

Medizinische Indikation für die Anwendung der Matrix-assoziierten Chondrozytenimplantation (mACI) bei Jugendlichen mit offenen Wachstumsfugen

Die Prävalenz von Gelenkknorpeldefekten wurde bei skelettal unreifen Patienten mit 34 % und bei skelettal reifen Patienten unter 18 Jahren mit 41 % angegeben (Oeppen *et al.*, 2004). Die häufigsten Ursachen sind Traumata sowie Osteochondritis dissecans und patellofemorale Instabilität. Symptomatische Knorpeldefekte führen zu chronischen Schmerzen, Funktionsbeeinträchtigungen und zu einer vorzeitigen Entstehung von Osteoarthritis (Spahn & Hofmann, 2014). Daher ist insbesondere bei Kindern und Jugendlichen eine möglichst native Knorpelwiederherstellung das Behandlungsziel. Die Matrix-assoziierte Chondrozytenimplantation (mACI) hat sich insbesondere bei größeren Defekten als die Methode mit den günstigsten Ergebnissen und den besten Langzeitergebnissen erwiesen ((Ogura *et al.*, 2017), (Gomoll *et al.*, 2014), (Kreuz *et al.*, 2019), (Nawaz *et al.*, 2014)).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die rechtzeitige Anwendung von mACI bei 20 % der Patienten einen vollständigen Kniegelenkersatz überflüssig machen kann (Vogelmann *et al.*, 2022). Mehrere hochrangige Studien haben den Erfolg von mACI bei Erwachsenen gezeigt, was beispielsweise zur europäischen Zulassung von SPHEROX® durch die Europäische Arzneimittelagentur geführt hat. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse führten auch zu der Empfehlung des National Institute for Health and Care Excellence (NICE), mACI als Erstbehandlung bei Knorpeldefekten größer als 2 cm einzusetzen (Armoiry *et al.*, 2019).

Allerdings steht diese Behandlungsoption seit der Zulassung des Produkts grundsätzlich nur Erwachsenen zur Verfügung, da sie für Kinder und Jugendliche mit geschlossenen Wachstumsfugen nicht zugelassen ist. Der Hauptgrund dafür ist, dass Zulassungsstudien für Arzneimittel und Medizinprodukte bei Kindern besonderen formalen Vorgaben unterliegen und viele Krankheiten bei Kindern seltener auftreten als bei Erwachsenen, was es schwieriger macht, eine aussagekräftige Anzahl von Probanden für die Studie bei Kindern zu rekrutieren. Frühere Studien, in denen die Ergebnisse nach mACI bei Kindern und Jugendlichen verglichen wurden, zeigen jedoch mindestens gleichwertige und meist bessere Ergebnisse bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen. ((Weishorn *et al.*, 2024), (Hoburg *et al.*, 2019), (Niethammer *et al.*, 2017)).

Die meisten Studien haben die Grenze zwischen Jugendlichen und Kindern bei einem Alter von 20 Jahren gezogen. Dies steht im Einklang mit den Daten von Schmal *et al.*, die das Alter von 20 Jahren als Grenze für die Knorpelreife zwischen Jugendlichen und Erwachsenen vorgeschlagen haben (Schmal *et al.*, 2013). Dies steht jedoch nicht im Einklang mit dem Verschluss der Epiphysenfugen, der normalerweise im Alter von etwa 15 Jahren erfolgt und die Skelettreife definiert. Bislang wird der Epiphysenstatus häufig zur Einschränkung der mACI herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass Kinder ein besseres Regenerationspotenzial haben. Aus diesem Grund wird bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen zunächst oft eine konservative Behandlung empfohlen, die häufig erfolgreich ist (Chau *et al.*, 2021).

Aus medizinischer Sicht scheint der Epiphysenstatus für die Knorpelregenerationstherapie jedoch von untergeordneter Bedeutung zu sein. Der Epiphysenstatus ist für die Frakturheilung oder die Korrektur von Gliedmaßen von großer Bedeutung, da Knochen vor dem Verschluss der Epiphysen ein erhöhtes Selbstkorrekturpotenzial aufweisen (Paley, 2000). Er lässt jedoch keine Rückschlüsse auf die Knorpelmatur und das Knorpelregenerationspotenzial zu. Da sich die Epiphysen metaphysisch befinden, ist eine Beeinträchtigung während der Knorpeltherapie unwahrscheinlich, wodurch das Risiko iatrogenen Wachstumsstörungen nahezu vollständig ausgeschlossen ist. Es wurde gezeigt, dass die Ergebnisse nach ACI mit der Expression von Knorpelmarkern korrelieren (Niemeyer *et al.*, 2012). Daher scheinen Knorpelmarker ein aussagekräftigeres Maß für das Regenerationspotenzial zu sein als der Epiphysenstatus. Einige Studien haben keine Unterschiede in den Ergebnisparametern zwischen offenen und geschlossenen Epiphysen nach mACI festgestellt, was diese Ansicht weiter stützt ((Cvetanovich *et al.*, 2017), (Niethammer *et al.*, 2017), (Ogura *et al.*, 2017), (Hoburg *et al.*, 2019)).

Aus medizinischer Sicht erscheint es daher unklar, warum der Status der epiphysären Wachstumsfugen grundsätzlich ein Ausschlusskriterium für die Anwendung von mACI sein sollte. Es ist zwar richtig,

jedoch, dass der Behandlungsalgorithmus für chondrale und osteochondrale Läsionen bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen aufgrund der weitaus höheren konservativen Regenerationsfähigkeit sicherlich anders sein muss als bei Erwachsenen.

Dies spiegelt sich auch im Behandlungsalgorithmus für OCD des Knies wider, der von (Chau *et al.*, 2021) veröffentlicht wurde. Darin wird mACI bei offenen Wachstumsfugen empfohlen, wenn die konservative Behandlung versagt und die Läsionen groß und instabil sind (Chau *et al.*, 2021):

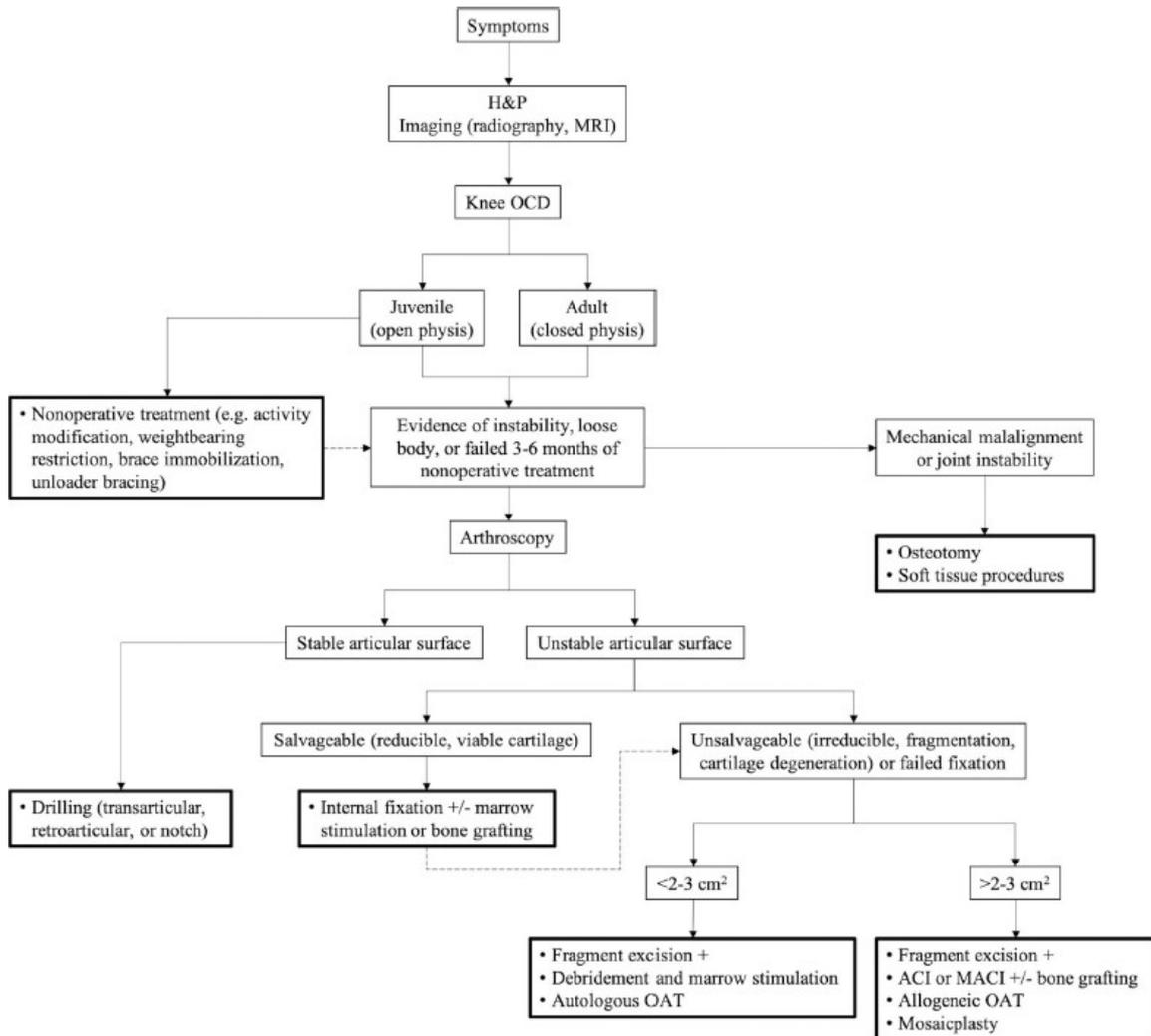


Fig. 4. General treatment algorithm for OCD of the knee. Dotted arrow indicates alternative treatment after initial failure. ACI = autologous chondrocyte implantation, H&P = history and physical examination, MACI = matrix-assisted autologous chondrocyte implantation, MRI = magnetic resonance imaging, and OAT = osteochondral autograft or allograft transplantation.

Da traumatische Knorpeldefekte, Osteochondritis dissecans und patellofemorale Instabilität häufig große Defekte verursachen, besteht bei Kindern ein hohes Risiko, dass sie nach einer erfolglosen konservativen Therapie nicht die beste Behandlungsoption für ihre Verletzung erhalten. Vor dem Hintergrund des vorzeitigen Auftretens von Osteoarthritis und schwerer funktioneller Beeinträchtigungen dieser Patienten erscheint dies nach den vorliegenden Daten unethisch und medizinisch und wissenschaftlich unbegründet und zudem gefährlich für die Zukunft dieser jungen Menschen, die auf Mobilität und Aktivität für ein hoffentlich langes Leben angewiesen sind.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Die aktuelle Literatur liefert keine Belege für schlechtere Ergebnisse oder ein höheres Risikopotenzial bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen, wenn sie mit einer gut indizierten mACI behandelt werden, die die derzeitige Einschränkung rechtfertigen würden. Im Gegenteil: Die derzeitige Einschränkung der Zulassung für die Verwendung der mACI (Spherox) birgt das Risiko, dass Kinder mit offenen Wachstumsfugen von der bestmöglichen regenerativen Knorpeltherapie ausgeschlossen werden, was nicht zu rechtfertigen wäre.

Aus diesem Grund ist es zwingend erforderlich, die derzeitigen allgemeinen Ausschlusskriterien (offene Wachstumsfugen) für MACI aufzuheben.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Wolfgang Zinser', with a stylized flourish extending to the right.

Dr. Arnd Hoburg

Dr. Wolfgang Zinser

Literatur

- Armoiry X, Cummins E, Connock M, Metcalfe A, Royle P, Johnston R, Rodrigues J, Waugh N, Mistry H (2019) 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* 37: 879-886
- Chau M, Klimstra A, Wise K, Ellermann J, Tóth F, Carlson C, Nelson B, Tompkins M (2021) Osteochondritis Dissecans: Current Understanding of Epidemiology, Etiology, Management, and Outcomes. *J Bone Joint Surg Am* Jun 16;: 1132-1151
- Cvetanovich GL, Riboh JC, Tilton AK, Cole BJ (2017) Autologous Chondrocyte Implantation Improves Knee-Specific Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life in Adolescent Patients. *The American journal of sports medicine* 45: 70-76
- Gomoll AH, Gillogly SD, Cole BJ, Farr J, Arnold R, Hussey K, Minas T (2014) Autologous chondrocyte implantation in the patella: a multicenter experience. *The American journal of sports medicine* 42: 1074-1081
- Hoburg A, Loer I, Korsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K (2019) Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults. *Orthopaedic journal of sports medicine* 7: 2325967119841077
- Kreuz PC, Kalkreuth RH, Niemeyer P, Uhl M, Erggelet C (2019) Long-Term Clinical and MRI Results of Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Defects of the Knee. *Cartilage* 10: 305-313
- Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TW, Carrington RW, Skinner JA, Gallagher KR, Dhinsa BS (2014) Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 96: 824-830
- Niemeyer P, Pestka JM, Salzmänn GM, Sudkamp NP, Schmal H (2012) Influence of cell quality on clinical outcome after autologous chondrocyte implantation. *The American journal of sports medicine* 40: 556-561
- Niethammer TR, Holzgruber M, Gulecyuz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE (2017) Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation. *International orthopaedics* 41: 343-350
- Oeppen RS, Connolly SA, Bencardino JT, Jaramillo D (2004) Acute injury of the articular cartilage and subchondral bone: a common but unrecognized lesion in the immature knee. *AJR American journal of roentgenology* 182: 111-117
- Ogura T, Bryant T, Minas T (2017) Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients. *The American journal of sports medicine* 45: 1066-1074
- Paley D (2000) Correction of limb deformities in the 21st century. *J Pediatr Orthop* 20: 279-281.
- Schmal H, Pestka JM, Salzmänn G, Strohm PC, Sudkamp NP, Niemeyer P (2013) Autologous chondrocyte implantation in children and adolescents. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA* 21: 671-677
- Spahn G, Hofmann GO (2014a) [Focal cartilage defects within the medial knee compartment. predictors for osteoarthritis progression]. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 152: 480-488

- Spahn G, Hofmann GO (2014b) Fokale Knorpelschäden des medialen Gelenkkompartiments: Prädiktoren für die Progression der Kniearthrose. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 152: 480-488
- Vogelmann T, Roessler PP, Buhs M, Ostermeier S, Gille J, Hoburg A, Zollner Y, Schwarz S, Schubert T, Grebe M *et al* (2022) Long-term cost-effectiveness of matrix-associated chondrocyte implantation in the German health care system: a discrete event simulation. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*
- Weishorn J, Wiegand J, Koch K-A, Trefzer R, Renkawitz T, Walker T (2024) Favorable clinical outcomes and low revision rate after M-ACI in adolescents with immature cartilage compared to adult controls: results at 10 years. . *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 33: 167–176