

A.W.A. Baltzer, R. Drever, M. Granrath, G. Godde, W. Klein, P. Wehling

Intraartikuläre Therapie der Gonarthrose mit autologem Interleukin-1 Rezeptor Antagonisten (IL-1Ra)

Intraarticular treatment of osteoarthritis using autologous interleukine-1 receptor antagonist (IL-1Ra) conditioned serum

Praxisklinik für Orthopädie und Neurochirurgie und Zentrum für Molekulare Orthopädie, Düsseldorf

Zusammenfassung

Erkenntnisse der Grundlagenforschung über die Entstehung der Arthrose weisen darauf hin, dass Interleukin-1 (IL-1) eine Schlüsselfunktion bei der Aktivierung der Arthrose und beim Abbau der Knorpelsubstanz zufällt. Eine Antagonisierung dieser Schlüsselsubstanz könnte daher zur Therapie der Arthrose eingesetzt werden. Seit einigen Jahren steht ein autologes, labortechnisch konditioniertes Serum mit einem hohen Anteil des IL-1 Rezeptor-Antagonisten (IL-1Ra) für eine intraartikuläre Arthrosetherapie zur Verfügung (Orthokin®). Bei dieser Therapieform wird im Blutserum des Patienten auf labortechnischem Weg die Synthese des körpereigenen IL-1 Ra angeregt und das angereicherte Serum in 6-8 Portionen in das betroffene Gelenk injiziert. Prospektive, multizentrische Untersuchungen von etwa 1000 behandelten Knien zeigen in einer Vorauswertung, dass bei der Therapie von I-III° arthrotischen Kniegelenken in 70-75% der Fälle eine Schmerzreduktion um 50-100% erreicht werden kann. Nach 3,5 Jahren fand sich immerhin noch bei 35-40% aller behandelten Patienten ein positiver Effekt der Therapie. Bei über 6000 Injektionen wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet. Die intraartikuläre Applikation von autologem, labortechnisch konditioniertem Serum könnte daher in der Zukunft eine Alternative zu herkömmlichen, konservativen Therapieverfahren darstellen.

Schlüsselwörter: Arthrose, Kniegelenk, Interleukin-1, Interleukin-1-Rezeptorantigen-autologes Serum

Summary

Basic research over the past decade has shown the cytokine interleukin-1 (IL-1) to be one of the major mediators in the pathogenesis of osteoarthritis in terms of its activation of an inflammatory response as well as of cartilage degradation. Inactivation of this key substance may therefore be useful in the treatment of osteoarthritis. For several years an autologous IL-1 receptor antagonist (IL-1-Ra) conditioned serum has been available for the intraarticular therapy of osteoarthritis (Orthokin®). In this approach patient serum is artificially conditioned to synthesize a high amount of IL-1-Ra. The conditioned serum is reinjected into the affected joint in 6 to 8 portions over 3-4 weeks. Preliminary results from prospective multicentric studies of approximately 1000 treated knee joints with osteoarthritis grade I -III according to the Kellgren classification reveal that 70-75% of the patients report pain relief ranging from 50-100%. After 3.5 years 35-40% of the patients still report benefit from the treatment. No serious side effects were observed in more than 6000 injections. The intraarticular application of autologous, artificially conditioned serum appears to be an alternative to standard conservative treatments of osteoarthritis.

Key words: Osteoarthritis, knee, interleukine 1- conditioned autologous serum

Einleitung

Die systemische, medikamentöse Behandlung der Arthrose beruht in der Hauptsache auf der Applikation von nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR). Diese haben jedoch oft gravierende Nebenwirkungen, die ihre Anwendung einschränken bzw. zum Therapieabbruch führen können. Dies gilt besonders für ältere Menschen, bei denen eine negative Interaktion mit anderen Medikamenten bei einer höheren Rate an Begleiterkrankungen häufiger ist. Intraartikulär applizierte Glukokortikoide sind meist nur bei der aktivierten Arthrose angezeigt und wegen möglicher gelenkschädigender Effekte mit Zurückhaltung einzusetzen. Die Wirkung an-

derer intraartikulärer Präparate wie Glucosamin oder Hyaluronsäure ist noch nicht endgültig geklärt.

Seit der Mitte der 90er Jahre wurde in einer Reihe experimenteller und klinischer Untersuchungen auf eine entscheidende Rolle des Interleukin-1 (IL-1) für Verlauf und Ausprägung der Arthrose beim Tier wie auch beim Menschen hingewiesen. Sowohl beim Pferd, als auch beim Hund, konnte mit Hilfe einer experimentell durch Kreuzbandresektion induzierten Arthrose die Bedeutung der IL-1-Rezeptorblockade für das Fortschreiten der Arthrose gezeigt werden (2,10). Die intraartikuläre Implantation transfizierter Synovialzellen, welche den Interleukin-1-Rezeptorantagonisten produzieren, brachte die künstlich induzierte und auf der

Kontrollseite stark progrediente Arthrose, zum Stillstand. Dabei ist die durch IL-1 getriggerte Freisetzung von Metalloproteinasen und Collagenase 1 sowie die Resistenz des Knorpels gegenüber Insulin-like Growth Factor (IGF) direkt verantwortlich für die Schädigung und den Abbau des Knorpels (5, 6). Auch beim Menschen wurden in einer Studie mit gentherapeutisch manipulierten IL-1Ra produzierenden Synovialzellen überzeugende Ergebnisse erzielt. Für eine Anwendung in der Praxis wurde jedoch ein anderer Weg beschritten, da die Risiken der somatischen Gentherapie derzeit noch nicht vollständig geklärt sind und die Anwendung daher auf begrenzte klinische Studien limitiert ist (3).

Methode

1. Klinische Methodik

Die Abnahme von ca. 60 ml Vollblut erfolgt mit einer sterilen 60 ml Spritze, die zum Zwecke der Stimulation von Monozyten zur Induktion der IL-1Ra Synthese oberflächenbehandelte Kugeln aus medizinischem Glas enthält. Menge und Größe der Kugeln sind festgelegt. Weder die Glaskugeln noch die Innenfläche der Spritze geben Stoffe an das Blut ab. Das bei dem Prozess gewonnene Injektionsserum ist daher vollkommen autolog und enthält keine potentiellen Allergene. Die Wirkung der Glaskugeln auf die Monozyten ist rein physikalischer Natur, vergleichbar der Wirkung eines Katalysators.

Um eine optimale Syntheseleistung der Monozyten zu erreichen, wird die Abnahmespritze unmittelbar nach der Abnahme bis zur Aufarbeitung, jedoch mindestens 24 h bei konstant 37° C aufbewahrt. Schon während dieser Inkubation erfolgt der Transport in das weiterverarbeitende Labor, welches über Reinräume der Klasse III verfügt, um eine Weiterverarbeitung unter garantiert sterilen Bedingungen zu gewährleisten. Die Freigabe des injektionsfertigen Serums erfolgt erst nach Abschluss der gesetzlich vorgeschriebenen Testung auf HBV, HCV, HIV und Lues-Erreger sowie nach Überprüfung des IL-1Ra Gehaltes mittels ELISA. Im Fall einer positiven Testung auf einen der genannten Erreger oder ein Unterschreiten des Mindest-IL-1Ra-Gehaltes unterbleibt die Freigabe (Abb.1).

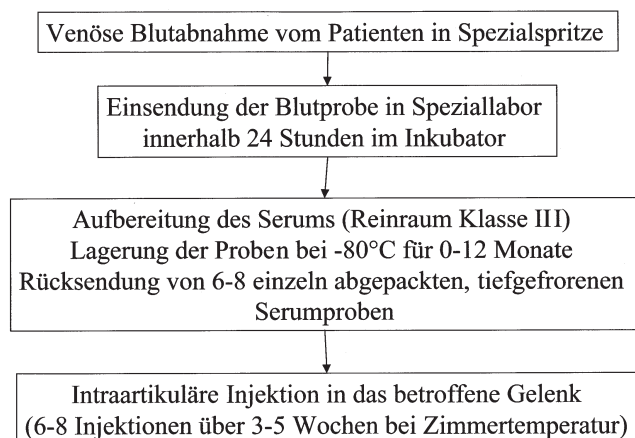


Abbildung 1: Flow-Chart des klinischen Ablaufes zur Anwendung von autologem IL-1Ra angereichertem Serum

2. Methodik der Produktion

Arend hatte 1994 bereits gezeigt, dass die Stimulation von Blutmonozyten mit Immunglobulin G zu einer stark erhöhten IL-1Ra Produktion dieser Zellen führt (1). Da der Zusatz von heterologem IgG jedoch dem autologen Gedanken zuwiderläuft, waren andere, physiologisch inerte Stimuli notwendig, um die Produktion des IL-1Ra anzuregen. Die Produktion von autologem IL-1-konditioniertem Serum basiert auf einer Stimulation von Eigenblut-Monozyten durch speziell vorbehandelte Glasoberflächen. Der durchschnittliche natürliche Gehalt des menschlichen Blutes an IL-1Ra liegt nach der Abnahme bei durchschnittlich 100 pg/ml, durch die Monozyteninduktion steigt er im Mittel auf 2800 pg/ml nach 24 Stunden. Versuchsreihen mit verschiedenen Konzentrationen Cycloheximid zeigten, dass tatsächlich eine de novo-Synthese des IL-1Ra in den Monozyten stattfindet und nicht etwa bereits bei der Blutabnahme vorhandenes IL-1Ra in das Serum sezerniert wird. Cycloheximid hemmt konzentrationsabhängig die ribosomale Proteinsynthese.

Entzündungsfördernde Substanzen wie Interleukin-1 (IL-1) und Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) werden nicht produziert. Neben IL-1Ra enthält das Serum größere Mengen IGF sowie Platelet Derived Growth Factor (PDGF), welche synergistisch zum IL-1Ra wirken (5). Die im injektionsfertigen Serum vorhandene Menge IL-1Ra reicht auch bei großen Gelenken aus, um gegenüber dem dort vorhandenen IL-1 einen therapeutisch wirksamen Überschuss an IL-1Ra zu erreichen und IL-1 komplett vom Rezeptor zu verdrängen (7-9) (Abb. 2).

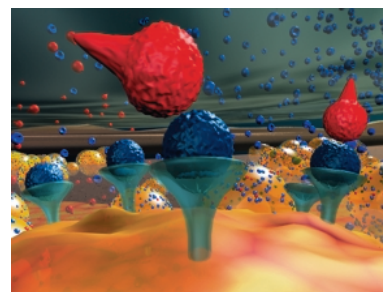


Abb. 2: Schematische Darstellung des Wirkprinzips der Methode: Das anti-inflammatorische und anti-degenerative IL-1Ra (blau) verdrängt kompetitiv das inflammatorisch und degenerativ wirksame Interleukin-1 (rot) vom Rezeptor auf der Oberfläche von Chondrozyten und Synoviozyten.

Indikationen

Die erste klinische Anwendung des IL-1Ra-angereicherten, autologen Serums (Orthokin®, Arthrex Biosystems, Frechen) erfolgte zur Behandlung der Gonarthrose Grad I-III nach Kellgren. Bei Vorhandensein von Gelenkergüssen wird empfohlen, diese vor der Injektion möglichst vollständig zu entfernen, um gelenkresidentes IL-1 weitgehend zu entfernen und eine Verdünnung des applizierten Serums zu minimieren.

Ein nicht geprüftes, von Langzeitanwendern empfohlenes Vorgehen ist die adjuvante Therapie nach Operationen am Gelenkknorpel, einschließlich der Knorpelzelltransplantationen. Als Kontraindikation gilt die Behandlung von Arthrosen im Stadium IV, da der Knorpel als ein entscheidendes Zielgewebe nicht mehr vorhanden ist.

Ergebnisse

Experimentelle Daten an Pferden zeigen, dass durch die intraartikuläre Anwendung des IL-1Ra die Entstehung einer Arthrose wirkungsvoll verhindert werden kann (4).

Im Rahmen klinischer, prospektiver, multizentrischer Anwenderbeobachtungen wurden in den letzten Jahren insgesamt 1000 behandelte Kniegelenke, d.h. mehr als 6000 intraartikuläre Injektionen mit autologem, IL-1Ra konditioniertem Serum analysiert. Als Messinstrumente kamen ein Schmerz-Score, die persönliche Zufriedenheit mit der Therapie und der vom American College of Rheumatology (ACR) offiziell zur Analyse therapeutischer Effekte auf Gelenke anerkannte WOMEC-Score zur Anwendung. Nach drei Monaten berichteten 70-75% aller Patienten über eine 50-100% Schmerzverbesserung. Nach 3,5 Jahren traf dies immerhin noch für ca. 35-40% der Patienten zu (nicht publizierte Daten). Die Parameter des WOMAC-Scores verbesserten sich in allen Kategorien (Abb.3).

Eine placebo-kontrollierte, prospektive Kontrollstudie befindet sich derzeit in Durchführung. Um die positiven Ergebnisse der klinischen Anwendungsbeobachtung zu überprüfen, soll die Methode mit einem konkurrierenden intraartikulären Verfahren bei der Behandlung der Gonarthrose Stadium I-III verglichen werden.

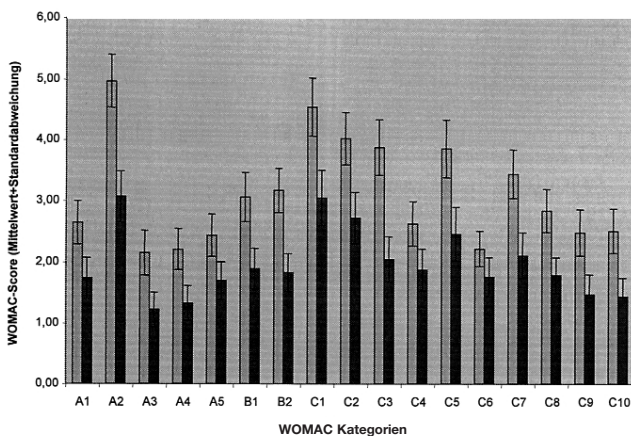


Abb. 3: WOMAC-Score vor (helle Balken) und 3 Monate nach (dunkle Balken) Therapie mit autologem IL-1Ra angereichertem Serum: Alle Kategorien des WOMAC-Scores (Schmerz (A), Beweglichkeit (B), Funktion (C)) zeigen eine signifikante Verbesserung nach der Behandlung.

Nebenwirkungen

Bei insgesamt mehr als 6000 intraartikulären Injektionen traten keine ernsthaften Nebenwirkungen auf. Die Gesamtrate der unter der Therapie mit angereichertem, autologem Serum beobachteten unerwünschten Wirkungen lag unter 0,38 %. Insgesamt 3,5 % der Patienten klagten über Schwellung und Schmerz des behandelten Gelenkes, 0,5 % der Patienten über ein Hitzegefühl. Über andere Nebenwirkungen, darunter auch unspezifische Nebenwirkungen wie Unwohlsein nach der Injektion, Wadenschmerzen und lokales Druckgefühl, wurde in weniger als 0,5 % der Fälle berichtet. Intraartikuläre Infektionen oder allergische Reaktionen wur-

den nicht beobachtet. Die Therapie kann daher, insbesondere im Vergleich zu anderen intraartikulär verabreichten Medikamenten, als sehr nebenwirkungsarm und sicher bezeichnet werden.

Fazit

Die intraartikuläre Applikation von autologem, labortechnisch konditioniertem Serum könnte in der Zukunft eine Alternative zu herkömmlichen, konservativen Therapieverfahren zur Behandlung der Arthrose darstellen. Derzeit stellen die Kosten der Therapie keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen dar. Weitere klinische Studien sind erforderlich, um den Effekt im Vergleich zu konkurrierenden Verfahren zu bewerten.

Literatur

1. Arend WP, Leung DY: IgG induction of IL-1 receptor antagonist production by human monocytes. *Immunol Rev* 139 (1994) 71-78.
2. Caron JP, Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Tardif G, Mineau F, Geng C et al: Chondroprotective effect of intraarticular injections of interleukin-1 receptor antagonist in experimental osteoarthritis. Suppression of collagenase-1 expression. *Arthritis Rheum* 39 (1996) 1535-1544.
3. Evans CH, Ghivizzani SC, Herndon JH, Wasko MC, Reinecke J, Wehling P et al: Clinical trials in the gene therapy of arthritis. *Clin Orthop* 379 (2000) Suppl, S300-307.
4. Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH, Mclivraith: Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene therapy* 9 (2002) 12-20
5. Goldring MB: Osteoarthritis and cartilage: the role of cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2 (2000) 459-465.
6. Goldring MB: Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther* 1 (2001) 817-829.
7. Heilmann HH, Lindenhayn K, Walther HU: Synovial volume of healthy and arthrotic human knee joints. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 134 (1996) 144-148.
8. Moss SG, Schweitzer ME, Jacobson JA, Brossmann J, Lombardi JV, Dellose SM et al: Hip joint fluid: detection and distribution at MR imaging and US with cadaveric correlation. *Radiology* 208 (1998) 43-48.
9. Neidel J, Schulze M, Sova L, Lindschau J: Practical significance of cytokine determination in joint fluid in patients with arthroses or rheumatoid arthritis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 134 (1996) 381-385.
10. Pelletier JP, Caron JP, Evans C, Robbins PD, Georgescu HI, Jovanovic D et al: In vivo suppression of early experimental osteoarthritis by interleukin-1 receptor antagonist using gene therapy. *Arthritis Rheum* 40 (1997) 1012-1019.
11. Wehling P, Granrath M, Godde G, Baltzer AWA: Efficacy and safety of intraarticular conditioned autologous serum in knee osteoarthritis: A pilot clinical study. Eingereicht zur Publikation *Arthritis Research and Treatment*

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. Axel Baltzer
Steinstrasse 2, 40212 Düsseldorf
Fax.: 0211-322167

E-mail: abaltzer@orthopaedie-duesseldorf.com