




Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk

Recommendation of the Working Group Tissue Regeneration of the German Orthopedic and Trauma Society (DGOU) for Treatment of Focal Cartilage Defects of the Knee Joint

Autoren

Philipp Niemeyer^{1,7} , Dirk Albrecht², Matthias Aurich³ , Christoph Becher⁴, Peter Behrens⁵, Peter Bichmann⁶, Gerrit Bode⁷, Peter Brucker⁸, Christoph Ergelet⁹, Marco Ezechieli¹⁰, Svea Faber¹¹, Stefan Fickert¹², Jürgen Fritz¹³, Arnd Hoburg¹⁴, Peter Kreuz¹⁵, Jörg Lütznert¹⁶ , Henning Madry¹⁷, Stefan Marlovits¹⁸, Julian Mehl¹⁹, Peter E. Müller²⁰, Stefan Nehrer²¹, Thomas Niethammer²², Matthias Pietschmann²⁰, Christian Plaass²³ , Philip Rössler²⁴, Klaus Rhunau²⁵, Bernhard Schewe²⁶, Gunter Spahn^{27,28}, Matthias Steinwachs²⁹, Thomas Tischer³⁰, Martin Volz³¹, Markus Walther³², Wolfgang Zinser³³, Johannes Zellner³⁴, Peter Angele^{34,35}

Institute

- | | |
|---|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 OCM Orthopädische Chirurgie München, München, Deutschland 2 Chirurgie, Klinik im Kronprinzenbau, Reutlingen, Deutschland 3 Klinik für Orthopädische Chirurgie, Unfall- und Handchirurgie, Sana Kliniken Leipziger Land GmbH (62478), Borna, Deutschland 4 HKF - Internationales Zentrum für Hüft-, Knie- und Fußchirurgie, ATOS Klinik Heidelberg (61391), Heidelberg, Deutschland 5 Orthopädie, CUNO, Hamburg, Deutschland 6 Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Nordwest Krankenhaus Sanderbusch GmbH (205461), Sande, Deutschland 7 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg (9174), Freiburg im Breisgau, Deutschland 8 Orthopädie, Orthoplus, München, Deutschland 9 alphaclinic zürich, Universität Freiburg, Zürich, Schweiz 10 Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, St. Josefs Krankenhaus Salzkotten, Salzkotten, Deutschland 11 Orthopädische Chirurgie, OCM Klinik München, München, Deutschland 12 University Medical Center Mannheim Medical Faculty Mannheim, Heidelberg University, Sportorthopaedicum Regensburg/Straubing, Straubing, Deutschland 13 Orthopädie und Unfallchirurgie, Orthopädisch Chirurgisches Centrum, Tübingen, Deutschland 14 Gelenk- und Wirbelsäulenzentrum, Gelenk- und Wirbelsäulenzentrum Steglitz-Berlin, Berlin, Deutschland 15 Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Asklepios Stadtklinik Bad Tolz (248575), Bad Tölz, Deutschland 16 Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland 17 Zentrum für Experimentelle Orthopädie, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland | <ol style="list-style-type: none"> 18 Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich 19 Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, TUM (9184), München, Deutschland 20 Orthopädische Klinik, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland 21 Fakultät für Gesundheit und Medizin, Donau-Universität Krems (31227), Krems, Österreich 22 Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland 23 Diakovere Annastift, Klinik für Orthopädie, Medizinische Hochschule Hannover (9177), Hannover, Deutschland 24 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland 25 Orthopedics, Viktoria Klinik Bochum, Bochum, Deutschland 26 Orthopädisch Chirurgisches Centrum, Orthopädisch Chirurgisches Centrum Tübingen, Tübingen, Deutschland 27 Unfallchirurgie und Orthopädie, Praxisambulanz für Unfallchirurgie und Orthopädie, Eisenach, Deutschland 28 Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Jena (39065), Jena, Deutschland 29 Zentrum für Orthobiologie und Knorpelregeneration, Schulthess Klinik, Zürich, Schweiz 30 Orthopaedic Surgery, University Medicine Rostock, Rostock, Deutschland 31 Orthopädie & Unfallchirurgie, Sportklinik Ravensburg, Ravensburg, Deutschland 32 Foot and Ankle Surgery, Schön Klinik München Harlaching (40571), München, Deutschland 33 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Vinzenz-Hospital Dinslaken, Dinslaken, Deutschland 34 Sporthopaedicum Regensburg, Regensburg, Deutschland 35 Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland |
|---|---|

Schlüsselwörter

Knorpel, Kniegelenk, Mikrofrakturierung, Knorpeltransplantation

Key words

cartilage, knee, microfracture, cell therapy

eingereicht 17.4.2021

akzeptiert nach Revision 2.10.2021

online publiziert

Bibliografie

Z Orthop Unfall 2021

DOI 10.1055/a-1663-6807

ISSN 1864-6697

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Prof. Philipp Niemeyer

OCM Orthopädische Chirurgie München

Steinerstraße 6

81369 München, Deutschland

philipp.niemeyer@ocm-muenchen.de



English version at: <https://doi.org/10.1055/a-1663-6807>

ZUSAMMENFASSUNG

Die Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ hat bereits in den Jahren 2004, 2013 und 2016 Empfehlungen in Bezug auf die Indikation für verschiedene knorpelregenerative Verfahren zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk publiziert. Auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse sollen in der vorliegenden Arbeit diese Empfehlungen auch unter Einbeziehung neuer Behandlungsverfahren aktualisiert werden. Die Einschätzung folgt damit dem Prinzip der besten verfügbaren Evidenz und berücksichtigt über prospektiv randomisierte Studien hinaus auch Studien mit niedrigerem Evidenzniveau. An Stellen fehlender publizierter Evidenz basiert die Entscheidung hier auf einem Konsensusprozess innerhalb der Mitglieder der AG Klinische Geweberegeneration.

Das Prinzip der bereits vorausgehend publizierten Arbeiten bleibt auch in den neuen Empfehlungen erhalten. Kleine Knorpelschäden sind nach Ansicht der Arbeitsgruppe für eine Knochenmarkstimulation zugänglich, die matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation (mACT) ist für größere Knorpelschäden die Methode der Wahl. Auf Basis neuerer Daten wird jedoch die Indikationsgrenze für die mACT auf 2,0 cm² reduziert. Zusätzlich zur arthroskopischen Mikrofrakturierung wird auch die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation in die Empfehlung als Standardverfahren aufgenommen (empfohlene Defektgröße 1–4,5 cm²). Für die Therapie kleinerer osteochondraler Defekte wird neben der osteochondralen Transplantation (OCT) auch die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation empfohlen. Bei größeren Defekten eignet sich die autologe Knorpelzelltransplantation (mACT) in Kombination mit einer Rekonstruktion des subchondralen Knochens.

ABSTRACT

The Working Group of the German Orthopedic and Trauma Society (DGOU) on Tissue Regeneration has published recommendations on the indication of different surgical approaches for treatment of full-thickness cartilage defects in the knee joint in 2004, 2013 and 2016. Based upon new scientific knowledge and new developments, this recommendation is an update based upon the best clinical evidence available. In addition to prospective randomised controlled clinical trials, this also includes studies with a lower level of evidence. In the absence of evidence, the decision is based on a consensus process within the members of the working group.

The principle of making decision dependent on defect size has not been changed in the new recommendation either. The indication for arthroscopic microfracturing has been reduced up to a defect size of 2 cm² maximum, while autologous chondrocyte implantation is the method of choice for larger cartilage defects. Additionally, matrix-augmented bone marrow stimulation (mBMS) has been included in the recommendation for defects ranging from 1 to 4.5 cm². For the treatment of smaller osteochondral defects, in addition to osteochondral transplantation (OCT), mBMS is also recommended. For larger defects, matrix-augmented autologous chondrocyte implantation (mACT) in combination with augmentation of the subchondral bone is recommended.

Einleitung

Als erste Arbeitsgruppe weltweit hat die Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) bereits im Jahr 2004 eine Empfehlung zur Indikationsstellung zur autologen Chondrozytentransplantation (mACT) zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk erarbeitet [1]. Aus dieser Stellungnahme leiteten sich im weiteren Verlauf umfassendere Empfehlungen zur Behandlung

von Knorpelschäden am Kniegelenk ab, welche auch die Abgrenzungen zu anderen Verfahren beinhalteten [2]. Diese Empfehlungen wurden im Jahr 2016 erstmals auch international publiziert [3] und zuletzt durch ergänzende Stellungnahmen zu neueren Behandlungsmethoden ergänzt [4]. Auf Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse und durch die Einführung neuer Methoden zur Behandlung von Knorpelschäden ist eine erneute Aktualisierung der Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft erforderlich. Diese sind Gegenstand der vorliegenden Publikation.

Grundsätze der Behandlung von Knorpelschäden

Die wichtigsten Grundsätze der Behandlung von Knorpelschäden haben sich in den letzten Jahren im Wesentlichen nicht verändert. So stellt der symptomatische, vollschichtige, fokale Knorpelschaden bei fehlender Arthrose die klassische Indikation zur knorpelregenerativen Therapie dar. Im Rahmen der Diagnostik stehen neben der Kernspintomografie zur Darstellung des Knorpelschadens auch die Anamnese und die klinische Untersuchung des Umfeldes im Vordergrund. Bei femorotibialen Knorpelschäden empfiehlt die AG Klinische Geweberegeneration eine Bestimmung der Beinachse ebenso wie auch bei patellofemorale Knorpelschäden. Eine exakte Analyse der Belastungsverteilung und der Kniegelenkstabilität (vor allem im Bereich des patellofemorale Gelenkabschnittes) stellen hier die Grundlage der Umfelddiagnostik dar. Liegen hier Veränderungen vor, sollte im Kontext der Knorpeltherapie eine bestmögliche Behandlung der Pathologie mit einbezogen werden. Die individuell beste Wahl der Behandlungsmethode stellt den Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit dar und folgt dem Grundsatz der besten (Langzeit-)Prognose und der geringsten Invasivität der Behandlung. Aber auch Aspekte der Wirtschaftlichkeit sollten hier mit in Betracht gezogen werden, denn eine vorausgehende fehlgeschlagene Therapie bei Behandlungen von Knorpelschäden stellt einen negativen Prognosefaktor dar [5, 6] und beeinflusst dauerhaft den Behandlungsverlauf. Die Auswahl des optimalen knorpelchirurgischen Verfahrens ist Schwerpunkt der vorliegenden Empfehlungen. Wenngleich in den letzten Jahren hier viele wichtige Parameter erarbeitet wurden, die mitentscheidend für die Verfahrensauswahl sind (wie z.B. körperlicher Anspruch und sportliche Aktivität), so ist nach wie vor die Defektgröße der beste Parameter zur Entscheidungsfindung, weshalb – analog zu den Empfehlungen von 2004, 2013 und 2016 – auch die aktuellen Empfehlungen am Prinzip der Zuordnung von Therapien in Abhängigkeit von verschiedenen Defektgrößen festhält [1, 2, 3]. An dieser Stelle sei angemerkt, dass im Rahmen der vorliegenden Publikation auf eine dezidierte Darstellung der wissenschaftlichen Evidenz nur punktuell verwiesen und in der Gesamtheit verzichtet wird. Diese ist jedoch als Basis der Empfehlungen aktuell aufgearbeitet worden und separat publiziert (Systematischer Review: Angele, Z Orthop, submitted for publication).

Neuerung im Vergleich zu vorausgehenden Behandlungsempfehlungen

Als wichtigste methodische Neuerung der aktuellen Behandlungsempfehlungen ist die strikte Trennung von rein chondralen und osteochondralen Defekten zu nennen, denen jeweils separat geeignete Behandlungsoptionen zugewiesen werden. Diese Adaptation basiert auf der Erkenntnis der Bedeutung des subchondralen Knochens und der hohen klinischen Relevanz von osteochondralen Defekten, insbesondere bei jüngeren Patienten [7].

Eine weitere Veränderung stellt die Unterteilung in „empfohlene Standardmethoden“ und „Methoden mit Potenzial, aber noch nicht ausreichender wissenschaftlicher Evidenzlage“ dar (► **Abb. 1**). Diese methodische Adaptation berücksichtigt interes-

sante Entwicklungen, die zum jetzigen Zeitpunkt in Bezug auf die klinische Wertigkeit noch nicht abschließend beurteilt werden können, die aber vom Behandlungsprinzip her und auf Basis von In-vitro- oder präklinischen In-vivo-Daten vielversprechend erscheinen.

Als letzter Punkt der Strukturanpassung werden im Schriftteil der vorliegenden Arbeit Empfehlungen ausgesprochen, die rein auf wissenschaftlicher Evidenz basieren. Des Weiteren werden technische Aspekte kommentiert, die aus Sicht der Arbeitsgruppe in den letzten Jahren an Stellenwert gewonnen haben. Dieser Teil umfasst explizit keine vollumfängliche Beurteilung der Knorpelchirurgie, sondern greift ohne Zusammenhang einzelne Punkte auf.

Chondrale Defekte

Im Folgenden wird auf die Behandlungsempfehlung bei chondralen Defekten eingegangen (► **Abb. 2**).

Arthroskopische Mikrofrakturierung

Die arthroskopische Mikrofrakturierung hat in den letzten Jahren an Stellenwert verloren. Grund hierfür sind im Wesentlichen die im Vergleich zu anderen Methoden unterlegene Regeneratqualität [8], die limitierte Haltbarkeit und die subchondrale Pathologie (Osteophyten oder Zysten) als Folge der Perforation des subchondralen Knochens [9]. Dennoch ist die Mikrofrakturierung bei kleineren Defekten weiterhin als Standardmethode aufzuführen, denn sie zeigt auch in Abgrenzung z.B. zur mACT gute Behandlungsergebnisse in den verfügbaren Level-1-Studien [10, 11, 12]. Die Wirksamkeit kann somit nicht infrage gestellt werden. Wirtschaftlichkeitsanalysen zeigen jedoch eine erhöhte Rate an Revisionen und fehlende Kosteneffizienz bei mittleren und größeren Knorpelschäden [13]. Das NICE (National Institute of Health and Care Excellence) hat die Mikrofrakturierung basierend auf einer Effektivitäts- und Wirtschaftlichkeitsanalyse zuletzt als Standardmethode für die Behandlung von Knorpelschäden bis zu einer Fläche von 2 cm² empfohlen [14, 15]. Dieser Evidenz folgt auch die Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft Klinische Geweberegeneration.

Aus technischer Sicht ist anzumerken, dass die Perforation des subchondralen Knochens mithilfe dünner Bohrer (z.B. 1,0 oder 1,2 mm) vorteilhafter ist als mit den früher oft verwendeten Mikrofrakturierungsaalen. Histologische Arbeiten zeigen hier ein besseres chondrales Regenerat, aber vor allem auch subchondrales Remodelling [16, 17]. Dieser Empfehlung schließt sich die AG Klinische Geweberegeneration an. Der Begriff des „Mikrodrilling“ erscheint hier angemessen, da die Perforationsgröße weiterhin im „Mikro-“ und nicht im „Nano“-Bereich liegt und zudem der Begriff der Nanofrakturierung als Trademark der Nutzung eines speziellen Instruments zugeordnet ist.

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation war bisher in den Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration nicht enthalten. Zwischenzeitlich erfolgte jedoch eine Stellungnahme in Bezug auf das Verfahren und die grundsätzliche Empfehlung der Methode im Grenzbereich zwischen klassischer Knochenmarksti-

	Chondrale Defekte	Osteochondrale Defekte
Knochenmarkstimulation (z.B. Mikrofrakturierung / Mikrodrilling)	●	
matrix-augmentierte Knochenmarkstimulation (mBMS)	●	●
Autologe Chondrocytentransplantation (ACT/ACI)	●	●
Autologe Osteochondrale Transplantation (OCT)	●	●
Transplantation von mikrofragmentiertem Knorpelgewebe ("Minced Cartilage")	○	
Allogene Osteochondrale Transplantation (allogene OCT)		○

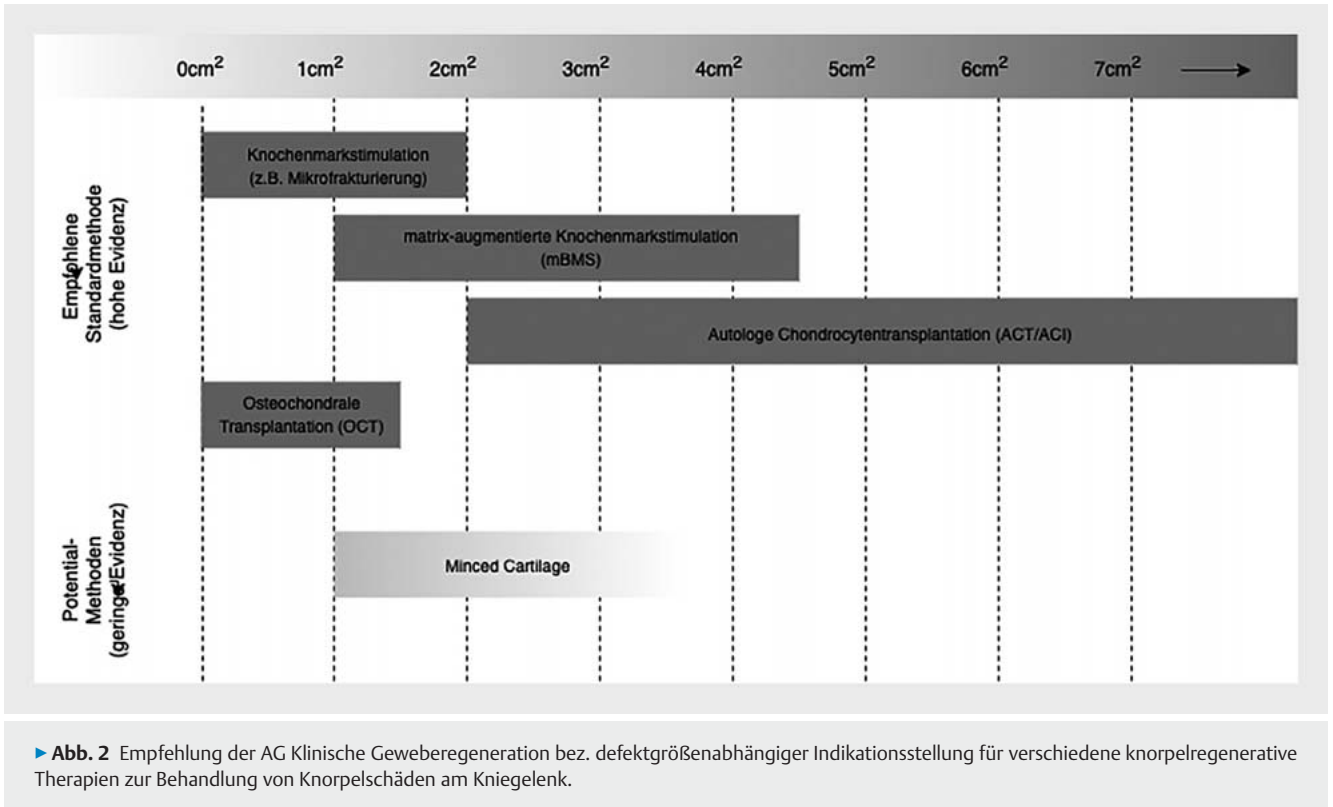
► **Abb. 1** Überblick über die zur Verfügung stehenden Techniken zur Behandlung von Knorpelschäden am Kniegelenk. Erstmalig wird zwischen evidenzbasierten Standardmethoden und „Potenzialmethoden“ unterschieden. Für letztere ist die wissenschaftliche Evidenz noch nicht abschließend verfügbar.

mulation und der autologen Knorpelzelltransplantation, wobei besonders Wert auf die große Heterogenität der verwendeten Biomaterialien und deren sehr unterschiedlicher Evidenzlage gelegt wurde [4]. Auf Basis der verfügbaren Studien und der Metaanalysen wird dieses Verfahren nun als Standardmethode in das Portfolio der zu empfehlenden knorpelregenerativen Behandlungsoptionen aufgenommen [18, 19]. Wenngleich die Obergrenze für ein solches Vorgehen noch nicht abschließend beurteilt werden kann, wird der Einsatz bei Defektgrößen bis 4,5 cm² empfohlen. Auch kleine Defekte im klassischen Indikationsbereich der Mikrofrakturierung sind für dieses Verfahren ebenso geeignet, wobei auch aus Aspekten der Wirtschaftlichkeit sicherlich eine Untergrenze von ca. 1 cm nicht unterschritten werden sollte. Weiterhin wichtig ist die unterschiedliche Bewertung der zur Verfügung stehenden Biomaterialien. Die aktuell beste Evidenzlage innerhalb der Gruppe der matrixaugmentierten Mikrofrakturierung (mBMS) liegt für die Verwendung der ChondroGide-Membran (Geistlich) vor (AMIC-Verfahren: autologe matrixinduzierte Chondrogenese). Hier existiert neben einer prospektiv randomisierten Studie im Vergleich zur Mikrofrakturierung [20] auch eine vergleichende Studie zur mACT [21], die allerdings in Bezug auf Wertigkeit deshalb als limitiert anzusehen ist, da die Einschlusskriterien nicht der hier abgehandelten primären Therapie eines Knorpelschadens entsprechen, fortgeschritten degenerativ veränderte Pathologien behandelt wurden und die statistische Power der Studie nicht ausreichend ist. Darüber hinaus existieren weitere Langzeitdaten und Metaanalysen, welche die Aufnahme in die aktuelle Behandlungsempfehlung rechtfertigen [18, 19]. Weitere prospektiv randomisierte Studien liegen für die Produkte ChondroTissue (BioTissue), Maioregen (Finceramica) und BST Cargel (Smith & Nephew) vor, die aus die-

sem Grund an dieser Stelle ebenfalls genannt werden. Sämtliche Studien sind als direkt vergleichende Studien zur Mikrofrakturierung durchgeführt worden.

Matrixassoziierte autologe Chondrozytentransplantation (mACT)

Die autologe Chondrozytentransplantation ist wissenschaftlich eines der am besten untersuchten Behandlungsverfahren im Bereich der gelenkerhaltenden Chirurgie. Es existieren neben einer Vielzahl von Studien, welche die Wirksamkeit des Verfahrens belegen, auch histologische Arbeiten [8], klinische Langzeitergebnisse [22] und Daten zur Wiedererlangung der Sportfähigkeit an großen Patientenkollektiven [23]. Es besteht weiterhin Einigkeit, dass das Verfahren in Abgrenzung zur Mikrofrakturierung bei größeren Defekten zu bevorzugen ist. In den Empfehlungen von 2004 wurde zunächst eine untere Defektgröße von 4 cm² vorgeschlagen [1] und diese im Jahr 2013 bei sportlich aktiven Patienten auf 2,5 cm² gesenkt [2]. Auf Basis der bereits oben zitierten hochwertigen und umfassenden Wirtschaftlichkeits- und Effektivitätsanalyse des NICE aus dem Jahr 2017 [14, 15] schließen wir uns in der aktuellen Empfehlung der dort publizierten Empfehlung an, die mACT bereits ab einer Defektgröße von 2 cm² zu empfehlen. Für alle in Deutschland verfügbaren Produkte (Spherex, co.don AG; co.don chondrosphere, co.don AG; Novocart 3 D, Tetec AG und Novocart Inject, Tetec AG) liegen hier gute wissenschaftliche Daten vor, sodass sie generell empfohlen werden. Anzumerken ist hier, dass die Produkte zum jetzigen Zeitpunkt (Stand 2021) basierend auf unterschiedlicher Zulassung eingesetzt werden. Während für das Produkt Spherex bereits eine EU-weite Zulassung vorliegt, sind die



übrigen Produkte basierend auf einer nationalen Genehmigung des Paul-Ehrlich-Institutes (PEI) im deutschen Markt regulär verfügbar.

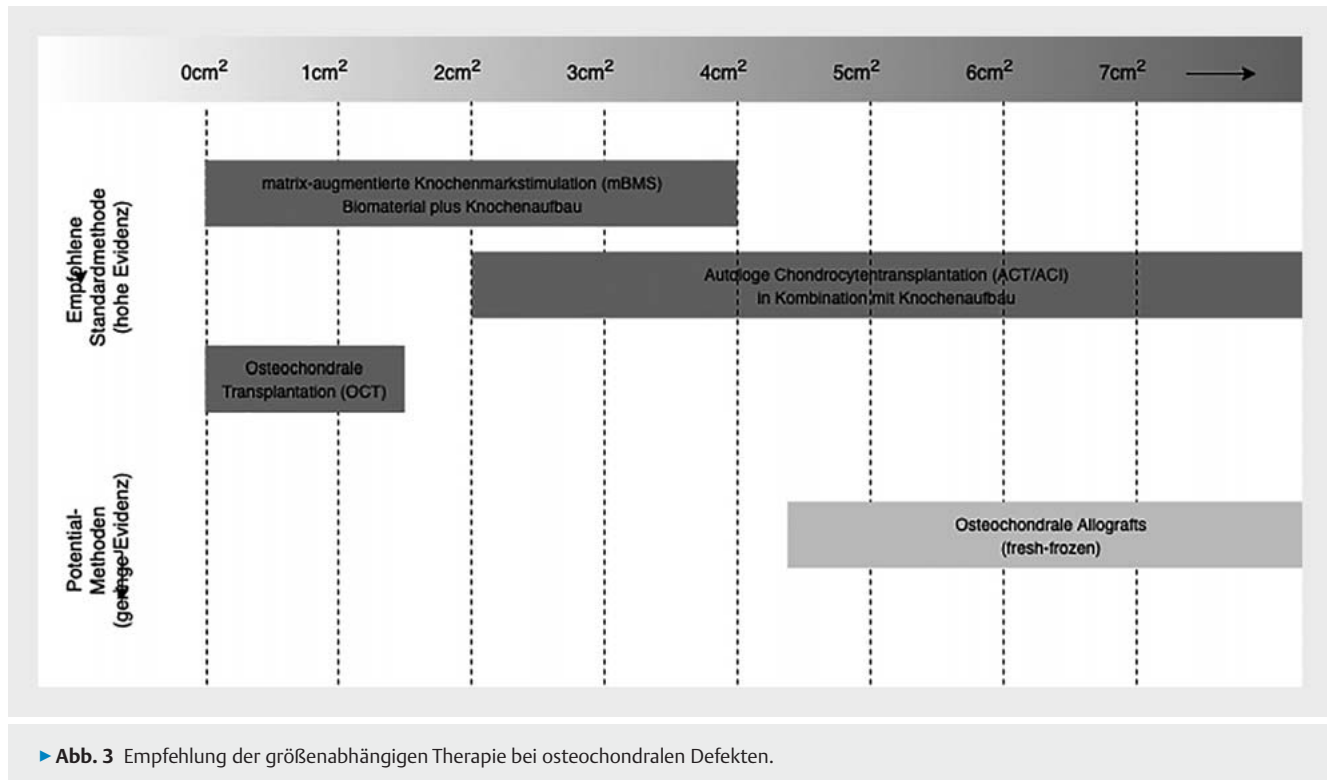
Osteochondrale Transplantation (OCT)

Auch die autologe osteochondrale Transplantation (OCT) hat in der Behandlung von rein chondralen Knorpelschäden an Bedeutung eingebüßt. Insbesondere die Verwendung multipler Zylinder wird hier wegen potenzieller Probleme am Interface und im Bereich der zentralen Zylinder als problematisch angesehen. Dennoch liegt auch für dieses Verfahren eine Vielzahl hochwertiger Studien vor, teilweise auch direkt vergleichende Arbeiten zur ACT [24]. Auf Basis dieser Studien wird das Verfahren weiterhin von der AG Klinische Geweberegeneration als Standardmethode zur Behandlung auch von rein chondralen Defekten angesehen. Die hier empfohlene Größenlimitierung ergibt sich aus der Behandelbarkeit mit einem Zylinder, weshalb bei einem maximalen Durchmesser (instrumentenabhängig) von ca. 12 mm hier eine Fläche von ca. 1 cm² als Limit aufgenommen wurde.

„Minced Cartilage“ – Transplantation von mikrofragmentiertem Knorpelgewebe

Das „Minced-Cartilage“-Verfahren stellt ein nicht ganz neues, aber aktuell aufstrebendes Verfahren zur einzeitigen Behandlung von Knorpelschäden dar [25], das auch durch die Adaptation neuer Techniken aktuell an Popularität gewinnt [26]. Auch wenn In-vitro-Arbeiten grundsätzlich das unterstellte Funktionsprinzip des Aus-

wanderns von Knorpelzellen aus dem transplantierten fragmentierten Knorpel unterstützen, die dann zur Gewebebildung beitragen, existieren für das Verfahren nur wenige klinische Daten und es gibt bisher keine kontrollierten Studien [27]. Auch die Zahl an präklinischen In-vivo-Studien ist limitiert. Eine verfügbare Studie am Großtier zeigt inkomplette Defektfüllungen in der Behandlungsgruppe, aber auch in der Vergleichsgruppe von Tieren, die mit expandierten Knorpelzellen behandelt wurden, sodass die Autoren hier auch grundsätzlich die Gültigkeit des Tiermodells infrage stellen [28]. Ein weiteres Problem des Verfahrens ist ebenfalls, dass grundlegende Fragestellungen, wie z. B. eine potenzielle Nutzung der Applikation in Kombination mit autologen Blutprodukten (wie etwa beim Autocart-Verfahren der Firma Arthrex) oder die Notwendigkeit der Defektdeckung mit einem Biomaterial oder mit autologem ortsständigen Gewebe noch nicht abschließend geklärt sind. Ebenso kann auf Basis der verfügbaren Literatur keine Empfehlung in Bezug auf die zu behandelnden Defektgrößen gegeben werden und histologische Studien fehlen gänzlich. Dennoch erscheint das Verfahren grundsätzlich vielversprechend, vor dem Hintergrund der fehlenden Evidenz wird es jedoch zunächst nur als Potenzialmethode aufgenommen, eine klinische Empfehlung und Positionierung im Kontext und in Abgrenzung zu anderen Therapieformen erfolgte bisher nicht. Wegen der doch noch bestehenden Unsicherheit wird von der AG Klinische Geweberegeneration am ehesten ein Einsatz bei kleineren bis mittleren Knorpeldefekten in Erwägung gezogen.



► **Abb. 3** Empfehlung der größenabhängigen Therapie bei osteochondralen Defekten.

Osteochondrale Defekte

Ein besseres Verständnis von Pathologien des subchondralen Knochens hat in den letzten Jahren dazu geführt [7], dass die Therapie von osteochondralen Defekten dahingehend adaptiert wurde, dass die Indikation, bei solchen Defekten den subchondralen Knochen zu adressieren, aggressiver gestellt wird. Wenngleich noch keine wissenschaftliche Klarheit darüber besteht, ab welchem Ausmaß subchondrale Pathologien eine Mitbehandlung des subchondralen Knochens erforderlich machen, empfiehlt die AG Klinische Geweberegeneration bereits bei einem Substanzverlust ab 2–3 mm sowie bei subchondralen Zysten oder Sklerose eindeutig ein Adressieren des subchondralen Knochens. Bei lediglich strukturellen subchondralen Veränderungen kann dies z.B. durch eine Therapieerfolge (z.B. matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation), die eine Mitbehandlung des Knochens impliziert, in Fällen eines echten Substanzdefektes sollte dies jedoch durch einen Aufbau des Knochens erfolgen. Dafür stehen im Grundsatz 4 Möglichkeiten zur Verfügung (► **Abb. 3**):

- autologe Spongiosa
- kortikospongiöse Transplantate vom Beckenkamm
- kortikospongiöse Zylinder vom Tibiakopf
- allogene Spongiosa

Für die Transplantation allogener Spongiosa steht keine wissenschaftliche Evidenz zur Verfügung. Von der Arbeitsgruppe wird gerade bei Defekten mit inkompletter oder fehlender Begrenzung, wie sie z.B. bei osteochondralen Läsionen im Sinne einer Osteochondrosis dissecans (OCD) vorkommen, die Nutzung von autologen kortikospongiösen Transplantaten bevorzugt empfohlen. Sie

imitieren in ihrer Struktur zudem den Aufbau des subchondralen Knochens [29].

Für die Behandlung von Knorpelschäden mit subchondralem Substanzdefekt stehen die osteochondrale Transplantation (OCT), die Spongiosaplastik mit Biomaterial als Modifikation der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation und die mACT in Kombination mit einem subchondralen Knochenaufbau zur Verfügung. Diese Verfahren werden von der AG als Standardverfahren empfohlen. Während die Größenfestlegung in Bezug auf die Empfehlung der autologen osteochondralen Transplantation (OCT) sich analog zu den Empfehlung bei rein chondralen Defekten aus der Größe der verfügbaren Instrumente und der Empfehlung, möglichst nur 1 Zylinder für die Therapie zu nutzen, ergibt (bis 1–1,5 cm²), ist eine Größenfestlegung für die beiden anderen Verfahren schwieriger. Sie beruht auf einer geringeren Evidenz. Analog und auf Basis der verfügbaren histologischen Ergebnisse für die konventionelle Anwendung der mACT empfiehlt die AG das Verfahren der kombinierten mACT mit Knochenaufbau für Defekte ab 1,5 cm², wobei bei mittelgroßen Defekten hier parallel die Empfehlung einer Kombination aus Spongiosa mit Biomaterial ausgesprochen wird.

Neu aufgenommen in die Empfehlung ist die Verwendung von tiefgefrorenen („fresh-frozen“) Allografts als Methode mit Potenzial [30]. Hierbei muss angemerkt werden, dass diese aktuell in Deutschland nicht zur Verfügung stehen, da aufgrund des Arzneimittelrechts keine Firma über eine notwendige Zulassung für solche Transplantate zum Vertrieb in Deutschland verfügt. Gerade bei größeren Substanzdefekten stellen sie aber aus Sicht der Arbeitsgemeinschaft eine sinnvolle und wichtige Therapieoption dar, deren Verfügbarkeit auch in Deutschland wünschenswert wäre.

Adaptation der Indikationskriterien für knorpelregenerative Eingriffe

Bereits im Jahr 2004 erfolgte in der initialen Behandlungsempfehlung zum Stellenwert der mACT eine Festlegung auf Indikationskriterien [1], die für die Durchführung einer knorpelregenerativen Therapie erfüllt sein sollten. Hierzu gehören neben einer vorhandenen Bandstabilität und ausgeglichener Belastungssituation (keine Achsabweichung von mehr als 5°) auch die Integrität der Menisken für femorotibiale Defekte sowie die Integrität der korrespondierenden Gelenkfläche und ein limitiertes Patientenalter von 50 Jahren. Letzteres wurde bereits bei der Revision der Empfehlung im Jahr 2013 fallengelassen [31]. In Bezug auf die Integrität der Menisken bei femorotibialen Knorpelschäden bestätigt sich die Einschätzung aus dem Jahr 2004 in den Daten des KnorpelRegister DGOU, weshalb auch weiterhin die Durchführung knorpelregenerativer Eingriffe bei substanziiell reduziertem Meniskusgewebe ohne eine Mitbehandlung dieser Pathologie als kritisch eingestuft wird. In Bezug auf die zu tolerierende Achsabweichung hat sich in den letzten Jahren ein klarer Trend zur großzügigeren Korrektur auch bei kleinen Fehlstellungen ergeben. Einige Studien zeigen hier bessere Ergebnisse auch bei milden Deformitäten [31] und die Daten des KnorpelRegister DGOU zeigen zudem, dass bereits bei einer Achsabweichung von mehr als 2° in der überwiegenden Zahl der Fälle Korrekturosteotomien durchgeführt werden [32]. In einer neueren Arbeit zeigt sich aber auf Basis der Registerdaten diesbezüglich kein eindeutiger funktioneller Vorteil [33], sodass weiterhin eine Achsabweichung von mehr als 5° als klare Kontraindikation zur knorpelregenerativen Therapie gilt, auf Basis der früheren Daten aber bereits bei Abweichungen von 3° und mehr eine korrigierende Osteotomie empfohlen wird. Dies stellt eine Adaptation früherer Empfehlungen dar.

Ebenfalls klargestellt werden soll in der vorliegenden Empfehlung der Umgang mit fokal degenerativen Knorpeldefekten. Hintergrund dieser Klarstellung ist die Tatsache, dass initial alle knorpelregenerativen Techniken im Grundsatz für die Behandlung traumatischer Knorpelschäden eingeführt wurden. In den vergangenen Jahren hat sich aber eindeutig die Situation dahingehend entwickelt, dass ein Großteil der behandelten Defekte degenerativer Genese sind und somit eher im Bild der Behandlung einer beginnenden Arthrose („early OA“) entsprechend. Dies wird auch durch Daten aus dem KnorpelRegister DGOU bestätigt, die den Anteil von fokal degenerativen Knorpelschäden mit 60% beschreibt [34]. Diese Defekte nicht von einer Behandlung auszuschließen hat sich in den letzten Jahren als klinisch effektiv erwiesen, weshalb die Einschränkung der Empfehlung auf die Behandlung traumatischer Knorpeldefekte nun auch formal fallen gelassen werden soll und auch fokale degenerative Knorpelschäden als grundsätzlich für die operative Behandlung geeignet eingestuft wird.

Eine weitere Anpassung in Bezug auf die Therapieempfehlungen wird im Umgang mit der Integrität der korrespondierenden Gelenkfläche vorgenommen. Hier zeigen die Daten des KnorpelRegister DGOU sehr eindrücklich, dass eine Affektion der korrespondierenden Gelenkfläche bei Schäden mit einem Schädigungsmaß von ICRS Grad I und II (ICRS: International Cartilage Re-

search Society) auch ohne ergänzende Behandlung keinen negativen Prädiktor für das Behandlungsergebnis darstellen. Vor diesem Hintergrund werden diese in der aktuellen Empfehlung als Kontraindikation nicht mehr aufgeführt. Auch wenn die Daten des KnorpelRegister DGOU sogar bei dritt- und viertgradigen Defekten auch im Grundsatz zufriedenstellende Behandlungsergebnisse aufweisen, sind diese Daten wegen der Inhomogenität des Umganges mit diesen Schäden, die teilweise behandelt, aber auch unbehandelt sind, nicht so belastbar, weshalb diese zunächst weiter aufgearbeitet werden müssen, bevor eine abschließende Bewertung möglich ist. Bis dahin wird weiter an der Einschätzung, diese als Kontraindikation aufzuführen, festgehalten.

Zusammenfassung und Fazit für die Praxis

Die aktuellen Behandlungsempfehlungen basieren auf einer Analyse der bestmöglichen verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz. Dies beinhaltet die Analyse sowohl prospektiver randomisierter Studien als auch Studien niedrigeren Evidenzniveaus an Stellen, an denen keine höherwertige Evidenz verfügbar ist, sowie die Expertenmeinung der Mitglieder der AG Geweberegeneration. Als wichtigste Neuerungen im Vergleich zu den vorausgegangenen Empfehlungen sind die Eingrenzung der Indikation zur Mikrofrakturierung, die Aufnahme matrixassoziierter knochenmarkstimulativer Techniken als Standardmethode, die Senkung der unteren Grenze der mACT auf 2 cm² sowie das Aufheben nicht vollschichtiger Läsionen an der korrespondierenden Gelenkfläche als Kontraindikation zu nennen. Dennoch wurden die ursprünglichen Empfehlungen an vielen weiteren Stellen präzisiert und spezifiziert, sodass die Empfehlungen die Grundlage für eine erfolgreiche und evidenzbasierte Knorpeltherapie bei Defekten am Kniegelenk darstellen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Behrens P, Bosch U, Bruns J et al. Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Geweberegeneration und Gewebersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2004; 142: 529–539. doi:10.1055/s-2004-832353
- [2] Niemeyer P, Andereya S, Angele P et al. Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. *Z Orthop Unfall* 2013; 151: 38–47. . doi:10.1055/s-0032-1328207
- [3] Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group “Clinical Tissue Regeneration” of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23: 426–435. doi:10.1016/j.knee.2016.02.001
- [4] Niemeyer P, Becher C, Brucker P et al. Stellenwert der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks: Konsensusempfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. *Z Orthop Unfall* 2018; 156: 513–532. doi:10.1055/a-0591-6457

- [5] Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R et al. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med* 2009; 37: 902–908. doi:10.1177/0363546508330137
- [6] Pestka JM, Bode G, Salzmann G et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *Am J Sports Med* 2012; 40: 325–331. doi:10.1177/0363546511425651
- [7] Madry H, van Dijk CN, Mueller-Gerbl M. The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010; 18: 419–433. doi:10.1007/s00167-010-1054-z
- [8] Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J et al. Characterized Chondrocyte Implantation Results in Better Structural Repair When Treating Symptomatic Cartilage Defects of the Knee in a Randomized Controlled Trial versus Microfracture. *Am J Sports Med* 2008; 36: 235–246. doi:10.1177/0363546507311095
- [9] Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C et al. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14: 1119–1125. doi:10.1016/j.joca.2006.05.003
- [10] Saris DBF, Vanlauwe J, Victor J et al. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 2009; 37 (Suppl 01): 10S–19S. doi:10.1177/0363546509350694
- [11] Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J et al. Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med* 2018; 46: 1343–1351. doi:10.1177/0363546518756976
- [12] Hoburg A, Niemeyer P, Laute V et al. Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation with Spheroid Technology Is Superior to Arthroscopic Microfracture at 36 Months Regarding Activities of Daily Living and Sporting Activities after Treatment. *Cartilage* 2020. doi:10.1177/1947603519897290
- [13] Niemeyer P, Schubert T, Grebe M et al. Matrix-Associated Chondrocyte Implantation Is Associated With Fewer Reoperations Than Microfracture: Results of a Population-Representative, Matched-Pair Claims Data Analysis for Cartilage Defects of the Knee. *Orthop J Sports Med* 2019; 7: 2325967119877847. doi:10.1177/2325967119877847
- [14] Armoiry X, Cummins E, Connock M et al. Autologous Chondrocyte Implantation with Chondrosphere for Treating Articular Cartilage Defects in the Knee: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2019; 37: 879–886. doi:10.1007/s40273-018-0737-z
- [15] Mistry H, Connock M, Pink J et al. Autologous chondrocyte implantation in the knee: Systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1–294. doi:10.3310/hta21060
- [16] Chen H, Chevrier A, Hoemann CD et al. Bone marrow stimulation induces greater chondrogenesis in trochlear vs condylar cartilage defects in skeletally mature rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21: 999–1007. doi:10.1016/j.joca.2013.04.010
- [17] Orth P, Cucchiari M, Kohn D et al. Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair—translational data and clinical evidence. *Eur Cell Mater* 2013; 25: 299–316. doi:10.22203/ecm.v025a21
- [18] Kim JH, Heo JW, Lee DH. Clinical and Radiological Outcomes After Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Versus Microfracture of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis With a Minimum 2-Year Follow-up. *Orthop J Sports Med* 2020; 8: 2325967120959280. doi:10.1177/2325967120959280
- [19] Steinwachs MR, Gille J, Volz M et al. Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Evidence on the Use of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis in the Knee. *Cartilage* 2019. doi:10.1177/1947603519870846
- [20] Volz M, Schaumburger J, Frick H et al. A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop* 2017; 41: 797–804. doi:10.1007/s00264-016-3391-0
- [21] Fossum V, Hansen AK, Wilsgaard T et al. Collagen-Covered Autologous Chondrocyte Implantation Versus Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Randomized Trial Comparing 2 Methods for Repair of Cartilage Defects of the Knee. *Orthop J Sports Med* 2019; 7: 2325967119868212. doi:10.1177/2325967119868212
- [22] Peterson L, Vasiladis HS, Brittberg M et al. Autologous chondrocyte implantation: A long-term follow-up. *Am J Sports Med* 2010; 38: 1117–1124. doi:10.1177/0363546509357915
- [23] Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S et al. Return to Sports Participation after Articular Cartilage Repair in the Knee: Scientific Evidence. *Am J Sports Med* 2009; 37 (Suppl 01): 167S–176S. doi:10.1177/0363546509351650
- [24] Bentley G, Biant LC, Vijayan S et al. Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94: 504–509. doi:10.1302/0301-620X.94B4.27495
- [25] McCormick F, Yanke A, Provencher MT et al. Minced Articular Cartilage—Basic Science, Surgical Technique, and Clinical Application. *Sports Med Arthrosc Rev* 2008; 16: 217–220. doi:10.1097/JSA.0b013e31818e0e4a
- [26] Schneider S, Ossendorff R, Holz J et al. Arthroscopic Minced Cartilage Implantation (MCI): A Technical Note. *Arthrosc Tech* 2020; 10: e97–e101. doi:10.1016/j.eats.2020.09.015
- [27] Massen FK, Inauen CR, Harder LP et al. One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up. *Orthop J Sports Med* 2019; 7: 2325967119853773. doi:10.1177/2325967119853773
- [28] Lind M, Larsen A. Equal Cartilage Repair Response Between Autologous Chondrocytes in a Collagen Scaffold and Minced Cartilage Under a Collagen Scaffold: An in Vivo Study in Goats. *Connect Tissue Res* 2008; 49: 437–442. doi:10.1080/03008200802325037
- [29] Grechenig S, Worlicek M, Penzkofer R et al. Bone block augmentation from the iliac crest for treatment of deep osteochondral defects of the knee resembles biomechanical properties of the subchondral bone. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 2018. doi:10.1007/s00167-018-5242-6
- [30] Chahal J, Gross AE, Gross C et al. Outcomes of osteochondral allograft transplantation in the knee. *Arthroscopy* 2013; 29: 575–588. doi:10.1016/j.arthro.2012.12.002
- [31] Bode G, Schmal H, Pestka JM et al. A non-randomized controlled clinical trial on autologous chondrocyte implantation (ACI) in cartilage defects of the medial femoral condyle with or without high tibial osteotomy in patients with varus deformity of less than 5°. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013; 133: 43–49. doi:10.1007/s00402-012-1637-x
- [32] Faber S, Zellner J, Angele P et al. Decision making for concomitant high tibial osteotomy (HTO) in cartilage repair patients based on a nationwide cohort study of 4968 patients. *Arch Orthop Trauma Surg* 2020; 140: 1437–1444. doi:10.1007/s00402-020-03476-6
- [33] Faber S, Angele P, Zellner J et al. Comparison of Clinical Outcome following Cartilage Repair for Patients with Underlying Varus Deformity with or without Additional High Tibial Osteotomy: A Propensity Score-Matched Study Based on the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Cartilage* 2020. doi:10.1177/1947603520982347
- [34] Spahn G, Fritz J, Albrecht D et al. Characteristics and associated factors of knee cartilage lesions: preliminary baseline-data of more than 1000 patients from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU). *Arch Orthop Trauma Surg* 2016; 136: 805–810. doi:10.1007/s00402-016-2432-x