



Knorpelregenerative Therapien haben sich in den letzten Jahren als ein wichtiger Bereich der gelenkerhaltenden Chirurgie etabliert.

Knorpelregenerative Therapie am Kniegelenk

Indikationsstellung und Patientenselektion

Die knorpelregenerativen Therapien haben sich in den vergangenen Jahren als ein wichtiger Bereich der gelenkerhaltenden Chirurgie etabliert. Kaum ein Behandlungsfeld in der O und U bietet eine solche Bandbreite an operativen Verfahrensmöglichkeiten. Vor diesem Hintergrund kommt der Therapiewahl ein besonders hoher Stellenwert zu.

Allen voran am Knie-, aber auch am Sprung- und Hüftgelenk haben sich über die letzten drei Jahrzehnte unterschiedliche Verfahren der knorpelregenerativen Therapie etabliert, die wir nachfolgend näher be-

leuchten möchten. Neben den Vor- und Nachteilen der einzelnen Verfahren, die lange im Vordergrund der wissenschaftlichen Auseinandersetzung standen, gab es in jüngster Vergangenheit allerdings auch einen erheblichen Erkenntniszuwachs hinsichtlich der Bedeutung von

korrekter Indikationsstellung beziehungsweise Patientenselektion sowie ergänzenden Verfahren (z. B. Achskorrektur, patellofemorales Realignment), parallel zur eigentlichen knorpelregenerativen Therapie. Dieser „kausale“ Therapieersatz im Sinne einer Mitbehandlung der

zugrunde liegenden Pathologie stellt einen wichtigen und essenziellen Aspekt insbesondere für die Therapie degenerativer Knorpelschäden dar, die einen Großteil der in Deutschland behandelten Knorpeldefekte ausmachen.

Abhängig von der Defektlokalisation existieren eine Vielzahl an Parametern, die den potenziellen klinischen Erfolg in der operativen Behandlung eines Knorpelschadens beeinflussen. Umso wichtiger ist es, sich auch in der Diagnostik an einem entsprechenden Algorithmus zu orientieren und diesen systematisch abzuarbeiten. Wir orientieren uns inhaltlich an der Empfehlung zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk der Arbeitsgemeinschaft (AG) Klinische Geweberegeneration der DGOU und an der Handlungsempfehlung „Knorpeltherapie“ im Kniejournal der Deutschen Kniegesellschaft, Sektion der DGOU.

Patientenselektion

Das Vorliegen einer fortgeschrittenen Degeneration des betroffenen Gelenks stellt unverändert die wichtigste Limitation für eine knorpelregenerative Therapie dar. Erster Schritt des Entscheidungsprozesses im Rahmen der Erwägung einer knorpelregenerativen Therapie muss somit die Prüfung der grundsätzlichen Eignung eines Patienten sein. Ein multikompartimentelles Auftreten von Knorpelschäden, relevante Arthrosezeichen in der Bildgebung sind hier kritisch zu betrachten. Weitere negative Prognosefaktoren stellen eine lange Symptombdauer sowie fehlgeschlagene Voroperationen dar, während kalendrisches Alter entgegen der ersten Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration aus dem Jahr 2004 nicht mehr als absolute Kontraindikation anzusehen ist und als Indikationskriterium gestrichen wurde.

Auch wenn die Definition harter Kriterien für einen Ausschluss zur knorpelregenerativen Therapie noch nicht abgeschlossen ist und in der Zukunft womöglich auch biochemische oder MRT-basierte Parameter eine wichtige Rolle spielen könnten, sollte diese Überlegung der grundsätzlichen Eignung des Patienten immer jedem Entscheidungsprozess vorangestellt werden (siehe Behandlungspfad nach Seite 14).

Indikation, Diagnostik und ergänzende Verfahren

Wie eingangs erwähnt, hat der Stellenwert richtiger Indikationsstellung beziehungsweise Patientenselektion auch im Hinblick auf ergänzende operative Verfahren deutlich zugelegt. Ein essenzieller Teil der Diagnostik konzentriert sich dementsprechend auf die Abklärung von Begleitpathologien, die das Vorliegen eines Knorpelschadens kausal erklären können. Dieses Konzept ist naheliegend, wenn wir einen Patienten mit einer akut aufgetretenen Kombinationsverletzung (z. B. vordere Kreuzbandruptur oder Patellaluxation mit traumatischem Knorpelschaden) behandeln. Dann steht die „Begleitverletzung“ automatisch und intuitiv im Vordergrund. In den meisten Fällen haben wir es jedoch mit degenerativen Knorpelschäden zu tun, die anamnestisch oft nicht traumatisch bedingt sind und die sich klinisch zumeist weniger eindrucksvoll präsentieren. Auch in diesen Fällen kann häufig eine weitere Pathologie identifiziert werden, etwa eine Fehlstellung der Beinachse, eine chronische ligamentäre Insuffizienz oder eine Meniskusverletzung. Um dem Rechnung zu tragen, inkludiert der vorliegende Behandlungsalgorithmus eine umfassende Diagnostik und das Festlegen ergänzender Verfahren, noch bevor die Auswahl der eigentlichen Knorpeltherapie erfolgt. Es werden Empfehlungen zur Basisdiagnostik gegeben (siehe Behandlungspfad ab Seite 14).

Mikrofrakturierung und Microdrilling

Im klassischen Sinne ist die Knochenmarkstimulation nach wie vor fester Bestandteil in der Behandlung kleiner Knorpelschäden bis zu 2 cm². Weil sie kostengünstig und technisch ein einfach umzusetzendes arthroskopisches Verfahren ist, wird sie seit der Einführung von John Richard Steadman Anfang der 1990er-Jahre weltweit angewandt. Durch die Perforation der subchondralen Lamina durch eine Mikrofrakturierung-Ahle (Abb. 1) mit konsekutiver Einblutung in den Defekt bildet sich ein Clot, der mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark enthält und darüber die Ausbildung von fibrokartilaginärem „Ersatzgewebe“ ermöglicht. Damit ist bereits eine wesentliche Limitation dieser Technik angeführt. Zahlreiche Studien haben die biomechanische Unterlegenheit dieses Ersatzgewebes gegenüber hyalinem Gelenkknorpel dargelegt, die sich klinisch durch ein schlechteres mittel- und langfristiges Ergebnis beispielsweise gegenüber der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) zeigt.

Ein weiterer Nachteil der klassischen Mikrofrakturierung ist die Ausbildung intraläsionaler Osteophyten, die sich einerseits klinisch negativ bemerkbar machen kann, aber vor allem auch einen abträglichen Prädiktor hinsichtlich des Erfolgs von sekundär durchgeführten zellbasierten knorpelregenerativen Verfahren darstellt. Um diese Problematik zu umgehen, wurde versucht, die Schä-

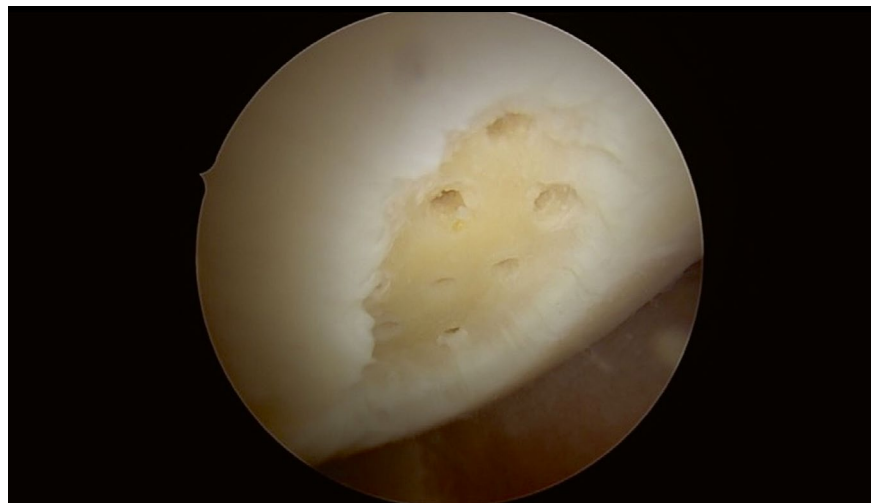


Abb. 1: Mikrofrakturierung eines Knorpeldefekts an der medialen Femurkondyle

© P. Niemeyer

digung der subchondralen Lamina durch eine Verkleinerung des Durchmessers der Perforationsinstrumentarien zu verringern. Es konnte demonstriert werden, dass Microdrilling, also die Perforation mittels dünner Bohrer (ca. 1 mm) gegenüber der herkömmlichen Mikrofrakturierung sowohl histologische als auch klinische Vorteile hat. Wenngleich diese Technik in Abhängigkeit der Defektlokalisation arthroskopisch deutlich schwieriger umzusetzen sein kann, sollte Microdrilling der klassischen Mikrofrakturierung vorgezogen werden.

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Das Prinzip der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation (**Abb. 2**) baut auf jenem der Mikrofrakturierung beziehungsweise des Microdrillings auf. Nach dem Débridement und der subchondralen Perforation wird hierbei eine zellfreie Matrix in den Knorpeldefekt eingepasst, die das Einnisten von mesenchymalen Stammzellen und die anschließende chondrogene Differenzierung begünstigen soll. Nach aktueller Studienlage beziehungsweise DGOU-Empfehlung kann dieses Verfahren für Defekte von 1–4,5 cm² angewandt werden und bietet sich somit für kleine bis mittlere Defekte an, die das Indikationspektrum der isolierten Knochenmarkstimulation übersteigen. Nicht zuletzt aufgrund vergleichsweise geringer regu-

latorischer Hürden hinsichtlich der Markteinführung dieser zellfreien Matrices stehen hier eine Vielzahl an unterschiedlichen Produkten mit sehr unterschiedlicher Evidenzlage zur Verfügung. Zu den Produkten mit günstiger Evidenzlage gehören die kollagenbasierten Chondro-Gide® (Geistlich, Wolhusen, Schweiz) sowie die hyaluronsäurebasierte Matrix Hyalofast® (**Abb. 2**) der Firma Plasmaconcept (Köln). Für beide Verfahren liegen vergleichende Studien vor, die einen klinischen Vorteil gegenüber der klassischen Mikrofrakturierung herausstellen. Für das Produkt Chondro-Gide® existiert sogar eine prospektiv randomisierte Studie mit einem Follow-up von fünf Jahren.

Osteochondrale Transplantation

Die osteochondrale Transplantation (OCT) zur Behandlung eines rein chondralen Defekts im Sinne der klassischen „Mosaikplastik“, bei der mehrere osteochondrale Zylinder aus einer wenig belasteten Zone (z. B. mediale Trochlea) in einen Defekt transplantiert werden, rückte in den vergangenen Jahren aufgrund der besseren Verfügbarkeit alternativer Verfahren ohne den Nachteil einer immanenten Entnahmemorbidität zunehmend in den Hintergrund. Eine weitere Ursache für die rückläufige Zahl der Anwendungen stellen nachgewiesene Probleme bei der Integration (Bonding) mehrerer Zylinder dar. Deshalb beschränkt sich hier die Empfehlung zur

Anwendung auf Defekte von maximal 1 cm², die mit einem einzelnen Zylinder gedeckt werden können. Nach wie vor ist die OCT jedoch ein wichtiges Verfahren gerade bei osteochondralen Defekten.

In der eigenen Herangehensweise stellt die OCT ein optimales Tool dar, falls ein osteochondraler Defekt mit einem einzelnen Zylinder (z. B. aus der kontralateralen posterioren Femurkondyle des ipsilateralen Kniegelenks) behandelt werden kann. In diesen ausgewählten Fällen bietet die OCT große Vorteile wie die einzeitige Durchführbarkeit und die potenzielle schnellere Rehabilitation wegen der knöchernen Einheilung und des primären Einsetzens von hyalinem Gelenkknorpel.

Autologe Chondrozytentransplantation

Die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) (**Abb. 3**) hat sich als Standardtherapie der knorpelregenerativen Therapie im Bereich mittlerer bis größerer Knorpeldefekte ab 2 cm² etabliert. Das Verfahren wurde seit seiner Einführung durch Mats Brittberg und Lars Petersen stetig weiterentwickelt und kommt heute überwiegend als matrixassoziierte ACT (M-ACT) zur Anwendung, das heißt, die Chondrozyten werden bereits im Labor in einer Matrix angezüchtet, die dann direkt implantiert werden kann, ohne die Notwendigkeit einer zusätzlichen Abdeckung mittels Periostlappen oder azellulärer Mem-

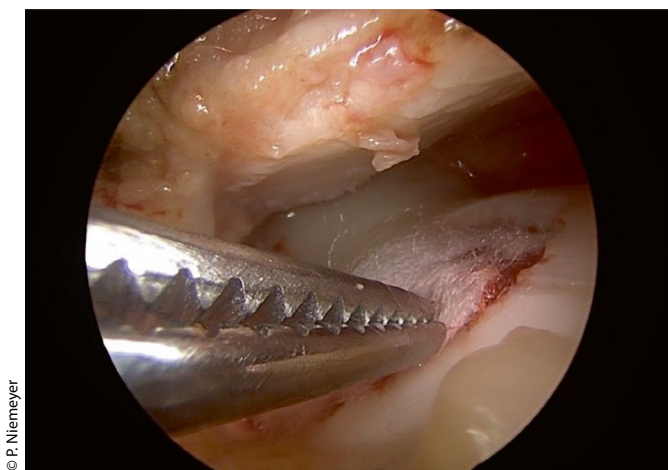


Abb. 2: Hyalofast® in trochleären Defekt eingebracht

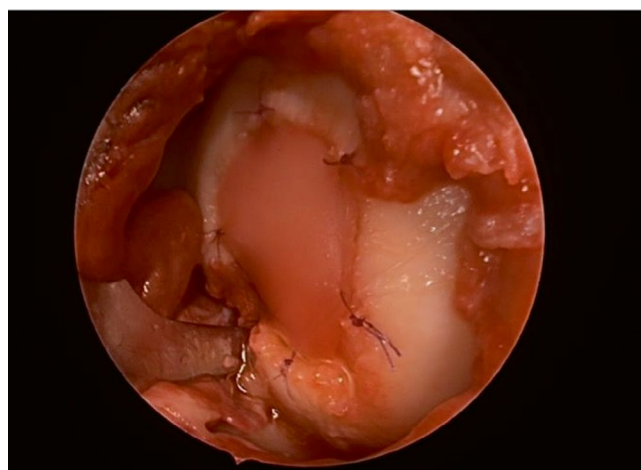


Abb. 3: Novocart® 3D in Defekt an der medialen Femurkondyle eingenäht

bran, wie dies bei der ersten und zweiten Generation der Fall war. Technisch bedarf es bei der ACT weiterhin eines zweizeitigen Vorgehens mit arthroskopischer Knorpelbiopsie, Anzüchtung der Chondrozyten im Labor und anschließender Implantation in der zweiten Operation, was als Nachteil gegenüber den anderen Verfahren genannt werden muss.

Zu keinem anderen knorpelregenerativen Verfahren wurden mehr randomisierte Studien durchgeführt, was unter anderem dem hohen regulatorischen Aufwand zu verdanken ist. Die ACT wird in der Europäischen Union als Arzneimittel eingestuft und unterliegt als solches den Zulassungskriterien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Das hat neben allen Widrigkeiten in der Zulassung den großen Vorzug, dass der klinische Nutzen und die langfristige Überlegenheit gegenüber den vorgenannten Verfahren mehrfach demonstriert wurden. Darüber hinaus wird die Zellqualität labortechnisch in jedem individuellen Fall sichergestellt, sodass mit der ACT ein hochstandardisiertes Produkt zur Verfügung steht. Ein positiver Einfluss von guter Zellqualität auf das klinische Behandlungsergebnis konnte von mehreren Arbeitsgruppen belegt werden.

Zur Zeit stehen in Deutschland drei Produkte zur Verfügung, die aktuell unter nationaler Genehmigung (§4b) durch das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland vertrieben werden:

- Spherox™ der Firma CO.DON (Tel-tow), das als erstes Produkt erfolgreich als Arzneimittel die Zulassung durch die EMA erhalten hat, sowie
- Novocart® 3D™, Novocart Inject™ der Firma TETEC (Reutlingen).

Leistungserbringung

voraussichtlich noch in diesem Jahr

In diesem Jahr wurden auf Basis der guten Evidenzlage durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Methodenbewertung positiv abgeschlossen, die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit des Verfahrens somit bestätigt und damit auch vor dem Hintergrund des Erlaubnisvorbehalts die Grundvoraussetzungen für eine ambulante Leistungserbringung geschaffen, die voraussichtlich im Jahr 2023 möglich sein wird.



Abb. 4: AutoCart™-Verfahren an der Trochlea

Mincd Cartilage

Als „Mincd Cartilage“-Verfahren (**Abb. 4**) werden jene operativen Methoden bezeichnet, bei denen der im Rahmen des Débridements anfallende Gelenkknorpel zerkleinert und anschließend zur Auffüllung des Defekts herangezogen wird. Ursprünglich kamen insbesondere Techniken zum Einsatz, die den Defekt anschließend mit einer azellulären Membran abdeckten. Aktuell erlebt die Mincd-Cartilage-Technik eine Renaissance im Zuge des von der Firma Arthrex (Naples, USA) auf den Markt gebrachten AutoCart-Systems, bei dem eine Membranabdeckung entfällt und der fragmentierte Knorpel mit autologem Thrombin beziehungsweise autologem Fibrin im Defekt fixiert wird. Aufgrund der einfachen technischen Umsetzung und der Möglichkeit der einzeitigen Behandlung erfreut sich dieses System zunehmender Beliebtheit. Aus wissenschaftlicher Sicht ist dieser „Trend“ allerdings nicht unproblematisch, da die aktuelle Studienlage einen Vergleich mit etablierten Verfahren wie der ACT oder der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation noch nicht zulässt.

Auch wenn der „Proof of Concept“ erfolgreich demonstriert werden konnte und die ersten Fallserien gute klinische Ergebnisse im Kurzzeit-Follow-up hervorbrachten, bleiben essenzielle Fragen vorerst ungeklärt. Beispielsweise ist die Gewebequalität des implantierten Knorpels im Vergleich zur ACT nicht überprüfbar beziehungsweise nicht standar-

disiert, was zu sehr heterogenen Ergebnissen in Abhängigkeit von der individuellen Gewebequalität führen könnte. Offen ist außerdem, bis zu welcher Defektgröße das Mincd-Cartilage-Verfahren anwendbar ist.

Weitere Studienergebnisse bleiben somit abzuwarten, um eine wissenschaftlich fundierte Empfehlung hinsichtlich der klinischen Anwendung abgeben zu können. Vor diesem Hintergrund wurde das Verfahren in der aktuellen Empfehlung der AG Geweberegeneration der DGOU als „Potenzialmethode“ aufgeführt, bei der eine abschließende Beurteilung der Wertigkeit noch nicht vollständig möglich erscheint.

Literatur bei den Verfassern

Für die Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)
Komitee Knie-Knorpel-Meniskus

Korrespondierender Autor:

Prof. Dr. Philipp Niemeyer
OCM | Orthopädische Chirurgie München,
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg,
AGA-Präsident
philipp.niemeyer@ocm-muenchen.de

Dr. med. univ. Alexander Bumberger
OCM | Orthopädische Chirurgie München,
Medizinische Universität Wien
Alexander.Bumberger@ocm-muenchen.de

Prof. Dr. Peter Angele
Sporthopaedicum Regensburg,
Abteilung für Unfallchirurgie,
Universitätsklinikum Regensburg

Dr. Svea Faber
MUM | Muskuloskelettales Universitätszentrum München, Ludwig-Maximilians-Universität München