



ORTHOGEN AG, Graf-Adolf-Str. 43 D-40210 Düsseldorf

von/from:

Med. Wiss.

Tel./phone:

+49 (211) 3870074

Fax:

+49 (211) 3870010

E-Mail:

carsten.moser@orthogen.com

Datum/date:

Düsseldorf im November 2007

Orthokin[®]-Therapie Wissenschaftliche Anerkennung

Orthokin-Therapiesystem: Weltweite klinische Studien belegen Wirksamkeit und Sicherheit

Seit mehr als fünf Jahren wird die Orthokin-Therapie erfolgreich zur Behandlung von Arthrose und Wirbelsäulenerkrankungen angewendet. Anlass für das Entwickler-Team über den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Anerkennung zu berichten.

Die Orthokin-Therapie

Bei der Orthokin-Therapie handelt es sich um ein Verfahren, bei dem aus Patientenblut mit Hilfe spezieller Blutabnahmeröhrchen (EOT-Spritzen) ein Serum mit erhöhten Konzentrationen anti-inflammatorischer Zytokine hergestellt wird. Dieses „Autologe Conditionierte Serum“ (ACS) wird anschließend in einer Serie von Injektionen lokal in die betroffene Region (Gelenk oder Wirbelsäule) reinjiziert. Grundgedanke der Entwicklung ist die Tatsache, dass das Protein Interleukin-1 (IL-1) einen erheblichen Faktor bei Gelenkerkrankungen und dem Abbau von Knorpelsubstanz darstellt. Zur Therapie von degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen eignet sich deshalb der natürliche Gegenspieler, der Interleukin-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra)[1]. Dieser wirkt entzündungshemmend, schmerzlindernd und Knorpel schützend[2].

Insbesondere bei Arthrose des Kniegelenks und ischialgieformen Rückenschmerzen können mit der Orthokin-Therapie gute Erfolge erzielt werden. Bei drei Viertel der Patienten lassen Schmerzen und Entzündung kurze Zeit nach der Behandlung nach.

Wie das Serum mit Hilfe des Orthokin-Therapiesystems aufbereitet wird, ist u.a. ausführlich und detailliert in der Zeitschrift Inflammation Research und in der Zeitschrift Biodrugs[3] beschrieben. Der Anstieg anti-inflammatorischer Zytokinantagonisten ist reproduzierbar und signifikant. Die Herstellung der für die Serumgewinnung erforderlichen Spezialspritzen erfolgt in Düsseldorf in einem pharmazeutischen Speziallabor in GMP-konformen Reinräumen (Good Manufacturing Practice) gemäß den gesetzlichen Vorschriften.

Qualifizierte Orthopäden können das Serum (ACS) in einem eigenen BioLab in der eigenen Praxis und zeitnah selbst herstellen und damit eine kostengünstige (verglichen mit rekombinanten Zytokinen) Ergänzung oder Alternative zu den bestehenden Behandlungskonzepten anbieten. Wie bei all diesen Stoffen und Verfahren definiert das Arzneimittelgesetz (AMG) die Orthokin-Herstellung durch den Arzt als Individualherstellung, da es kein Fertigarzneimittel ist. Die Behandlung ist von der ärztlichen Haftpflichtversicherung abgedeckt.



Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Orthokin-Therapie wurde in verschiedenen kontrollierten klinischen Studien nach internationalen Standards untersucht und nachgewiesen.

Die Orthokin- Herstellung wird international als eine viel versprechende innovative intraartikuläre Behandlungsmöglichkeit angesehen und in Fachmagazinen[4-7] und Lehrbüchern[8, 9] von Experten ausführlich dargestellt. Die Wirbelsäulenstudie wurde in der Augustausgabe (Jahrgang 32, Heft 17) der Zeitschrift „**Spine**“ publiziert. In der Zeitschrift „**Biodrugs**“ (Impact Factor 2,8, gelistet in Medline) ist darüber hinaus eine ausführliche Übersichtsarbeit über die Orthokin®- Therapie abgedruckt[3].

- Orthokin in der Behandlung von Gelenkerkrankungen -

Studie zum Einsatz der Orthokin-Therapie bei Gonarthrose (Biodrugs 2007):

Von Oktober 2003 bis Mai 2005 wurde eine randomisierte, prospektive, placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie in Zusammenarbeit mit der Orthopädischen Klinik der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. R. Krauspe) bei Gonarthrose durchgeführt. Bei rund 400 Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Orthokin-Therapie im Vergleich zu Hyaluronsäure und Placebo über insgesamt 6 Monate untersucht (dreiarmliges Parallelgruppendesign). Die Orthokin-Therapiegruppe war dabei sowohl der Hyaluronsäure- als auch der Placebogruppe in allen gemessenen Parametern signifikant überlegen. In Bezug auf die Zielkriterien Schmerz, Gelenksteifigkeit, Gelenkfunktion, Lebensqualität und Zufriedenheit mit dem Therapieerfolg waren die Werte nahezu doppelt so gut wie in den Vergleichsgruppen. Die Nebenwirkungen von Orthokin waren statistisch vergleichbar mit Placebo und niedriger als von Hyaluronsäure.

Zweijahresergebnisse

Inzwischen sprechen auch die Zweijahres-Ergebnisse für die Behandlung mit körpereigenen Proteinen. Da Arthrose ein chronisches Leiden ist, sind für die Patienten besonders die langfristigen Behandlungserfolge interessant. 310 Patienten haben sich weiter an einer Zweijahres-Auswertung der Arthrostudie beteiligt, wobei 188 auch nach zwei Jahren noch von der ersten Therapie profitierten und 122 in der Zwischenzeit andere Therapien (Operation, Spritzen, Medikamente, Akupunktur) in Anspruch genommen hatten. Innerhalb der Orthokin-Gruppe mussten die wenigsten Patienten nachbehandelt werden.

Nachdem alle 310 Patienten in die Auswertung einbezogen wurden, ergab sich folgendes Bild: Nach zwei Jahren lag der VAS-Wert der Orthokin-Gruppe bei 30 (leichte Schmerzen). In der Hyaluronsäure-Gruppe lag die Schmerzintensität bei 39, in der Kochsalz-Gruppe bei 37. Ein noch deutlicherer Unterschied zeigte sich im WOMAC-Test. Nach einem Ausgangswert von circa 124 erreichte die Orthokin-Gruppe WOMAC=58 mit einer deutlichen Verbesserung der Gelenkfunktion und Beweglichkeit, während die Vergleichsgruppen mit WOMAC = 88 bzw. 84 deutlich darüber lagen. „Die Zweijahres-Ergebnisse zeigen, dass der Behandlungserfolg mit Orthokin signifikant besser als mit den Vergleichsmedikamenten ist“, sagte Professor Peter Wehling vom Zentrum für Molekulare Orthopädie.

Diese qualitativ hochwertige Arthrostudie an der orthopädischen Heinrich.-Heine-Universitätsklinik (sog. EBM – Qualitätslevel 1 [höchste Stufe]) konnte somit die Wirksamkeit in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen aufgrund von wissenschaftlich einwandfrei geführten Statistiken mit nach objektiven Kriterien nachprüfbarem Ergebnis – so verlangen es die PKVen – belegt werden.



Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität geprüft und genehmigt. Die Kontrolle (Monitoring) und statistische Auswertung der Studie erfolgte durch unabhängige externe Organisationen.

Sämtliche Details des Studiendesigns und ausführliche Ergebnisse dieser kontrollierten klinischen Studie sind publiziert und zwar in Form von Fachbeiträgen auf nahezu allen wichtigen Fachkongressen der Gesellschaften für Orthopädie, orthopädische Chirurgie und auch der Rheumatologie. Die Veröffentlichungsliste liest sich wie das Who-is-Who der wichtigsten nationalen und internationalen Fachkongresse:

Vorträge (peer-review-Verfahren):

APLAR - Asian and Pacific League Against Rheumatism in Kuala Lumpur (2006)
ETRS - European Tissue Repair Society in Pisa (2006)
DGOOC/ DGU - Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie in Berlin (2006)
OARSI – Osteoarthritis Research in Prag (2006)
AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons in San Diego (2007)
VSO – Vereinigung Süddeutscher Orthopäden in Baden-Baden (2007)
EFORT – Europ. Fed. of National Ass. of Orthopaedics and Traumatology in Florenz (2007)
ÖGO - Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und orthop. Chirurgie in Wien (2007)
ICRS – International Cartilage Repair Society in Warschau (2007)
BRS – Bone Research Society in Aberdeen (2007)
BOA – British Orthopedic Society in Manchester (2007)

Poster (peer-review Verfahren):

NOV - Vereinigung Norddeutscher Orthopäden in Hamburg 2005;
EULAR – European League Against Rheumatism in Amsterdam (2006);
CRS – Controlled Release Society in Wien (2006)
IBMS – Intern. Bone and Mineral Society in Montreal (2007)
ECCEO –European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis in Porto (2007)
Es handelt sich dabei eben nicht nur um „Pressekonferenzen“ sondern um begutachtete Fachbeiträge, die aus einer großen Zahl von Einsendungen gerade wegen der hohen Qualität der Studie zur Präsentation ausgesucht wurden. Die entsprechende Literatur kann gerne zur Verfügung gestellt werden.

Darüber hinaus ist die Wirksamkeit und Sicherheit in weiteren Arthrose -Studien untersucht und nachgewiesen worden:

Anwendungsbeobachtung Baltzer et al. (ca. 1000 Patienten; Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 2003) [10]

Im Rahmen von prospektiven, unverblindeten Anwendungsbeobachtungen sind seit der Einführung von ACS (Autologes Conditioniertes Serum – hergestellt mit dem Orthokin-Therapiesystem) 1999 rund 1000 behandelte Kniegelenke, d. h. über 6000 Injektionen analysiert worden. Als Mess-instrumente wurden dabei ebenfalls die VAS, die Patientenzufriedenheit und der WOMAC- Score verwendet. Nach drei Monaten berichteten 70-75% der Patienten über eine 50- 100%ige Schmerzbesserung im WOMAC und VAS Score. Nach dreieinhalb Jahren traf dies für bis zu 40% der Patienten zu (nicht publizierte Daten).

Bewertung von Autolog Conditioniertem Serum (ACS) im experimentellen Arthrosemodell bei Pferden (Colorado State University; AJVR 2007) [11, 12]

Autologes conditioniertes Serum (ACS– hergestellt mit dem Orthokin- Therapiesystem) führt zu einer signifikanten Verbesserung der Lahmheit sowie histologischer Parameter der Synovialmembran in Pferden mit experimentell induzierter OA. Während der gesamten



Studie wurden keine signifikanten Nebenwirkungen beobachtet. Dies ist eine kontrollierte Studie, die einen positiven Nachweis der Wirksamkeit erbringt, sowie Krankheits-modifizierende Eigenschaften des ACS belegt.

- Orthokin in der Behandlung von Nervenwurzelreizungen-

Studie zu Orthokin bei unilateraler Radikulopathie (Spine 2007) [7]

An der Ruhruniversität Bochum (Ärztlicher Direktor Prof. Dr. J. Krämer) wurde im Jahr 2004 das mit dem Orthokin-Therapiesystem hergestellte körpereigene Serum in einer randomisierten, prospektiven, doppelblinden Studie bei Lumboischialgie im Vergleich zu Kortison getestet. Eine Gruppe wurde mit 10 mg Kortison, die zweite mit 5 mg Kortison und die dritte mit Orthokin behandelt. Drei und sechs Monate nach Injektion zeigte sich sowohl in der Orthokin- Gruppe als auch in den Kortisongruppen ein deutlich positiver Effekt verglichen mit den Vorbehandlungswerten. Patienten, die drei Injektionen im Rahmen der Orthokin-Therapie erhalten hatten, gaben eine weitere Schmerzreduktion nach 6 Monaten an, während die anderen beiden Kortisongruppen bereits wieder über leicht ansteigende Schmerzen klagten. Die Wirbelsäulenstudie wurde in der Augustausgabe (Jahrgang 32, Heft 17) der Zeitschrift „**Spine**“ publiziert. In der am 21. September 2007 erscheinende Ausgabe der Zeitschrift „Biodrugs“ wird darüber hinaus eine ausführliche Übersichtsarbeit über die Orthokin®- Therapie abgedruckt. Bei beiden Magazinen handelt es sich um hochrangige internationale Fachzeitschriften.

Zwar stehen darüber hinaus noch weitere Publikationen aus – was ein üblicher Vorgang in der Medizin ist – doch erlauben die bereits vorliegenden Veröffentlichungen, z.B. wissenschaftliche Abstracts, eine positive klinische Beurteilung der Orthokin-Therapie.

Fazit

Klinische Studien der haben gezeigt, dass die Orthokin-Therapie wirksam und sicher ist. In verschiedenen Studien an Tiermodellen, sowie bei Muskelverletzungen sind darüber hinaus Krankheitsmodifizierende, sowie regenerative und reparative Eigenschaften des Autologen Conditionierten Serums nachgewiesen worden[11-14]. Das Risiko von Nebenwirkungen ist bei der Injektion des mit dem Orthokin-Verfahren hergestellten Serums sehr gering.

Somit liegen seit einiger Zeit gesicherte Erkenntnisse zum möglichen Nutzen und Risiken der Orthokin Therapie vor.

Kontakt: Carsten Moser

Arzt – Medical Manager
Graf Adolf Str.43
40210 Düsseldorf
Tel. +49 0211 38700-74
Fax +49 0211 38700-10
E-Mail:carsten.moser@orthogen.com

Linkliste:

www.orthokin.de
www.neue-orthopaedie.de
www.orthogen.com

Literaturliste

1. Wehling, P., et al., *Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors. Evidence for a role of interleukin-1*. Spine, 1996. **21**(8): p. 931-5.
2. Goldring, S.R. and M.B. Goldring, *The role of cytokines in cartilage matrix degeneration in osteoarthritis*. Clin Orthop Relat Res, 2004(427 Suppl): p. S27-36.
3. Wehling, P., et al., *Autologous Conditioned Serum in the treatment of Orthopaedic diseases - The Orthokine Therapy*. Biodrugs, 2007. **21**(5): p. 1-999.
4. Evans, C., *Novel Biological Approaches to the Intra-Articular Treatment of Osteoarthritis*. Biodrugs, 2005. **19** (6): p. 355-62.
5. Evans, C., *Potential biologic therapies for the intervertebral disc*. J Bone Joint Surg Am, 2006. **88 Suppl 2**: p. 95-8.
6. Moser, C., *Die Rolle der Zytokine bei Knorpeldefekten und in der Knorpeltherapie*. Arthroskopie, 2005. **18**: p. 181-85.
7. Becker, C., et al., *Efficacy of epidural perineural injections with autologous conditioned serum for lumbar radicular compression: an investigator-initiated, prospective, double-blind, reference-controlled study*. Spine, 2007. **32**(17): p. 1803-8.
8. Theodoridis, T. and J. Krämer, *Interleukin-1 Rezeptorantagonist-Protein in "Injektionstherapie an der Wirbelsäule"* Georg Thieme Verlag, 2006: p. 37-40.
9. Moser, C., A. Ilg, and P. Wehling, *Zytokinantagonisten in der Behandlung der Gonarthrose*. in J. Jerosch (Herausgeber): Fortbildung Orthopädie - Traumatologie 2006. **Band 12: Knie**: p. 15-24.
10. Baltzer, A.W.A., et al., *Intraartikuläre Therapie der Gonarthrose mit autologem Interleukin-1 Rezeptor Antagonisten (IL-1Ra)*. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin, 2003. **Jahrgang 54, Nr. 6**.
11. Frisbie, D.D., et al., *Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis*. Am J Vet Res, 2007. **68**(3): p. 290-6.
12. Frisbie, D.D., C.E. Kawcak, and C.W. McIlwraith, *Evaluation of Autologous Conditioned Serum Using an Experimental Model of Equine Osteoarthritis* AAEP Proceedings, 2005. **51**: p. 374-75.
13. Wright-Carpenter, T., et al., *Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: animal experiments using a muscle contusion model*. Int J Sports Med, 2004. **25**(8): p. 582-7.
14. Wright-Carpenter, T., et al., *Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: a pilot study on sportsmen with muscle strains*. Int J Sports Med, 2004. **25**(8): p. 588-93.