sind schätzungsweise weitere 40.000 humane Patienten mit im Schnitt je 3–4 Injektionen hinzugekommen. Seit der Einführung auf dem Veterinärmarkt wurden mehr als 20.000 Pferde behandelt, vorwiegend in den USA. Worum aber handelt es sich genau bei IRAP?

Die Kraft der Glasperlen Das IRAP-Kit besteht im Grunde nur aus einer Inkubationsspritze, die mit Glasperlen gefüllt ist. Diese Perlen tragen eine Chromsulfat-Beschichtung. Nachdem dem Pferd unter sterilen Bedingungen Blut abgenommen wurde, beginnt die Herstellung des autologen Serumgemisches in Form einer physiko-chemischen Induktion. Nach ca. 30 Mi-

„Der Tierarzt kann das IRAP-Serum selbst gewinnen und intraartikulär verabreichen.“
(Dr. Julio Reinecke, Fa. Orthogen)

nuten kommt es durch den Kontakt des Blutes mit der Chromsulfat-Beschichtung der Glasperlen zu einer Reaktion von Leukozytenanteilen mit den Glasperlen. Dr. Julio Reinecke, Geschäftsführer der Herstellerfirma der IRAP-Spritzen, erklärt: „Dieses Protein (IL-1Ra, Anm.) wird sozusagen aus den Zellen ausgeschleust und landet in der flüssigen Phase des Blutes, dem Serum. Es reichert sich in der Spritze an. Wenn wir dann das Serum nehmen und injizieren, verabreichen wir damit eine erhöhte Dosis dieser Antagonisten. Der Tierarzt kann das Serum selbst abschöpfen und intraartikulär verabreichen.“ Die Produktion der entzündungshemmenden Zytokine – nicht nur IL-1Ra, sondern auch IL-4 oder IL-10 werden gebildet – dauert bis zu 24 Stunden an, daher die nötige Inkubationszeit. Reinecke, der zuvor nur im Humanbereich tätig war, empfiehlt drei Wiederholungen dieser Behandlung: „Nur wenn die Verbesserung nach der ersten Verabreichung von IRAP so deutlich ist, kann man weniger Behandlungen durchführen. Es ist eben nicht das klassische Medikament, wo man mit einem begrenzten Spektrum an Wirkstoffen arbeitet, wie etwa bei einem Schmerzmittel oder bei Cortison. Man haut eben nicht mit der dicken Keule drauf, sondern arbeitet sehr sanft und hilft dem Körper und dem Gelenk, sich selbst wieder zu regenerieren.“ Das IRAP-Serum kann nach seiner Gewinnung bei -18 Grad Celsius bis zu einem Jahr gelagert werden – Wiederholungen der Behandlung sind so jederzeit möglich.



irap®

- die körpereigene therapie
- 10 jahre humanmedizin
- 7 jahre veterinärmedizin
- entzündungshemmend, regenerierend für verletzungen an gelenken, muskeln und wirbelsäule

therapy
www.irap.de
www.orthokin.de



Abb. 3: Arthroskopie eines Fesselgelenks (dorsal) mit akuter Arthritis. In diesem Stadium kann IRAP entzündungshemmend wirken.



Abb. 4: Ein Fesselgelenk mit fortgeschrittenen Knorpelveränderungen. Veränderungen dieses Schweregrades können durch IRAP nicht regenerieren.

Wie sieht das Behandlungsspektrum aus? Ausgehend von humanmedizinischen Anwendungen wurde das IRAP-Behandlungsspektrum im Laufe der Zeit und mit wachsendem Erfahrungsschatz auch für den Einsatz in der Pferdemedizin sukzessive erweitert. Weinberger hat hierzu Behandlungsschemata entwickelt, die im Rahmen der AAEP-Convention 2004 präsentiert wurden (siehe auch Literaturangabe). Da

„Gegen Stammzellen spricht, dass wir noch nicht genau wissen, wie sie eigentlich wirken.“ (Dr. Thomas Weinberger)

von einer Verabreichung von Orthokin in der Humanmedizin ab dem Arthrosegrad 4 abgeraten wird, wurde dies auch für IRAP übernommen.

Heute sieht Weinberger diese Einschränkung nicht mehr so eng, schlussendlich entscheiden aber die Absichten des Pferdebesitzers: „Wir haben aber auch schon Grad 4-Fälle behandelt, denen es dann besser gegangen ist. 99 % unserer Kunden wollen Heilung haben, sie wollen nicht ein weniger lahmes, sondern ein lahmfreies Pferd haben. Die Menschen geben sich schon mit weniger Lahmheit zufrieden, ihre Lebensqualität steigt schon, wenn sich die Schmerzen etwas

verbessern. Wir können von einem Produkt wie IRAP nicht erwarten, dass es bei Grad 4 wirklich hilft. Wenn das so ist, haben wir wirklich Glück gehabt. Uns ging es daher in der Anfangsphase darum, den Leuten nicht zu suggerieren, dass es das Allheilmittel ist, denn das ist IRAP definitiv nicht. Wir wollten auch nicht, dass Mißbrauch betrieben wird, das Mittel in sehr schweren Fällen eingesetzt wird und es dann heißt, das Mittel wirke gar nicht.“

Sind die Erfolge radiologisch nachweisbar? Wie gut eine neue Methode ist, zeigt sich am Ende doch immer an ihrer Beweisbarkeit – und die könnte man im Fall der Osteoarthritis doch in Röntgenbildern finden, oder? Dr. Julio Reinecke gibt sich in dieser Frage keinen Illusionen hin: „Es ist anhand von Röntgenbildern generell sehr schwierig, Therapiefortschritte zu dokumentieren. Man weiß, dass sich Knorpelschäden, wenn überhaupt, dann nur sehr langsam wieder regenerieren. Man müsste eine Studie machen, in der man 100 Pferde mit IRAP und 100 Pferde mit einer anderen Therapie behandelt, und alle diese Pferde müssten die Behandlung gleichzeitig erhalten und geröntgt werden und zum gleichen Zeitpunkt wieder nachgeröntgt. Dann würde man vielleicht eine wissenschaftlich signifikante Erkenntnis gewinnen. Ich weiß aber von niemandem, der das im Veterinärbereich schon geschafft hat. IRAP kann jedenfalls die weitere Zerstörung des Knorpels verhindern. Es hat eine knorpelerhaltende Funktion. Es

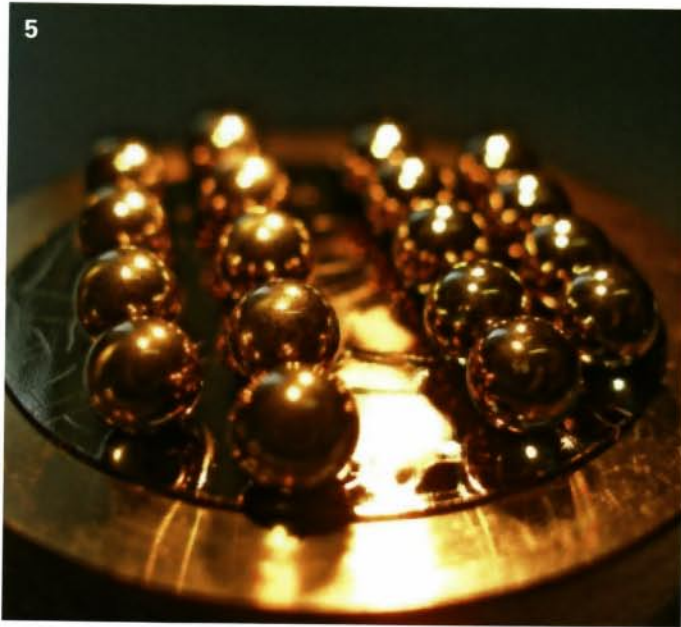


Abb. 5: Schon 30 Minuten nach dem Kontakt mit den chromsulfatbenetzten Glaskugeln kommt es im Blut zur Bildung des Interleukin-1-Rezeptor-Antagonisten.

würde aber zu weit führen, wenn ich behaupten würde, dass der Knorpel mit IRAP wieder heil wird.“ Auch Weinberger gibt sich realistisch: „Wir haben weiterhin das Problem, dass das Pferd nie wirklich zur Ruhe kommt, seine Gelenke einfach immer belastet. Daher werden wir nie den Effekt einer tiefgreifenden Regeneration bekommen. Wir werden bei Oberflächenschäden eine Heilung kriegen, und sonst eine deutliche Verbesserung.“

Bieten Stammzellen eine Alternative? Beim Kongress der BEVA 2007 (British Equine Veterinary Association) wurde IRAP als State-of-the-Art-Behandlung vorgestellt. Mit ihm selbstverständlich viele andere Therapiekonzepte – die noch vor einigen Jahren bejubelte Stammzelltherapie fand sich je-

doch nicht darunter. Wenige Monate später, beim Kongress der Amerikanischen Pferdepraktiker (AAEP), erweckte Lisa Fortier von der Cornell Universität sogar den Eindruck, die Stammzelltherapie sei bislang überbewertet worden: „Die Stammzelltherapie erfüllt bisher nicht die großen Vorstellungen, die wir davon hatten. Es ist noch ein langer Weg, bis wir tatsächlich wissen, was wir da tun und wie wir diese Therapieform fein einstellen können.“ Im daran anschließenden Vortrag machten die Experten klar, dass die Begeisterung der Kunden für den Begriff „Stammzelltherapie“ ungebrochen ist, die Tierärzte diesen Enthusiasmus jedoch in eine reelle Schiene lenken sollten und ihre Kunden auf den momentanen Stand dieser Therapie, der sich, so Roger Smith vom Royal Veterinary College, „high on emotion and low on science“ befindet, hinweisen müssen.

Auch Thomas Weinberger ist den Stammzellen gegenüber noch eher skeptisch eingestellt: „Nicht überall, wo Stammzelle draufsteht, ist auch Stammzelle drin. Dass im Knochenmark neben einem Haufen Fett- und Blutzellen auch Stammzellen drin sind, das glaube ich gerne, aber das kann noch nicht den ungeheuren Aufwand rechtfertigen. Außerdem hat sich in internationalen Studien gezeigt, dass den standardisierten Stammzellpräparaten Wachstumsfaktoren und Informationsstoffe fehlen, die den Stammzellen mitteilen, was sie zu tun haben. Stammzellen sind pluripotent und damit auf die Signale anderer Stoffe angewiesen.“

Weinberger berichtet jedoch von der möglicherweise schon nächsten Generation von Arthrose-Therapie: Die Verbindung von IRAP, Stammzellen und PRP (= Platelet Rich Plasma, dt. Thrombozytenkonzentrate), aus der eine Art von Klebstoff entwickelt werden soll, womit der beschädigte Knorpel zugeklebt wird. Und dann könnte es ja auch bald aus der Gentechnik Neues geben: Was wäre denn, wenn unsere Pferde das Gen für Wachstumsfaktoren und Interleukine von Geburt an in den Knochen hätten? Zukunftsmusik oder bloße Utopie, wir werden es wohl früh genug erfahren.

Literatur

Kobayashi, M. (2005): Role of Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor α in Matrix Degradation of Human Osteoarthritic Cartilage. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 52, No. 1, Jan. 2005, pp 128–135

Frisbie, D. D. et al. (2002): Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy*, No. 9, 12–20

Frisbie, D. D. et al. (2007): Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, Vol. 68, No. 3, March 2007

McIlwraith, C. W. & Trotter, G. W. (eds.) (1997): Joint Disease in the Horse. WB Saunders, Philadelphia

Koopman, W. J. & Moreland, L. W. (eds.) (2005): Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia

Takafuji, F. A. et al. (2001): Effects of recombinant equine interleukin-1 α and interleukin-1 β on proteoglycan metabolism and prostaglandin E2 synthesis in equine articular cartilage explants. *American Journal of Veterinary Research*

Colorado State University, Orthopaedic Research Center: Evaluation of Autologous Conditioned Serum using an experimental Model of Equine Osteoarthritis. Laboratory Report 2004–2005

Meijer, H. J. et al. (2003): The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflammatory Research* 2003; 52 (10): 404–407

Web-Tipp:

Unter www.irap.de (Rubrik Wissenschaft) finden sich die Behandlungsschemata für IRAP, zusammengestellt von Dr. Thomas Weinberger.