

Anlage zur Stellungnahme des QKG e. V. zum G-BA-Beschluss (Autologe Chondrocytenimplantation am Sprunggelenk)

Einleitung

Knorpelschäden am Sprunggelenk (OSG) sind sehr häufig Folge von Distorsionen (Umknickereignisse), weniger häufig (im Gegensatz zum Kniegelenk) primär idiopathisch verschleißbedingt. Oft sind auch gelenknahe Frakturen, mediale oder laterale Bandläsionen Folge derartiger Distorsionen. Nicht selten werden allerdings Knorpelschäden am OSG primär gar nicht erkannt und entgehen der ersten Röntgendiagnostik, da diese ohne knöcherne Beteiligung lediglich im MRT sichtbar sind. Häufiger als am Kniegelenk ist bei Verletzungen neben der Knorpelschicht oft auch die darunter liegende Knochenstruktur (meist Talus) beteiligt.

Liegt eine symptomatische osteochondrale Läsion des Talus vor, die kernspintomographisch und gelegentlich sogar röntgenologisch darstellbar ist, besteht v. a. bei jungen und körperlich aktiven Patienten die Indikation zur operativen Intervention.

Prinzipiell stehen die Methoden der Mikrofrakturierung, der Mosaikplastik und der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) zur Verfügung. Letztere wurde bislang vorzugsweise am Kniegelenk eingesetzt und stellt hier die Methode der Wahl bei großen Knorpeldefekten dar. Aufgrund der guten Ergebnisse im Kniegelenk und der technischen Verbesserungen (dreidimensionale Gewebekonstrukte mit autologen Chondrozyten) und vor allem der minimalinvasiven Anwendbarkeit wird das Verfahren – meist als second-line-treatment - zunehmend auch bei Knorpelläsionen des Talus angewendet. Im Gegensatz zur Mosaikplastik ist die Entnahmemorbidity gering und die Größe des Defekts daher nicht limitierend.

Offensichtlich können bei kleineren Defekten am Talus < 1,5cm² minimalinvasive knochenmarkstimulierende Techniken, wie die Mikrofrakturierung in ca. 80% gute bis sehr gute Ergebnisse im Verlauf von 2-10 Jahren bieten (Becher & Thermann 2005, Frisbie et. al. 1999, Schumann et. al. 2002) Die wenigen vorliegenden Studien zur ACT am Talus zeigen eine stabile Defektsanierung mit überwiegend hyalinähnlichem Knorpel und hoher subjektiver Patientenzufriedenheit und wurden häufig erst nach Versagen anderer Therapien angewendet. Dass hier dennoch in den meisten Studien gute bis sehr gute Ergebnisse gefunden werden konnten unterstreicht die Wirksamkeit der Autologen Chondrocytentransplantation. Zusammenfassend ist dieses Verfahren ab einer Defektgröße von >1,5 cm² und nach Versagen von anderen (Mikrofrakturierung etc.) Operationsverfahren aus unserer bisherigen Erfahrung zu empfehlen. Die Mitbehandlung von posttraumatischen Deformitäten (z. B. Achsenfehlstellungen), ligamentären Instabilitäten und insbesondere die gleichzeitige Rekonstruktion von knöchernen Defekten sind unabdingbare Voraussetzungen.

(Fazit/Forderung)

Die Studienlage zur ACT am Sprunggelenk ist noch nicht ausreichend. Die durchgeführten Operationen zeigen jedoch gute bis sehr gute Therapieergebnisse. Die Durchführung der ACT am Sprunggelenk sollte mit definierten Qualitätskriterien (Patienten- und Produkteignung) verbunden werden, im Ergebnis jedoch auch zukünftig allen GKV-Patienten zur Verfügung stehen.

I. Patienteneignung

Patienteneignung für eine Autologe Chondrozyten-Transplantation gemäß DGU- und DGOOC-Richtlinie

Stellungnahme der Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) und Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) zur ausdrücklichen Empfehlung des Einsatzes der ACT bei vollschichtigen Defekten. Diese Empfehlung beinhaltet klare Anforderungen an Patient und Produkt.

In Anlehnung der Empfehlungen für das Kniegelenk empfiehlt die QKG e.V. für das Obere Sprunggelenk folgende Kriterien.

- Folgende Kriterien sind zu erfüllen:
 - Tragfähiger Umgebungsknorpel
 - weitgehend intakte korrespondierende Gelenkfläche
 - Max. zwei unabhängige Defekte
 - Intakte oder rekonstruierte Bandführung, physiologisch o. korrigierte Sprunggelenksanatomie (Achsen)
 - Nahezu freie Gelenkbeweglichkeit
 - Altersempfehlung (biologisches Alter): 18 bis 50 Jahre
 - Defekte Grad III und IV (ICRS-Klassifikation)
 - Defekte > 1,5 cm² oder nach Versagen anderer Therapien (Mikrofrakturierung, Knorpel-Knochen-Transplantation...)
 - Defekt-Tiefe bis subchondrale (max. 2-3mm darunter) Knochenlamelle, ansonsten ist ein zusätzlicher Knochenaufbau mit autologer Spongiosa zu empfehlen.
 - MRT als Diagnostik ist Voraussetzung
- Anforderungen an das verwendete Produkt gemäß DGU- und DGOOC-Richtlinie
 - Zellen aus Gelenkknorpel als Suspension ohne Trägermaterial
 - Kein Nasen-, Rippen- oder Ohrknorpel
 - Keine Stamm- oder Vorläuferzellen
 - Kein artfremder Knorpel
 - Keine tierischen Rohmaterialien
 - Autologes Serum
 - Behördliche Überwachung
 - Arthroskopische Entnahme von 150-300 mg „full-thickness“-Knorpel
 - Biopsat aus dem Talus
 - Transport in steriler Nährlösung
 - Keine Narkotika in Zellkultur
 - Koordination von Entnahme und Transport
 - Eingangskontrolle
 - Hohe Vitalität (> 85%)
 - Untersuchungen müssen auf Verlangen zur Verfügung gestellt werden
 - Transport nicht länger als 24h, steril kühl

1. Beschreibung der neuen Methode Matrix-ACT (MACI , Sphäroid-ACT)

Das Verfahren der klassischen Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT) gehört zu einem der jüngsten Anwendungen in der regenerativen Medizin. Ursprünglich verwendete man hierfür einen Periostlappen (meist vom Tibiakopf) unter den die in Suspension befindlichen gezüchteten Knorpelzellen eingespritzt wurden. Hierzu musste der Periostlappen aufwändig und mit größeren Zugangsmorbiditäten wasserdicht auf den umgebenden Knorpel aufgenäht werden. Eine neue weitere Entwicklung ist die Matrixgestützte Autologe Chondrozyten-Transplantation (MACT) mit Membranen und anderen Matrices meist tierischer Herkunft und die autologe 3-dimensionale Knorpelzelltransplantation mit streng autologer Matrix (Sphäroid-ACT). Die genannten neueren Verfahren verringern bei am Knie nachweislich gleicher oder gar besserer Effektivität die Invasivität der Operation enorm! Dies gilt vor allem auch für die Sphäroid-ACT, die teilweise arthroskopisch angewendet werden kann.

Methode der 2. Und 3. Generation autologen Knorpelzelltransplantation (Matrix- und Sphäroid-ACT)

In einer Erstoperation muss der Defekt zunächst begutachtet und Knorpelproben aus einem wenig belasteten Bereich (am OSG meist Talushals) entnommen werden. Je nach Verfahren erfolgt auch eine Blutentnahme zur Serumgewinnung oder zum Ausschluß von übertragbaren Krankheiten im Gewebe gemäß der Richtlinien für die Zellkultivierung. Die Zellkultivierung erfolgt nach Isolierung der Knorpelzellen aus den Proben in unterschiedlichen Medien. Je nach Verfahren gelangen die kultivierten Zellen dann auf oder in der Matrix, als Sphäroide oder als Suspension zur Besiedlung einer schwammartigen Matrix o.ä. in validierten Verfahren zum Operateur für die Transplantation zurück.

2. Indikationen:

Siehe hierzu **Kriterien der Patienteneignung** weiter oben.

- Vollschichtige Knorpeldefekte am OSG > 1,5cm² oder nach Versagen anderer vorangegangener Operationsmethoden

3. Welche Behandlungsalternativen gibt es?

Zur Behandlung von symptomatischen Knorpeldefekten am OSG werden u.a. folgende Verfahren eingesetzt:

- Abrasionsarthroplastik
- Mikrofrakturierung mit und ohne Membranen
- Spongiosatransplantation mit Übernähung von Membranen bei tiefen Knochendefekten
- Osteochondrale Zylindertransplantation
- Perichondrium-Periost-Transplantationen

4. Wirtschaftlichkeitsbetrachtung

Wirtschaftlichkeitsstudien zur ACT am Sprunggelenk liegen unseres Wissens nach derzeit nicht vor. Vor allem bei großen Knorpel- (Knochen-) Defekten und nach Versagen von vorangegangenen Therapien fehlen die Alternativen. Eine Dauerinvalidität oder Arthrodeese/OSG-Prothese stellt vor allem bei jungen Patienten aus medizinischen aber auch aus sozialökonomischen Gründen keine Option dar. Mit den guten Erfahrungen der ACT bei diesen Indikationsgruppen dürften ähnlich Wirtschaftlichkeitsargumente, wie die bekannten am Kniegelenk zum Tragen kommen.

Diese sind **am Kniegelenk**:

- ✓ „Durch die Anwendung der ACT konnte eine erhebliche Reduktion von Fehlzeiten am Arbeitsplatz und eine drastische Senkung der medizinischen Folgekosten erreicht werden, wodurch die anfänglich höheren Kosten der ACT wieder relativiert wurden.“ (Minas et al. 1999)
- ✓ „Es konnte gezeigt werden, dass sich unter den Modellannahmen durch 1000 ACT-Behandlungen 310 nachfolgende Endoprothesenimplantationen und etwa 3 Todesfälle im Zusammenhang mit einer Endoprothesenimplantation vermeiden lassen.“ (Wildner et al. 2000)
- ✓ „In Anbetracht der vorliegenden Daten und Erkenntnisse sowie der demografischen Entwicklung kann davon ausgegangen werden, dass die ACT vor allem auf lange Sicht von volkswirtschaftlichem Nutzen sein kann.“ (Stellungnahme der DGU und DGOOC zur ACT)
- ✓ „Bei mehrfacher Wiederholung der konventionellen Eingriffe ist die ACT kostengünstiger als die Vergleichsverfahren.“ (Wildner et al. 2000)

5. Zusammenfassung

- ✓ Bei **symptomatischen** größeren ($> 1,5\text{cm}^2$) vollschichtigen Knorpel- (Knochen-) Defekten oder nach Versagen vorangegangener Therapien (auch bei kleineren Defekten) bietet die MACT und Sphäroid-ACT nach unserer Erfahrung in der Mehrzahl der Fälle gute bis sehr gute Behandlungsergebnisse.
- ✓ Die Indikationskriterien und Begleitpathologien müssen berücksichtigt werden.
- ✓ Einige neuere Methoden sind mit extrem niedriger Operationsmorbidity verbunden und können evtl. auch arthroskopisch gestützt vorgenommen werden.
- ✓ Die Versagens- und Komplikationsrate mit den neuen ACT-Verfahren ist sehr gering
- ✓ Nach teilweise mehrfachen Voroperationen stehen häufig keine zumutbaren Behandlungsalternativen zur Verfügung.
- ✓ Die ACT am OSG sollte bei den genannten Indikationen weiterhin auch bei GKV-Patienten anwendbar sein.
- ✓ Wünschenswert wären größere Multicenterstudien zur ACT (MACT) am Sprunggelenk zur Objektivierung der bisherigen Studienergebnisse.

8. Literatur

Übersicht Artikel- und Studien zum Thema ACT am Sprunggelenk:

M. Aurich, R.A. Venbrocks, R.A. Fuhrmann (2008): Autologe Chondrozytentransplantation am oberen Sprunggelenk. Rational oder irrational? Orthopädie 37:188-195

R. Fuhrmann (2008): Knorpelschäden am oberen Sprunggelenk. Neues und Bewährtes in der Therapie. Orthopädie 37: 187

U.C. Smolenski, N. Best, B. Bocker (2008): Konservative Therapie bei Knorpelschäden am oberen Sprunggelenk. Orthopädie 37: 224-231

H. Thermann, A. Driessen, C. Becher (2008): Die autologe Knorpelzelltransplantation zur Behandlung von Knorpelläsionen am Talus. Orthopädie 37: 232-239

H. Thermann, A. Driessen, C. Becher (2008): Die Knorpelläsion am oberen Sprunggelenk – eine Übersicht und Einschätzung der Möglichkeiten. ATOS News: 34-41

M. Köhne Autologe Knorpel-Knochen-Transplantation am Talus. Klinische Follow-Up Studie mit 2-Jahres Ergebnissen. Universitätsklinikum rechts der Isar, 2007

R. Dorotka, R. Kotz, S. Tratting, S. Nehrer (2004): Mittelfristige Ergebnisse mit der autologen Knorpelzelltransplantation an Knie- und Sprunggelenk. Zeitschrift für Rheumatologie. 63: 385-392

V. Valderrabano, A. Leumann, H. Rasch, T. Egelhof, B. Hintermann, G. Pagenstert (2009): Knee-to-Ankle Mosaicplasty for the Treatment of Osteochondral Lesions of the Ankle Joint. The American Journal of Sports Medicine. 37: 105S-111S

Link: http://ajs.sagepub.com/content/37/1_suppl/105S.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=ankle&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT

Schafer (2003): Cartilage repair of the talus. Foot Ankle Clin. 8(4): 739-49.

K.-B. Lee, L.-B. Bai, T.-R. Yoon, T.-R. Yoon, S.-T. Jung, J.-K. Seon (2009): Second-Look Arthroscopic Findings and Clinical Outcomes After Microfracture for Osteochondral Lesions of the Talus. The American Journal of Sports Medicine. 37: 63S-70S

Link: http://ajs.sagepub.com/content/37/1_suppl/63S.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT

S. Giannini, M. Battaglia, R. Buda, M. Cavallo, A. Ruffilli, F. Vannini (2009): Surgical Treatment of Osteochondral Lesions of the Talus by Open-Field Autologous Chondrocyte Implantation. A 10-Year Follow-up Clinical and Magnetic Resonance Imaging T2-Mapping Evaluation. The American Journal of Sports Medicine. 37: 112S-118S

Link: http://ajs.sagepub.com/content/37/1_suppl/112S.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT

M.H. Baums, G. Heidrich, W. Schultz, H. Steckel, E. Kahl, H.-M. Klinger (2006): Autologous Chondrocyte Transplantation for Treating Cartilage Defects of the Talus. The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 88: 303-308.

Link: <http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/88/2/303?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

S. Giannini, R. Buda, F. Vannini, F. Di Caprio, B. Grigolo (2008): Arthroscopic Autologous Chondrocyte Implantation in Osteochondral Lesions of the Talus. Surgical Technique and Results. The American Journal of Sports Medicine. 36: 873-880

Link: <http://ajs.sagepub.com/content/36/5/873.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

TE Schneider and S Karaikudi (2009): Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation (MACI) grafting for osteochondral lesions of the talus. Foot Ankle Int. 30
Link: <http://www.ejbjs.org/cgi/medline/pmid;19755063?>

E. K. Nam, R. D. Ferkel, G. R. Applegate (2009): Autologous Chondrocyte Implantation of the Ankle A 2- to 5-Year Follow-Up. The American Journal of Sports Medicine. 37: 274-284
Link: <http://ajs.sagepub.com/content/37/2/274.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

J.-P. Whittaker, G. Smith, N. Makwana, S. Roberts, P. E. Harrison, P. Laing, J. B. Richardson (2005): Early results of autologous chondrocyte implantation in the talus. Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume, 87: 179-183
Link: <http://www.jbjs.org.uk/cgi/content/abstract/87-B/2/179?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

M Agung, M Ochi, N Adachi, Y Uchio, M Takao, and K Kawasaki (2004): Osteochondritis dissecans of the talus treated by the transplantation of tissue-engineered cartilage. Arthroscopy, 20
Link: <http://www.ejbjs.org/cgi/medline/pmid;15592238?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=10&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

S Giannini, R Buda, B Grigolo, and F Vannini (2001): Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. Foot Ankle Int.22
Link: <http://www.ejbjs.org/cgi/medline/pmid;11475462?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=70&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

P. F. O'Loughlin, B. E. Heyworth, J. G. Kennedy (2010): Current Concepts in the Diagnosis and Treatment of Osteochondral Lesions of the Ankle. The American Journal of Sports Medicine. 38: 392-404
Link: <http://ajs.sagepub.com/content/38/2/392.abstract?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=talus+cartilage+repair&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=80&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

Muhammad Agung, Mitsuo Ochi, Nobuo Adachi, Yuji Uchio, Masato Takao, Kenzo Kawasaki (2004): Osteochondritis dissecans of the talus treated by the transplantation of tissue-engineered cartilage. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 20: 1075-1080

B. R Mandelbaum, M. B Gerhardt, L. Peterson (2003): Autologous chondrocyte implantation of the talus. Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 19Supplement, 129-137

M. Handl, T. Trc, J. Neuwirth, J. Adler, M. Poulouva, P. Kos (2007): Osteochondritis Dissecans of the Talus – Autologous Chondrocytes Transplantation or Drilling?
Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery. 23: Supplement, 36

L. Petersen, M. Brittberg, and A. Lindahl (2003): Autologous chondrocyte transplantation of the ankle. Foot Ankle Clin. 8

Link: <http://www.ejbs.org/cgi/medline/pmid;12911242?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=autologous+chondrocyte+transplantation&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=40&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

S. Giannini, R Buda, B. Grigolo, and F. Vannini (2001): Autologous chondrocyte transplantation in osteochondral lesions of the ankle joint. Foot Ankle Int. 22

Link: <http://www.ejbs.org/cgi/medline/pmid;11475462?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=autologous+chondrocyte+transplantation&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=50&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

M. Handl, T. Trc, M Hanus, E. Stastny, M. Fricova-Poulova, J. Neuwirth, J. Adler, D Havranova, and F. Varga. (2007): Autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage lesions of ankle joint. Acta Chir Orthop Traumatol Cech, 74

Link: <http://www.ejbs.org/cgi/medline/pmid;17331452?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=autologous+chondrocyte+transplantation&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=140&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>

J. Paul, A. Sagstetter, M. Kriner, A.B. Imhoff, J. Spang, S. Hinterwimmer. (2009) Donor-Site Morbidity After Osteochondral Autologous Transplantation for Lesions of the Talus. The Journal of Bone and Joint Surgery (American). 2009: 1683-1688.

Link: <http://www.ejbs.org/cgi/content/abstract/91/7/1683?maxtoshow=&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=autologous+chondrocyte+transplantation&andorexactfulltext=and&searchid=1&FIRSTINDEX=330&sortspec=relevance&resourcetype=HWCIT>