

Aus dem Centrum für Regenerative Therapien der Medizinischen Fakultät Charité -
Universitätsmedizin Berlin und aus der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie am
Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin

DISSERTATION

**„Eine retrospektive Analyse von Effektivität und Sicherheit der
Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltransplantation im Knie“**

„A retrospective analysis of efficacy and safety of matrix-assisted autologous
cartilage implantation in the knee“

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Amelie Christine Klaumünzer
aus Berlin

Datum der Promotion: 3. März 2023

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	7
Abstract	8
1. FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE	9
2. EINLEITUNG	10
2.1. Aufbau und Funktion des Knorpelgewebes	10
2.2. Pathophysiologie von Gelenkknorpeldefekten	14
2.3. Osteoarthritis	16
2.4. Osteochondrosis dissecans	21
2.5. Traumatische Knorpeldefekte	23
2.6. Epidemiologie von Gelenkknorpeldefekten	24
2.7. Übersicht der Knorpelzelltherapien	25
2.8. Literaturanalyse der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltherapie	31
2.8.1. Klinische Ergebnisse nach mACI	31
2.8.2. Radiologische Ergebnisse nach mACI	35
2.8.3. Histologische Ergebnisse nach mACI	36
2.8.4. Sicherheit der mACI	37
3. METHODIK	42
3.1. Operatives Vorgehen und Herstellung des Transplantats	42
3.2. Patientenkohorte	44
3.3. Analyse der Komplikationen	45
3.4. Analyse des klinischen und radiologischen Outcomes	47
3.5. Statistische Auswertung	48
4. ERGEBNISSE	50
4.1. Patientenkohorte	50
4.2. Komplikationen	51
4.2.1. Frühe Komplikationen	53
4.2.1.1. Hämarthros	53

4.2.1.2. Tiefe Beinvenenthrombose	54
4.2.1.3. Gelenkinfektion	54
4.2.2. Späte Komplikationen	55
4.2.2.1. Geplante Revisionsoperation	55
4.2.2.2. Ungeplante Revisionsoperation	56
4.2.2.3. Therapieversagen	58
4.3. Klinische Ergebnisse	59
4.4. Radiologische Ergebnisse	61
5. DISKUSSION	65
5.1. Komplikationen	65
5.1.1. Allgemeine Revisionsrate	65
5.1.2. Hämarthros	67
5.1.3. Generalisierte Arthrofibrose	68
5.1.4. Infektion	69
5.1.5. mACI-bezogene Komplikationen	69
5.1.6. Weitere Komplikationen	70
5.2. Klinisches Outcome	72
5.3. Radiologisches Outcome	74
5.3.1. Defektfüllung	74
5.3.2. Integration zum umgebenden Knorpel	75
5.3.3. Oberflächenintegrität	75
5.3.4. Intensität und Homogenität	76
5.3.5. Subchondrale Veränderungen	78
6. LIMITATIONEN	84
7. LITERATURVERZEICHNIS	87
Eidesstattliche Versicherung	94
Publikationsliste	96
Danksagung	97
Bescheinigung: Statistik	98

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1** Aufbau des Glykosaminoglykans als zentraler Bestandteil der Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels
- Abbildung 2** Schematische Darstellung der zonalen Gliederung des histologischen Aufbaus hyalinen Knorpels (modifiziert nach Lüllmann-Rauch)
- Abbildung 3** Stadieneinteilung der Osteoarthrose nach Kellgren und Lawrence, aus: Kellgren & Lawrence, 1957
- Abbildung 4** ICRS-Klassifikation des fokalen Knorpelschadens, aus: „International Cartilage Repair Society“ (ICRS): Evaluation Form
- Abbildung 5** Klassifikation der Osteochondrosis Dissecans nach ICRS
- Abbildung 6** Prozedere der autologen Knorpelzelltransplantation nach Brittberg mit Fixierung der Knorpelzellen durch einen Periostlappen
- Abbildung 7** Produktbeispiele für die ACI der zweiten und dritten Generation
- Abbildung 8** Injizierbare mACI
- Abbildung 9** Entscheidungshilfe zur Auswahl des geeigneten knorpelregenerativen Verfahrens nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Tissue Regeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (2013)
- Abbildung 10** Schematische Darstellung des Therapieablaufs der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltransplantation bei aufgetretenen Komplikationen
- Abbildung 11** KOOS Ergebnisse der Kategorien „Pain“, „Symptoms“, „Activities of Daily Living“, „Sport and Recreation“ und „Quality of Life“ vor und 1.5 Jahre nach der Implantation
- Abbildung 12** Noyes Sport Score vor und 1.5 Jahre nach mACI
- Abbildung 13** MRT-Bilder (axiale Schnittführung, fettgesättigte PD-Sequenz) vor und 1.5 Jahre nach BioSeedC© Implantation
- Abbildung 14** Zeitlicher Verlauf von T2-Signalintensität und Glykosaminoglykangehalt nach mACI im Vergleich zum nativen Knorpel

Abkürzungsverzeichnis

ACI	autologe Chondrozytenimplantation
BMI	Body mass index
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
EZM	Extrazelluläre Matrix
GAG	Glykosaminoglykan
ICRS	International Cartilage Repair Society
mACI	Matrix-assistierte, autologe Chondrozytenimplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
WHO	World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)

Zusammenfassung

Ziel: Das Ziel der Studie ist die Analyse von Komplikationen und frühen klinischen und radiologischen Ergebnissen nach der Matrix-assoziierten autologen Chondrozytentransplantation (mACI) im Knie.

Patienten und Methoden: Um die Komplikationen und die Komplikationsrate zu evaluieren, wurden retrospektiv Daten aus 138 Patientenakten erhoben. Alle Patienten wurden im Rahmen der mACI zur Therapie eines vollschichtigen, fokalen Knorpelschadens (ICRS 3 bis 4) im Knie mit dem Knorpeltransplantat BioSeedC® (BioTissue Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) versorgt. Dabei wurden alle interventionsbedürftigen Komplikationen im Durchschnitt 3±2 Jahre nach der Knorpelzelltransplantation erfasst.

An einer Untergruppe von 19 Patienten wurde zudem die klinische Wirksamkeit der mACI anhand von prä- und 1.5 Jahre postoperativ erhobenem KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) und Noyes Sport- und Aktivitätsscore untersucht. Zusätzlich wurde 1.5 Jahre nach der Transplantation eine MRT-Untersuchung des Kniegelenks durchgeführt und die strukturelle Bewertung des Regeneratgewebes anhand des Bewertungstools MOCART 2.0 (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) vorgenommen.

Ergebnisse: Eine Revisionsoperation wurde bei 11.7% der Patienten im Durchschnitt 9 Monate nach mACI durchgeführt. Die Versagensrate betrug 1.4% und war durch Gelenkinfektionen bedingt. Die Revisionsrate von mACI-assoziierten Komplikationen betrug 4.3% bei inkompletter Defektfüllung, Oberflächeneinhomogenitäten, partieller Delamination oder Hypertrophie des Transplantats oder waren auf das Fixationsmaterial des Transplantats zurückzuführen.

Der KOOS verbesserte sich signifikant und klinisch relevant in allen Unterkategorien 1.5 Jahre nach der Transplantation, der Noyes-Score verbesserte sich nicht. Bei über der Hälfte der Patienten wurden Auffälligkeiten im MRT, vor allem hinsichtlich Signalintensität des Regenerats und subchondraler Veränderungen gefunden. Es bestand keine Korrelation zwischen MOCART 2.0 Kategorien und postoperativem KOOS, Defekt- oder Patienteneigenschaften.

Schlussfolgerung: Die mACI stellt eine sichere Therapiemöglichkeit für fokale, vollschichtige Knorpeldefekte im Knie dar. Die Transplantat-assoziierte Komplikationsrate von 4.3% ist gering. 1.4% der Behandlungen scheiterten aufgrund einer Gelenkinfektion. 1.5 Jahre nach der Transplantation profitieren die Patienten signifikant hinsichtlich einer Reduktion der Symptome, einer Erhöhung der Belastbarkeit des Gelenks und einer Steigerung der Lebensqualität. MRT-Bilder zeigen auch 1.5 Jahre nach der Transplantation noch Abweichungen im Vergleich zum nativen Knorpel.

Abstract

Purpose: This study is aimed at analyzing the complication rate and early clinical and radiological outcome after matrix-assisted autologous chondrocyte implantation (mACI) in the knee.

Patients and Methods: To evaluate the complication rate retrospectively, 138 patient reports were reviewed. All patients underwent mACI therapy with BioSeedC© (BioTissue Technologies GmbH, Freiburg, Germany) for focal, full-thickness (ICRS 3 or 4) cartilage defects in the knee. Complications with the need for intervention were analyzed at a mean 3 ± 2 years after implantation. To assess the clinical outcome, a subgroup of 19 patients was scored pre- and 1.5 years post implantation using the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) and Noyes Sports Activity Rating Score. For structural analysis of the graft, a magnetic resonance imaging (MRI) examination was additionally performed 1.5 years after chondrocyte implantation and analyzed with Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART 2.0).

Results: Revision surgery was performed in 11.7% of patients undergoing mACI therapy after mean 9 months with 1.4% failure rate due to joint infection. Only in 4.3% of the cases revision surgeries were directly associated with mACI therapy showing incomplete horizontal defect filling, graft surface irregularities, partial delamination, mild hypertrophy or problems with the fixation material.

KOOS significantly improved in all subdomains 1.5 years after implantation, no change was seen in Noyes activity score. MRI revealed in over half of the patients aberrance regarding repair tissue signal intensity and subchondral changes. No correlation between MOCART 2.0 items and postoperative KOOS, defect parameters or patients characteristics was found.

Conclusion: The mACI is a safe therapy for focal cartilage defects in the knee. The transplant-associated revision rate of 4.3% is very low. The failure rate of mACI was 1.4% due to joint infection. 1.5 years after surgery, a significant and clinically relevant improvement of pain, symptoms, daily and sports activity as well as quality of life was observed. MRI still shows aberrance compared to surrounding native cartilage.

1. FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE

1. Analyse der Revisionsrate und der häufigsten Indikationen für Revisionseingriffe nach mACI

Durch die systematische Analyse von Komplikationen nach mACI soll zum einen die Revisions- und Komplikationsrate bestimmt und zum anderen eventuelle Risikofaktoren für das Auftreten von typischen Komplikationen im Rahmen der mACI identifiziert werden.

Das Bewusstsein über mögliche Komplikationen nach mACI kann zu einer hohen therapeutischen Qualität und Sicherheit beitragen. Zudem soll mit der Kenntnis von Häufigkeit und Risikofaktoren typischer Komplikationen nach mACI eine Grundlage für eine fundierte Patientenberatung und -aufklärung geschaffen werden.

2. Die Evaluation des frühen klinischen Nutzens nach mACI

Durch die Analyse der klinischen Ergebnisse 1.5 Jahre nach der Transplantation soll der frühe Nutzen der mACI überprüft und im Hinblick möglicher Einflussfaktoren untersucht werden.

Auch dies soll einer präoperativen Risiko- und Erfolgsabschätzung dienen und zu einer hohen Qualität in der Patientenaufklärung beitragen.

3. Beschreibung und Analyse der radiologischen Befunde 1.5 Jahre nach mACI

Der klinische Zustand ein bis zwei Jahre nach mACI gilt als prognostisch relevant. Anhand der detaillierten Beschreibung und Auswertung der MRT-Befunde auch nicht-symptomatischer Patienten, soll eine Annäherung an die Beschreibung eines Normalbefundes nach mACI geschaffen werden. Dadurch könnten zukünftige Entscheidungen für oder gegen Revisionsoperationen durch MRT-Kontrollen unterstützt werden.

2. EINLEITUNG

2.1. Aufbau und Funktion des Knorpelgewebes

Die Gelenkflächen von echten Gelenken sind mit hyalinem Knorpel überzogen. Dabei besteht der humane hyaline Knorpel mit nur etwa 1.5-4% des Gesamtvolumens aus wenigen Knorpelzellen, den Chondrozyten (Wong & Hunziker, 2001). Sie sind ovale bis runde Zellen, in Gruppen organisiert und verfügen über einen langsamen, anaeroben Stoffwechsel. Die Chondrozyten stehen untereinander über das Netzwerk der extrazellulären Matrix (EZM) in Verbindung.

Die Extrazellulärmatrix besteht zu 10-20% aus Kollagen, überwiegend des Typs II, das durch eine arkadenartige Anordnung maßgeblich zur Zugfestigkeit des Knorpelgewebes beiträgt. Einen geringeren Anteil an der EZM haben Kollagen IX und XI, die durch Quervernetzung des Kollagens zur Erhöhung der Stabilität beitragen. Darüber hinaus findet sich Kollagen X, das der Mineralisation des Knorpels in der Grenzschicht zum Knochen dient, sowie Kollagen IV, das die zelluläre Eingliederung in die EZM vermittelt.

Etwa 6% der extrazellulären Matrix bildet das Proteoglykan Aggrecan, das über ein Link-Protein an Hyaluronan gebunden ist und auf diese Weise große Komplexe bildet. Aggrecan besteht aus einem Kernprotein, das mit Chondroitinsulfat- und Keratansulfatketten vernetzt ist (vgl. Abb. 1). Durch den stark polyanionischen Charakter des Aggrecans verfügt es über eine hohe Wasserbindungsfähigkeit, wodurch die biomechanischen Eigenschaften des Knorpels maßgeblich beeinflusst werden. Insbesondere die Druckfestigkeit des Knorpels ist von zentraler Bedeutung. Der Wasseranteil der Extrazellulärmatrix beträgt 60-80% und nimmt von der Knorpeloberfläche zu tieferen Knorpelschichten hin ab.

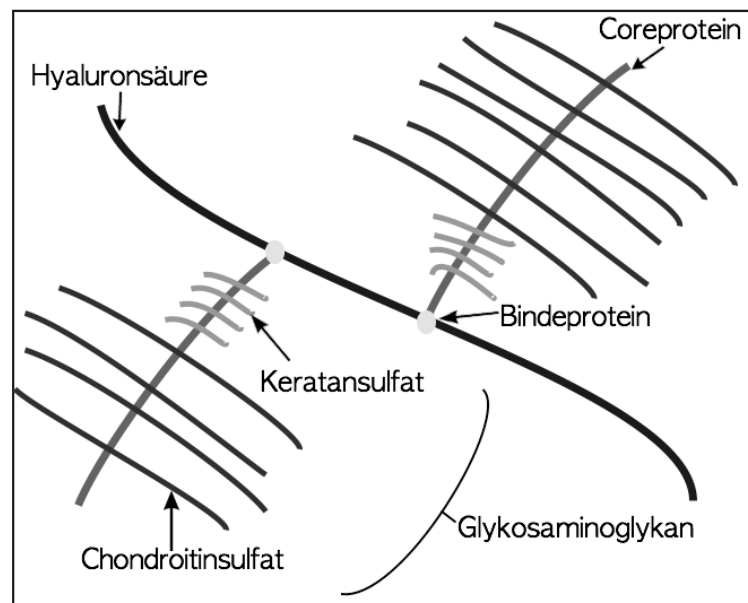


Abbildung 1: Aufbau des Glykosaminoglykans als zentraler Bestandteil der Extrazellulärmatrix des hyalinen Knorpels

Die Proteoglykane werden dabei nicht nur durch die Chondrozyten synthetisiert, sondern auch durch die Synoviozyten der umgebenden Gelenkhaut, der Synovia. Der Turnover erfolgt dabei schneller als der der Kollagenfibrillen und dauert etwa 400-800 Tage (Buckwalter et Mankin, 1998a).

Hyaliner Knorpel lässt sich funktionell und strukturell in vier Zonen untergliedern (Abb. 2):

- Zone I: Tangentialzone

Die der Gelenkhöhle zugewandte Schicht des Knorpels ist die tangential Zone. In ihr verlaufen die Kollagenfibrillen horizontal zur Gelenkoberfläche. Die wenigen Chondrozyten zeigen eine spindelförmige, fast „fibroblastenähnliche“ Morphologie und orientieren sich am Verlauf der Kollagenfibrillen. Die Stoffwechselaktivität der Chondrozyten ist in dieser Schicht sehr gering. Der Wassergehalt ist in der oberflächlichen Schicht am höchsten.

- Zone II: Übergangszone

Unterhalb der Tangentialzone befindet sich die Übergangszone, in der die Kollagenfibrillen nun vertikal orientiert sind. Die Chondrozyten sind oval bis rund geformt und unregelmäßig angeordnet.

- Zone III: Radiärzone

In der Radiärzone setzen die Kollagenfibrillen ihren vertikalen Verlauf fort. Wirkt eine Kompressionskraft auf den Knorpel, so nehmen die vertikalen Fasern der Übergangs- und Radiärzone einen fast horizontalen Verlauf an und wirken den Zugkräften entgegen (Filler, 2010). Die großen, runden Chondrozyten sind säulenförmig angeordnet und sind sekretorisch am aktivsten.

- Zone IV: Mineralisierungszone

Eine lichtmikroskopisch abgrenzbare Linie, die „Tide mark“, markiert die Grenzlinie zur Zone des mineralisierten Knorpels. In ihr sind die Kollagenfibrillen verankert, die Chondrozyten sind klein und kaum noch stoffwechselaktiv. Beim adulten Gelenkknorpel findet keine Nährstoffversorgung aus dem Knochen in oberflächlichere Knorpelschichten hindurch statt. Diese dünne Zone bildet einen wellenförmigen Übergang in den subchondralen Knochen, um die Integrität durch eine vergrößerte Oberfläche zu erhöhen.

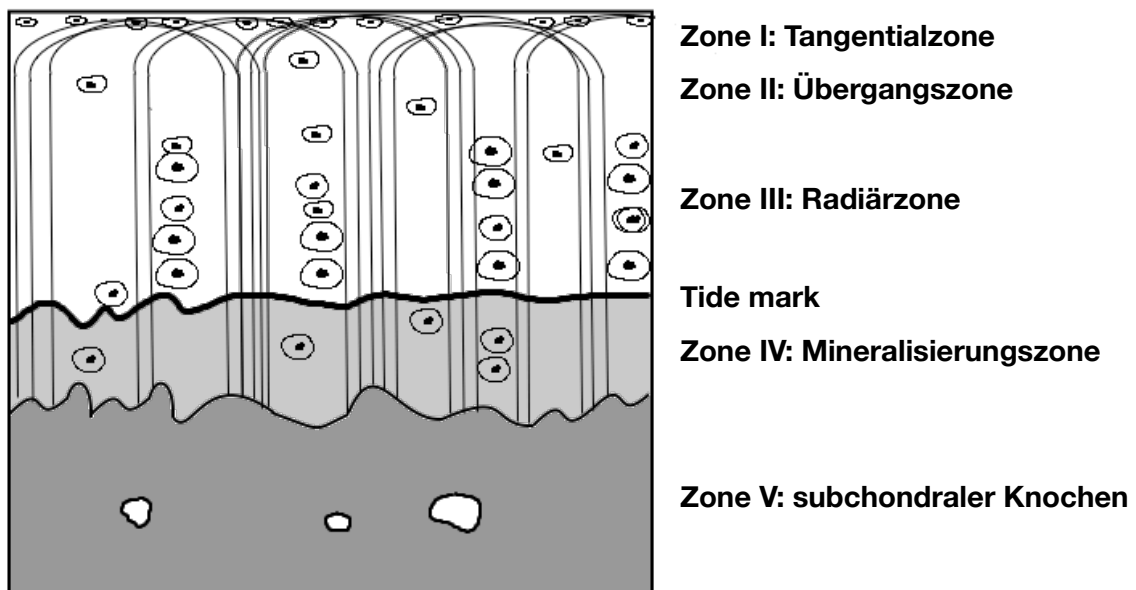


Abbildung 2: Schematische Darstellung der zonalen Gliederung des histologischen Aufbaus hyalinen Knorpels (modifiziert nach Lüllmann-Rauch)

Die EZM ist dabei nicht nur für die biomechanische Stabilität von Bedeutung, sondern auch für die Signalübertragung. Neben der Zell-Zell-Kommunikation werden auch mechanische Reize auf die Zelle durch die EZM vermittelt. Zum Beispiel erfolgt eine

Hochregulation der Proteoglykansynthese durch die Chondrozyten nach vermehrter kompressiver Belastung (Kiviranta et al., 1988).

Das Knorpelgewebe wirkt bei den auftretenden Belastungen durch seine elastischen Eigenschaften stoßdämpfend, kraftverteilend und sorgt gemeinsam mit der Synovia für ein reibungsfreies Gleiten der Gelenkpartner.

Entgegen der langjährigen Meinung soll die Knorpeloberfläche jedoch nicht perfekt glatt und mit dem Gelenkpartner kongruent sein. Vielmehr sammelt sich Gelenkflüssigkeit in den kleinen Unregelmäßigkeiten des Knorpels und bewirkt so ein nahezu reibungsfreies Gleiten, ähnlich eines Wasserkissenbootes auf dem Wasser (Filler, 2010).

Die Nutrition erfolgt ebenfalls durch die Gelenkflüssigkeit. Durch intermittierende Be- und Entlastung wird ein Flüssigkeitenstrom aus der Gelenkhöhle in das Knorpelgewebe erzeugt, durch den Nähr- und Abfallstoffe ausgetauscht werden. Sowohl die negative Ladung der Proteoglykane, die die stromeinwärtstreibende Kraft darstellt, als auch die entgegengesetzte Wirkung von Kompression und Unterdruck im Gelenkspalt, regulieren den Wasserhaushalt im Knorpelgewebe (Filler, 2010).

2.2. Pathophysiologie von Gelenkknorpeldefekten

Im gesunden Knorpelgewebe besteht ein Gleichgewicht zwischen dem Auf- und Abbau der Extrazellulärmatrix. Dieser stetige Umbau wird dabei physiologischerweise durch Zytokine, Wachstumsfaktoren und Matrixmetalloproteinasen gesteuert.

Diese Homöostase ist bei Arthrose gestört: Es kommt zu einem Übergewicht von katabolen Prozessen. Mechanische, oxidative, metabolische und inflammatorische Prozesse treiben die Degeneration von Knorpelgewebe und die Apoptose von Chondrozyten voran.

Lokale Schädigungen des Knorpels, zum Beispiel durch mechanische Überbelastung, führen zur vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren wie Interleukin 1 und 6 sowie TNF- α (Günther & Fickert, 2009; Filler, 2010). Diese aktivieren Matrixmetalloproteinasen, darunter Kollagenasen und Gelatinasen, die als proteolytische Enzyme den Abbau des Knorpelgewebes fördern und gleichzeitig die Syntheseleistung der Chondrozyten reduzieren (Günther & Fickert, 2009). Die Konzentration von Enzymen, die die Matrixmetalloproteinasen wiederum hemmen - so genannte „Tissue Inhibitors of Matrixmetalloproteinasen“ - sind zugleich im arthrotischen Gelenk reduziert. Die Konzentration anaboler Mediatoren wie TGF- β , IGF und PDGF nimmt physiologischerweise mit dem Alter ab, was zusätzlich das regenerative Potenzial des Knorpels erniedrigt (Günther & Fickert, 2009).

Der zunehmende Proteoglykanverlust führt zur Demaskierung zunächst der oberflächlichen Kollagenfibrillen, die vor dem weiteren Abbau durch proteolytische Enzyme nun noch weniger geschützt sind. Diese Fibrillationen, also Auffaserungen der Knorpeloberfläche, sind häufig erste makro- und mikroskopische Hinweise auf eine Störung des Gleichgewichts. Nachfolgend kommt es zu einem vermehrten Wassereinstrom in das Gewebe, es wird weicher und ist mechanisch weniger belastbar. Durch die Oberflächenunregelmäßigkeiten ist auch der Reibungswiderstand erhöht und die Knorpeldegradation schreitet in tiefere Zonen voran. Kleine Knorpelfragmente unterhalten einen inflammatorischen Reizzustand, es bildet sich durch die Entzündung der Synovialis ein Erguss, der den Wasserhaushalt des Knorpels weiter stört: Der erhöhte Druck im Gelenkinneren bewirkt einen vermehrten Wassereinstrom in das Knorpelgewebe, wodurch sich die Belastbarkeit des Knorpels reduziert (Filler, 2010).

Zudem verringert der Gelenkserguss die Vaskularisation der Synovialis und durch die Entzündung erhöht sich die Permeabilität der die Gelenkhaut versorgenden Blutgefäße. Dadurch gelangen auch vermehrt größere Moleküle in das Gelenk und erhöhen den Reibungswiderstand der Synovia. Die Entzündung geht mit einer lokalen azidotischen Stoffwechsellage einher, was in einer geringeren Syntheseleistung der Chondrozyten resultiert. Die Kapazität des Knorpels zum Remodeling ist verringert (Filler, 2010).

Das Gelenk wird durch die entzündliche Beteiligung der gut innervierten Synovialmembran schmerzhaft.

Schreitet dieser Prozess voran, werden als nächstes größere Defekte sichtbar, wie etwa Knorpelfissuren oder größere Defektstellen, die bis zum subchondralen Knorpel reichen können. In späteren Stadien der Arthrose reagiert der subchondrale Knochen auf die übermäßige Beanspruchung und es bilden sich Osteophyten und Knochenzysten aus.

Histologisch zeichnet sich arthrotisches Knorpelgewebe durch ein inhomogenes Bild aus Inflammation, Degradation, Nekrose und Regeneration aus (Hunziker & Wong, 2001).

2.3. Osteoarthritis

Während im deutschen Sprachgebrauch vor allem die Begriffe „Arthrose“, „Gelenkverschleiß“, „Osteoarthrose“ oder „Arthrosis deformans“ verwendet werden, ist im englischen Sprachgebrauch der Terminus „Osteoarthritis“ als Ausdruck der inflammatorischen Pathophysiologie gebräuchlich.

Die Osteoarthritis ist dabei laut WHO definiert als eine chronisch-progrediente Gelenkerkrankung mit Verlust an Knorpelsubstanz. Sie wird allgemein aufgefasst „als eine Gruppe von Erkrankungen unterschiedlicher Ätiologie, aber mit ähnlicher biologischer, morphologischer und klinischer Erscheinung. Dabei beschränkt sich die Osteoarthritis nicht nur auf den Gelenkknorpel, sondern betrifft das gesamte Gelenk, einschließlich des subchondralen Knochens, der Bänder, der Gelenkkapsel, der Synovialmembran und der periartikulären Muskulatur“ (Kuettner & Goldberg, 1995).

Gesunder hyaliner Knorpel erscheint makroskopisch bläulich-weißlich bis transparent. Mit zunehmender Degeneration nimmt die Unregelmäßigkeit der Oberfläche im Sinne oberflächlicher Fibrillationen, tieferen Fissuren, Knorpelulzerationen bis hin zu vollschichtigen Läsionen zu. Durch die Anreicherung von Stoffwechselendprodukten erscheint der Knorpel nun gelblich-trüb.

Grundsätzlich kann jedes Gelenk von Arthrose betroffen sein. Besonders häufig findet sich die Arthrose in mechanisch stark belasteten Gelenken der unteren Extremitäten, vor allem im Hüft- und Kniegelenk. Der Arthrose an den Gelenken der Hand scheint eher eine genetische oder metabolische Ursache zugrunde zu liegen.

Als Risikofaktoren gelten neben dem fortgeschrittenen Alter, eine genetische Prädisposition, Überlastung durch Übergewicht, durch starke Beanspruchung in Beruf und Freizeit oder durch Fehlstellungen, aber auch Immobilisation trägt durch eine Verschlechterung des Stoffwechsels zur Arthrose bei. Außerdem spielen systemische Erkrankungen, wie Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, eine Rolle in der Entstehung von Osteoarthritis.

Bestehen keine angeborenen oder erworbenen Gelenkschäden und besteht keine systemische Erkrankung, die als Ursache der Arthrose angesehen werden können, spricht man von einer idiopathischen Arthrose. Die sekundäre Arthrose dagegen entwickelt sich auf dem Boden einer systemischen Erkrankung mit Beteiligung des Gelenks (Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Stoffwechselerkrankungen oder Infektionserkrankungen) oder durch mechanische Risikofaktoren. Mechanische Risikofaktoren sind zum Beispiel Frakturen mit Gelenkbeteiligung oder resultierender Achsabweichung, Verletzung von Gelenkbinnenstrukturen wie Menisken und Bändern, chronische Mikrotraumata, angeborene oder erworbene Gelenkerkrankungen mit ungünstiger Gelenkkongruenz wie Hüftdysplasie, subchondrale Osteonekrosen, Epiphysiolysis capitis femoris oder andere knöcherne Dysplasien, Achsabweichungen und Syndrome, die mit einer Hypermobilität der Gelenke einhergehen (Günther & Fickert, 2009).

Unabhängig von den zugrundeliegenden Risikofaktoren ist das Zusammenspiel von genetischen, metabolischen, konstitutionellen, endokrinen und nicht zuletzt mechanischen Faktoren für die Progredienz der Arthrose entscheidend (Günther & Fickert, 2009).

In frühen Stadien der Arthrose verläuft die Erkrankung meist symptomlos. Die Schmerzen treten dann zunächst nach Belastung auf, später auch in Ruhe und nachts. Es kommt zum typischen „Anlaufschmerz“. Eine Morgensteifigkeit des betroffenen Gelenks, die weniger als 30 Minuten anhält, ist ebenfalls ein typisches Symptom der fortgeschrittenen Arthrose. Unspezifische Zeichen sind dagegen Bewegungseinschränkungen, Krepitationen, Schwellungen und Entzündungszeichen.

Eine Korrelation zwischen den anamnestisch erhobenen Symptomen und dem radiologischen Schweregrad der Arthrose muss dabei nicht unbedingt bestehen.

Die radiologische Klassifikation nach Kellgren und Lawrence ist zur Stadieneinteilung der Osteoarthritis weit verbreitet (Kellgren & Lawrence, 1957). Kellgren und Lawrence beschrieben fünf Schweregrade der Osteoarthritis in Abhängigkeit vom Nachweis typischer radiologischer Veränderungen wie dem Vorhandensein von Osteophyten,

einer Gelenkspaltverschmälerung, einer subchondralen Sklerosierung, einer subchondralen Zystenbildung und von Knochendeformation (Abb. 3).

Das Stadium 0 bezeichnet dabei das Fehlen von diesen Veränderungen im Röntgenbild, Stadium 1 das mögliche Vorhandensein einer oder mehrerer Veränderungen. Im Stadium 2 werden minimale Veränderungen sichtbar. Stadium 3 bezeichnet die moderate und Stadium 4 die starke Ausprägung der genannten Veränderungen (Kellgren & Lawrence, 1957).

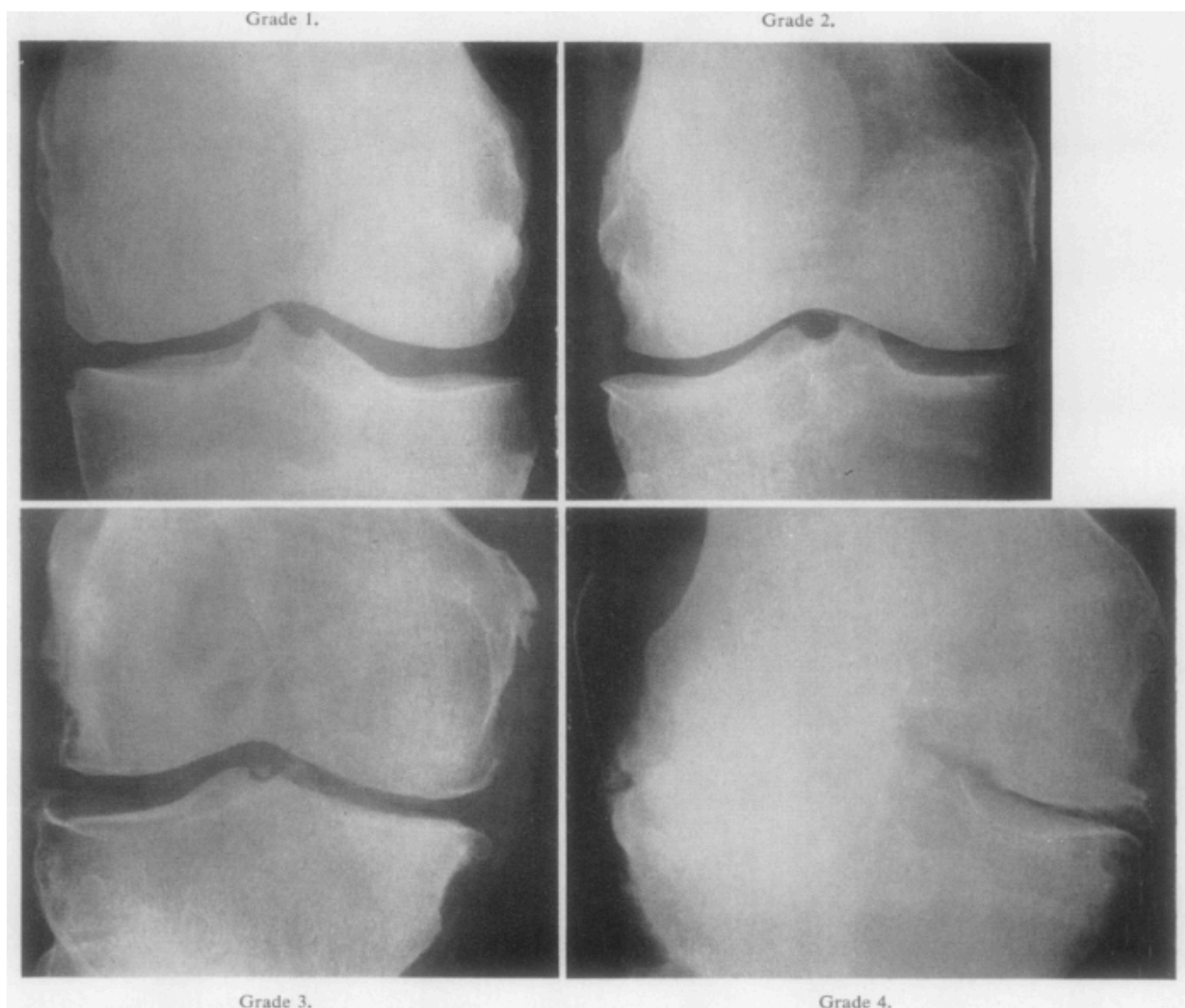


Abbildung 3: Stadieneinteilung der Osteoarthrose nach Kellgren und Lawrence, aus: Kellgren & Lawrence, 1957

Mit Hilfe der Klassifikation der „International Cartilage Repair Society“ (ICRS) aus dem Jahre 2000 ist die arthroskopische Beurteilung vor allem fokaler Knorpeldefekte noch besser möglich (Brittberg et al., 2000; Abb. 4). Sie wurde in Anlehnung an die Outerbridge-Klassifikation entwickelt und fokussiert sich allein auf den Höhenverlust des Knorpels (Outerbridge, 1961). Die Bestimmung der Defektgröße oder die eventuelle Beteiligung subchondraler Strukturen sind jedoch nicht Bestandteil der ICRS-Klassifikation.

Grad 0 entspricht dem normalen Knorpel. Bei Grad 1 weist der Knorpel oberflächliche Läsionen auf, z.B. lokale oder generalisierte Knorpelerweichung, Fissuren oder kleine Löcher. Bei Grad 2 liegen dagegen tiefere, bis zur Tiefe von maximal 50% der Knorpeldicke reichende Läsionen vor. Bei Grad 3 sind die Knorpeldefekte tiefer als 50% der Knorpeldicke und Grad 4 beschreibt die Ausdehnung bis in den subchondralen Knochen hinein.

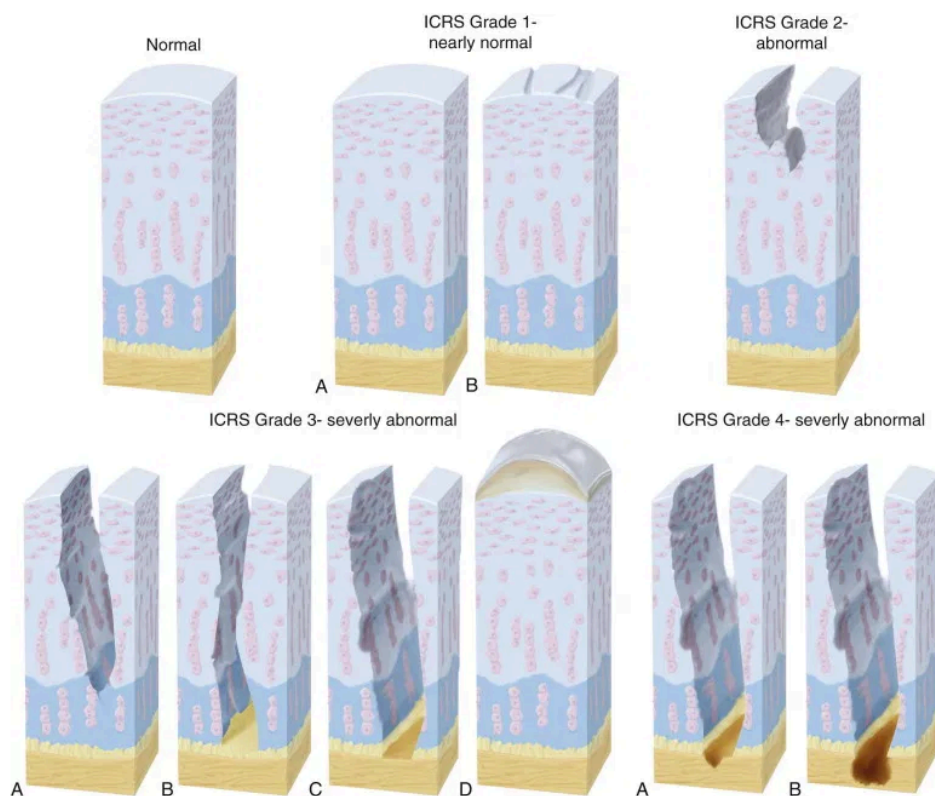


Abbildung 4: ICRS-Klassifikation von fokalen Knorpelschadens, aus: „International Cartilage Repair Society“ (Brittberg et al., 2000)

Die Therapie der Arthrose hat die Schmerzreduktion, die Verbesserung der Funktion des Gelenks und somit die Erhöhung der Lebensqualität des Patienten zum Ziel. Dabei richten sich die therapeutischen Maßnahmen sowohl nach dem subjektiven Beschwerdebild des Patienten als auch nach radiologischen Befunden und individuellen Anforderungen in Beruf, Alltag und Sport.

Bei aktivierten Arthrosen, also bei akut inflammatorischen Gelenken, wird eine vorübergehende Belastungsreduktion und Kryotherapie empfohlen.

Prinzipiell sind jedoch Bewegungen mit vornehmlich zyklischen Belastungsmustern und einer geringen Gelenkbelastung wie Radfahren oder Schwimmen zu präferieren. Neben der physiotherapeutisch unterstützten Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit sind Analgetika und Antiphlogistika unter Berücksichtigung eventueller Komorbiditäten und gegebenenfalls intraartikuläre Injektionen von Glukokortikoiden oder Hyaluronsäure Mittel der Wahl. Orthopädische Hilfsmittel wie Schuhzurichtungen, Bandagen oder Gehhilfen können unterstützend helfen.

Bei erfolgloser konservativer Therapie kann eine operative Maßnahme erforderlich werden, wobei der arthroskopischen Knorpelglättung bei primär arthrotischen Veränderungen eine untergeordnete Bedeutung zukommt.

Bei einem fortgeschrittenen Knorpelverschleiß kann ein Gelenkersatz indiziert sein, sofern ein entsprechender Leidensdruck des Patienten besteht. Dabei kann eine totale, das heißt das gesamte Gelenk ersetzende oder unikondyläre Prothese verwendet werden, die bei stabilen Bandverhältnissen nur den medialen oder lateralen Teil des Kniegelenks ersetzt. Im Jahr 2018 wurden laut dem Endoprothesenregister in Deutschland 120.000 Erstimplantationen von Knieprothesen durchgeführt (Grimberg et al., 2019).

Ist der Knorpelschaden dagegen fokal, kommen weniger invasive, knorpelregenerative Maßnahmen in Frage. Die Methoden zur knorpelregenerativen Therapie werden im Abschnitt 2.8 vorgestellt.

2.4. Osteochondrosis dissecans

Als Ursache von Schäden des Gelenkknorpels kann auch die Osteochondrosis dissecans (OD) gezählt werden. Die OD ist eine aseptische Knochennekrose des subchondralen Knochens, die sich überwiegend am medialen Kondylus des Kniegelenks manifestiert. Die genaue Ursache der OD ist unklar, wobei mechanischen Faktoren eine bedeutende Rolle bei der Entstehung zugetragen wird. So sind häufig sportlich aktive Kinder und junge Erwachsene im Alter von zehn bis 20 Jahren betroffen, dreimal häufiger männliche Patienten.

Die Vaskularisationsstörung führt primär zur Nekrose des subchondralen Knochens und zur Ausbildung eines Dissekats mit einer demarkierenden Sklerosezone. Das Dissekat kann sich vollständig aus dem „Mausbett“ lösen und als freier Gelenkkörper („Gelenkmaus“) in den Gelenkspalt gelangen.

Im MRT lassen sich bereits frühe Stadien der OD gut identifizieren. Die Arthroskopie ist ein wichtiges diagnostisches Instrument zur Beurteilung von Zustand des Knorpels und zur Prüfung der Stabilität des Dissekats.

Die ICRS hat im Jahre 2000 eine auf arthroskopischen Befunden basierende Klassifikation der OD veröffentlicht (Brittberg et al., 2000; Abb. 5):

- Stadium I: Der Knorpel ist weich, die Oberfläche intakt und das Dissekat stabil
- Stadium II: Das Dissekat ist stabil, die Knorpeloberfläche teilweise unregelmäßig
- Stadium III: Das Dissekat ist nicht disloziert, aber avital („dead in situ“)
- Stadium IV: Das Dissekat ist disloziert

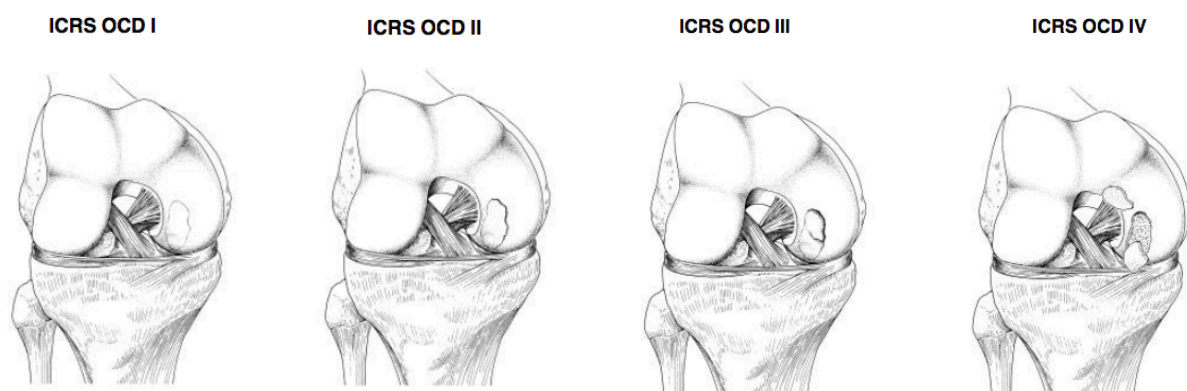


Abbildung 5: Klassifikation der Osteochondrosis Dissecans nach ICRS

Die konservative Therapie der OD sieht eine Entlastung des Gelenks vor und ist bei kleinen Herden der frühen Stadien 1 bis 2 zu 50% erfolgreich (Cahill, 1995). In den meisten Fällen erfolgt jedoch eine arthroskopische Intervention durch retrograde Anbohrung (Stadium 1 und 2) bzw. anterograde Anbohrung mit Fixierung des Knorpelflakes durch resorbierbare Nägel (Stadium 3), um die Durchblutungssituation zu verbessern. Die Erfolgsrate ist hier bei offenen Wachstumsfugen höher (Cahill, 1995). Im Endstadium kann unter Umständen eine Refixierung des Dissekats erfolgen, andernfalls stehen knorpelregenerative Verfahren zur Verfügung.

2.5. Traumatische Knorpeldefekte

Traumatisch bedingte Knorpelschäden sind vor allem bei jungen und sportlich aktiven Patienten präsent. Nach Franke werden Knorpelkontusionen ohne makroskopische Schädigung, Impressionen des Knorpels, Knorpelfrakturen und osteochondrale Frakturen unterschieden (Franke, 1980). Diese fokalen strukturellen Knorpeldefekte können unbehandelt in eine sekundäre Arthrose übergehen, weshalb eine frühe Therapie entscheidend ist.

Typischer Unfallmechanismus chondraler Frakturen ist zum Beispiel die Patellaluxation mit Lokalisation der Knorpelfraktur an der medialen Patellafacette. Aber auch Kniebinstorsionen oder ein direktes Trauma des Kniegelenks können zum Abscheren des Knorpels der Patella oder des Femurkondylus führen.

Auch repetitive Mikrotraumata können über einen erniedrigten Proteoglykangehalt und Veränderungen im Kollagenetzwerk bei Überschreiten des endogenen Reparaturpotenzials zu Knorpelschäden führen (Buckwalter, 1998b).

Ein MRT dient zur Sicherung der Diagnose, in einer Arthroskopie können Ausmaß und Stabilität des Defekts genauer beurteilt und eine entsprechende Therapie eingeleitet werden.

Nicht selten bestehen bei traumatischen Knorpelschäden auch Verletzungen anderer Kniebinnenstrukturen, die das weitere therapeutische Vorgehen mit beeinflussen.

2.6. Epidemiologie von Gelenkknorpeldefekten

Osteoarthritis ist die häufigste Gelenkerkrankung weltweit und mit einer erheblichen sozioökonomischen Belastung verbunden (Michael et al., 2010). Am häufigsten betroffen ist das Kniegelenk, gefolgt vom Hüftgelenk, den Gelenken der Hand, der Wirbelsäule und der Schulter (Engelhardt, 2003).

Genauere Daten zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoarthrose in Deutschland existieren nicht.

Van Saase et al. (1989) haben die Prävalenz der Arthrose in mehreren Gelenken in den Niederlanden untersucht und als Kellgren und Lawrence Grad >2 definiert. Es zeigte sich eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter, wobei Frauen häufiger von Gon- und Coxarthrose betroffen waren als Männer. So betrug die Prävalenz der Gonarthrose unter den 50- bis 55-Jährigen bis zu 15% und stieg bei den über 80-Jährigen auf bis zu 55%.

Günther und Fickert schätzen, dass etwa 10-20% der deutschen Bevölkerung zwischen 70 und 80 Jahren eine röntgenologisch nachweisbare Gon- bzw. Coxarthrose vorweisen, wobei etwa die Hälfte symptomatisch seien.

Die Inzidenz und Prävalenz von traumatischen Gelenkknorpeldefekten dürften dagegen deutlich geringer sein als bei der Arthrose. Da vor allem junge Patienten von traumatischen Knorpelschäden betroffen sind und diese eine Progression zur sekundären Arthrose zeigen können, ist die Relevanz dieser Patientengruppe dennoch nicht zu unterschätzen.

Ein therapeutischer Ansatz bei fokalen Knorpelschäden ist die mACI. Sie strebt in beiden Fällen neben der klinischen Verbesserung auch die Verhinderung beziehungsweise Verzögerung gelenkersetzender Therapien an.

2.7. Übersicht der Knorpelzelltherapien

Knorpelgewebe verfügt aufgrund der geringen Vaskularisation, dem damit verbundenen Stoffaustausch über Diffusion und dem bradytrophen Stoffwechsel sowie aufgrund der geringen Zellzahl über ein geringes endogenes Regenerationspotenzial (Brittberg et al., 1994). Die Therapie von Knorpelläsionen stellt daher eine besondere Herausforderung dar. Kleine Knorpeldefekte können eine Progredienz zu einer sekundären, generalisierten Arthrose zeigen (Michael et al., 2010). Bei einer immer älter werdenden Bevölkerung mit steigendem Anspruch an Aktivität und Freizeitgestaltung, hat sich die Regenerative Medizin in den letzten Jahren auch auf dem Feld der Knorpeltherapien rasant weiterentwickelt (Davies & Kuiper, 2019).

Die Anfänge der Knorpeltherapie markieren Pridie und Beck, die in den 1950er Jahren die Idee hatten, endogene Zellen zu nutzen, um Knorpelschäden zu behandeln. Durch die Eröffnung des Markraumes unterhalb der Knorpelläsion erhofften sie sich die Akkumulation von multipotenten Stammzellen in der Defektzone. Die Zellen differenzierten zu Knorpel-ähnlichen und Fibroblasten-ähnlichen Zellen, die schließlich für Knorpel untypische Bestandteile der EZM sezernierten. Es bildete sich faserknorpelartiges Gewebe mit geringer mechanischer Belastbarkeit im Vergleich zu nativem Knorpel (Niemeyer et al., 2016a).

Bereits seit den frühen 1990er Jahren wird die autologe Knorpelzelltransplantation in der Therapie von fokalen Knorpelläsionen eingesetzt. Brittberg et al. beschrieben als erstes ein Verfahren, bei dem patienteneigene Knorpelzellen unter Laborbedingungen vermehrt und anschließend in den Defekt transplantiert wurden (Abb. 6) (Brittberg et al., 1994; Brittberg et al., 1999). Dazu musste dem Patienten zuerst ein wenig Knorpelgewebe aus einem unbelasteten Bereich des Kniegelenks entnommen werden, um die Knorpelzellen dann im Labor enzymatisch aus dem Gewebe zu isolieren. Danach wurden die Zellen dedifferenziert, um sie anschließend zu vermehren. War die gewünschte Zellzahl erreicht, konnten die Knorpelzellen in einer zweiten Operation wenige Wochen nach der Entnahme des Spenderknorpels dem Patienten wieder an die Defektstelle implantiert werden (Brittberg et al., 1994). Um

die Knorpelzellen im Defekt zu fixieren, wurden diese durch einen Periostmantel, der am gesunden Knorpel festgenäht wurde, bedeckt. Nach der Implantation der Zellen sollten diese eine Knorpelmatrix bilden und den Defekt verschließen.

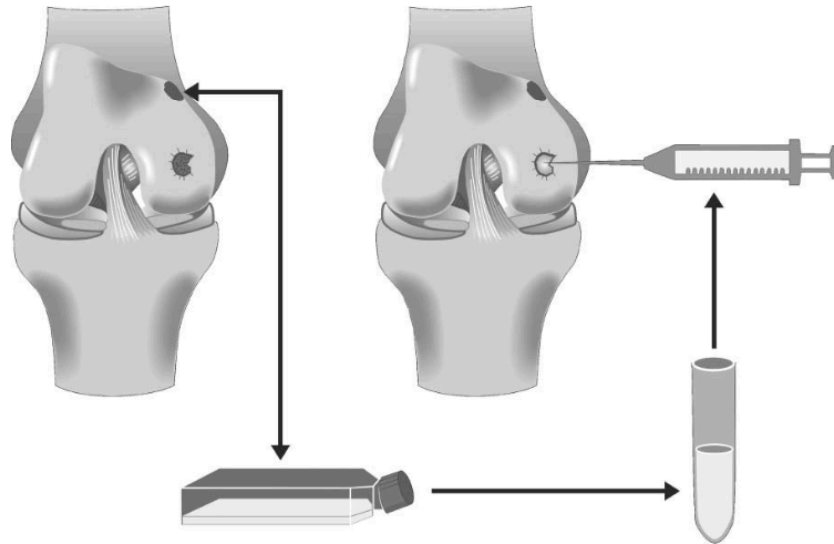


Abbildung 6: Prozedere der autologen Knorpelzelltransplantation nach Brittberg mit Fixierung der Knorpelzellen durch einen Periostlappen, aus: Marlovits, 2008

Diese Methode ist heute bekannt als autologe Knorpelzelltransplantation (ACI, autologous chondrocyte implantation) der ersten Generation. Als häufige Komplikation trat in 10-15% der Patienten eine Hypertrophie des transplantierten Periosts auf, die mit vermehrter Symptomatik und einer Ablösung des Transplantats verbunden war (Marlovits, 2008). Dies führte zu einem insgesamt nicht zufrieden stellenden Ergebnis. Aus diesem Grund wurden in den Folgejahren synthetische Membranen entwickelt, mit denen der Defekt anstelle des Periosts bedeckt wurde.

Mit Hilfe der synthetischen Membranen können die transplantierten Zellen im Defekt stabilisiert werden und das Risiko der Hypertrophie des Transplantats wird umgangen (Pestka et al., 2018; Harris et al., 2011). Die derzeit verwendeten Membranen bestehen überwiegend entweder aus Kollagen I und III porcinen oder bovinen Ursprungs.

Diese Produkte werden heute als ACI der zweiten Generation in der klinischen Praxis verwendet (Abb. 7, links). Die Fixierung der Membranen erfolgt entweder durch Annähen an den umgebenden Knorpel oder mittels Fibrinkleber.

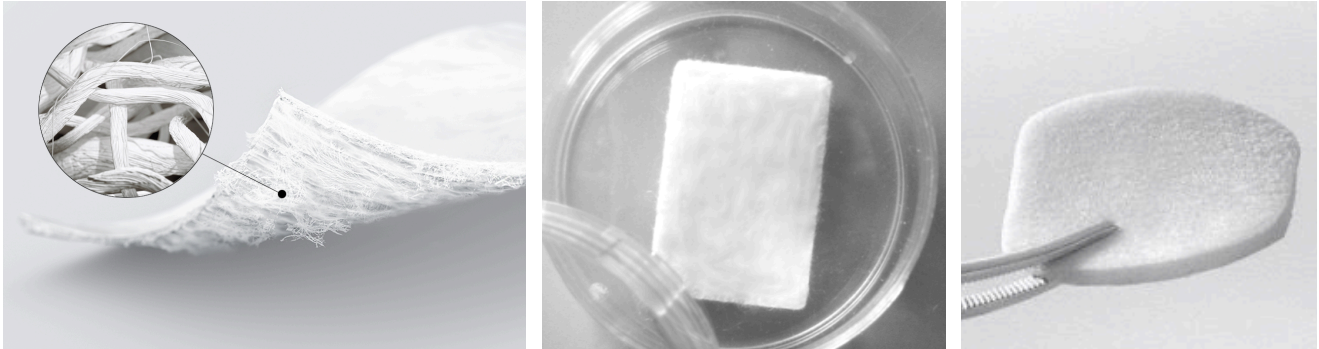


Abbildung 7: Links: Produkt für die ACI der zweiten Generation, hier das Produkt Chondro-Gide der Firma Geistlich Surgery, aus porcinem Kollagen, Mitte: Dreidimensionale Matrix aus PGA der Firma Biotissue, Produkt chondrotissue®, ACI der dritten Generation. Rechts: Produkt Novocart® 3D aus bovinem Kollagen der Firma Tetec AG, ACI der dritten Generation

Bei der ACI der dritten Generation wurde die Membran durch eine dreidimensionale Matrix aus verschiedenen Materialien wie zum Beispiel Kollagen oder Hyaluron ersetzt (Abb. 7, Mitte und rechts).

Darüber hinaus werden zellfreie und zellbasierte Produkte unterschieden und den verschiedenen Generationen zugeordnet. Zellprodukte gehören überwiegend Produkten der dritten Generation an:

In der Matrix werden die im Labor vermehrten autologen Knorpelzellen bereits kultiviert und können innerhalb dieser transplantiert werden. Durch die dreidimensionale Ausrichtung der Matrix wird das Zellsignaling und somit die Differenzierung in chondrogener Richtung bereits vor der Transplantation beeinflusst (Sittinger et al., 1996; Endres et al., 2007). Die komplexen Vorgänge bei der Interaktion zwischen Extrazellulärmatrix und den Chondrozyten ist momentan wenig verstanden, aber der Einfluss einer dreidimensionalen Umgebung auf die Zellkommunikation, die Differenzierung und Migration der Zellen ist belegt (Sittinger, 1996). Die Matrices sind bioresorbierbar und degradieren ohne zytotoxische Abbauprodukte innerhalb weniger Monate.

Die Matrices bestehen aus Hyaluronsäure, Kollagenen oder aus einem Polymergemisch und sind meist in verschiedenen Größen erhältlich. Intraoperativ muss der Bereich des Knorpeldefekts debridiert werden, das bedeutet, dass defekter hyaliner Knorpel unter Erhalt der Mineralisierungszone entfernt wird und eine stabile knorpelige Umgebung, die sogenannte Knorpelschulter, erzeugt wird. Danach muss die Matrix korrekt an die Geometrie des Defekts angepasst werden. Dazu wird zuerst mithilfe einer Schablone ein Abdruck des Defekts genommen und dann die Matrix passend zugeschnitten.

Um diesen Schritt weiter zu vereinfachen, wurden injizierbare, viskose Zellsuspensionen entwickelt. Da die vermehrten autologen Chondrozyten in einer Lösung mit Albumin und Hyaluronsäure geliefert werden und intraoperativ mit einer vernetzenden Lösung gemischt werden, handelt es sich auch bei diesem Vorgehen um eine Matrix-assistierte autologe Knorpeltransplantation (mACI). Die Applikation dieser Suspension kann arthroskopisch oder in einer Mini-Arthrotomie erfolgen. Somit sind auch schwer zugängliche Defektstellen erreichbar.

Es gibt aber auch Produkte, bei denen Suspensionen aus Aggregaten von autologen Chondrozyten ohne Zugabe eines Biomaterials eingesetzt werden. Als Trägersubstanz dient die durch die autologen Chondrozyten selbst synthetisierte Matrix. Diese kugelförmigen Aggregate sind ähnlich wie die gelbasierten Produkte selbstadhärent und bedürfen keiner weiteren Fixierung wie Fibrinkleber oder Nahtmaterial (Kreuz et al., 2018; Niemeyer et al., 2016b; Niemeyer et al., 2019c) (Abb. 8).



Abbildung 8: Injizierbare mACI. Links: NOVOCART® Inject der Firma Tetec, rechts: Spherox der Firma CO.DON AG

Ein weiteres Verfahren stellt der osteochondrale Transfer dar: In einem einzeitigen Verfahren kann Knorpel innerhalb des Kniegelenks transplantiert werden. Dabei wird ein zylinderförmiges Transplantat aus Knorpel inklusive dem subchondralen Knochen aus einem unbelasteten Areal des Kniegelenks entnommen und in die Defektstelle gesetzt. In Form der Mosaiktechnik wurden in der Vergangenheit mehrere dieser osteochondralen Zylinder nebeneinandergesetzt, um auch größere Defekte zu füllen. Der osteochondrale Transfer wird derzeit aber nur noch bei kleinen osteochondralen Defekten durchgeführt. Bei größeren osteochondralen Defekten wird eine Form der ACI mit einer Spongiosatransplantation kombiniert.

In Abhängigkeit von der Größe des Knorpeldefektes empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) verschiedene knorpelregenerative Therapien (Niemeyer et al., 2013). Abbildung 9 zeigt eine Übersicht der Empfehlungen zur Wahl der knorpelregenerativen Therapie in Abhängigkeit von der Größe und Tiefe des Defekts.

Bei fokalen Knorpeldefekten mit einer Größe ab 3-4cm² ist laut DGOU eine ACI der zweiten oder der dritten Generation indiziert. Das entspricht der Fläche einer 10-Cent-Münze. Bei jungen Patienten oder bei Patienten mit einem hohen Aktivitätsgrad wird eine ACI der zweiten bzw. dritten Generation auch bereits ab einer Defektgröße von 2,5 cm² empfohlen.

Zu beachten ist hierbei, dass für die Therapieentscheidung die Größe des Knorpeldefekts nach der Präparation, also nach dem Debridement, entscheidend ist.

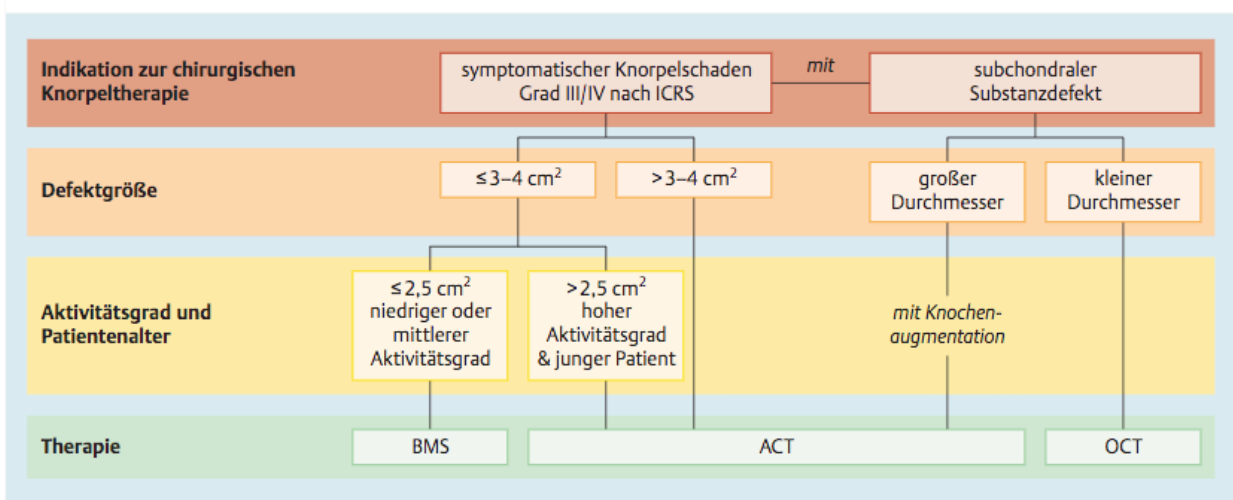


Abbildung 9: Entscheidungshilfe zur Auswahl des geeigneten knorpelregenerativen Verfahrens nach den Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Tissue Regeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (2013). BMS = Bone Marrow Stimulation, ACT = Autologe Chondrozyten Transplantation; OCT = osteochondrale Transplantation, aus: Niemeyer et al., 2013

Kleinere Defekte erfüllen laut DGOU die Indikation zur Knochenmarkstimulation, zum Beispiel mittels Mikrofrakturierung. Bei diesem Verfahren wird der subchondrale Knochen eröffnet und so Stammzellen aus dem Knochenmark das Einwandern in den Knorpeldefekt ermöglicht.

Es hat sich gezeigt, dass durch die Mikrofrakturierung ein eher faserknorpelartiges Regenerat erzeugt wird (Saris et al., 2008). Dieses ist im Vergleich zu nativem Knorpelgewebe hinsichtlich biomechanischer Eigenschaften und klinischem Outcome bei gleicher Versagensrate unterlegen (Saris et al., 2008; Everhart et al., 2019).

Die Mikrofrakturierung kann auch in Kombination mit Materialien der ACI in einem sogenannten zellfreien Ansatz verwendet werden. Die Membran bzw. die Matrix wird nach Eröffnung des Markraums über den Defekt gelegt und verhindert die Ausbreitung der Zellen und Wachstumsfaktoren im gesamten Gelenk. Zudem sollen die Biomaterialien die gleichmäßige Verteilung der Zellen im Defekt gewährleisten und deren Differenzierung und Proliferation unterstützen. Dieses zellfreie Verfahren unter Einsatz der vorgestellten Biomaterialien wird Matrix-gestützte Chondrogenese genannt. Vorteil dieses Verfahrens ist, dass sich der Patient nur einer Operation unterziehen muss und kein Knorpel entnommen werden muss.

Daten über die Anzahl der jährlich durchgeführten Knorpelzelltransplantationen in Deutschland existieren nicht.

Im Jahre 2013 wurde das KnorpelRegister als Initiative der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU gestartet. Dieses sammelt Daten von Patienten nach knorpelregenerativen Eingriffen aus über 150 Zentren aus Deutschland, Österreich und der Schweiz mit dem Ziel der Evaluation von Ergebnissen und Komplikationen. Das Register beinhaltet mittlerweile die Daten von etwa 2500 Patienten nach autologer Chondrozytentransplantation, überwiegend im Kniegelenk (Angele et al., 2019).

Auch die jährlich steigende Anzahl neuer Publikationen aus klinischen und präklinischen Studien aus dem Feld der regenerativen Knorpeltherapie spiegelt das große Interesse und die Aktualität auf diesem Gebiet wider.

2.8. Literaturanalyse der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltherapie

Die Matrix-assoziierte, autologe Chondrozytentransplantation hat sich in den letzten Jahren zu einem etablierten Verfahren zur Therapie großer, fokaler Knorpeldefekte entwickelt.

Trotz der umfangreichen Bemühungen im Rahmen des KnorpelRegisters der DGOU und trotz einer immer weiter zunehmenden Anzahl von Publikationen zur autologen Knorpelzelltherapie ist die Datenlage hinsichtlich klinischer Ergebnisse und möglichen Komplikationen nach mACI zum Teil kontrovers. Das liegt zum einen an den zumeist geringen Probandenzahlen mit entsprechender Heterogenität der patienten- und defektspezifischen Charakteristika, zum anderen an der Verwendung verschiedener Produkte und Operationstechniken, aber auch an Abweichungen bezüglich der Nachbehandlung. Die Studien weisen insgesamt eine geringe Evidenz auf. Häufig handelt es sich um Case Reports, da eine Randomisierung von Patienten in prospektiven Studien aus mehreren Gründen schwierig zu realisieren ist.

2.8.1. Klinische Ergebnisse nach mACI

Eine gute kurz- und langfristige klinische Wirksamkeit von mACI ist vor allem durch die signifikante Reduktion der Schmerzsymptomatik und der Erhöhung der Belastbarkeit im Alltag und im Sport belegt (Ossendorf et al., 2007; Kreuz et al., 2009; Kreuz et al., 2011; Schuette et al., 2017; Kreuz et al., 2018; Hoburg et al., 2019).

Die Evaluation der klinischen Ergebnisse erfolgte in den Studien überwiegend anhand von Fragebögen, durch die die Symptomatik und Funktionalität des Kniegelenks erhoben wurde. Häufig wurde dazu der „Knee and Injury and Osteoarthritis Outcome Score“ (KOOS) verwendet. Dieser Fragebogen evaluiert die subjektiven Beschwerden im Kniegelenk in den Kategorien „Schmerz“, „Symptome“, „Aktivitäten des täglichen Lebens“, „Sport und Freizeit“ und „Lebensqualität“.

Kreuz et al. (2009) beobachteten zum Beispiel 19 Patienten über vier Jahre nach mACI und erhoben das klinische Outcome anhand des KOOS 6, 12 und 48 Monate

nach der Transplantation. Bereits 6 Monate nach der mACI konnten signifikante klinische Verbesserungen nachgewiesen werden: Neben der Reduktion der Schmerzen kam es zu einer Erhöhung der Aktivität im Alltag und die Lebensqualität war gestiegen. Diese Ergebnisse blieben auch über die folgende Beobachtungszeit hinweg auf einem konstanten Niveau. Nach 48 Monaten war auch eine signifikante Verbesserung in der Kategorie „Sport und Freizeit“ zu verzeichnen. Die Veränderung in der Kategorie „Symptome“ war dagegen auch nach 48 Monaten nach mACI nicht signifikant.

Dass die mACI nicht nur einen kurzfristigen Nutzen aufweist, sondern die Patienten auch noch 12 Jahre später durch eine signifikante Verbesserung der Funktion und Belastbarkeit des Kniegelenks sowie durch eine Reduktion des Schmerzes profitierten, konnte ebenfalls gezeigt werden (Kreuz et al., 2018).

Nicht eindeutig geklärt ist dagegen, ob patienten- oder defektspezifische Parameter die klinischen Ergebnisse nach mACI beeinflussen.

Neben intrinsischen Faktoren wie dem Alter des Patienten, dessen Geschlecht, der Defektgröße und -Lokalisation, sind Operationstechniken Bestandteil einer anhaltenden Diskussion (Kreuz et al., 2009; Niemeyer et al., 2010; Kreuz et al., 2011; Kreuz et al., 2018). Auch der mögliche Einfluss der Defektätiologie (traumatisch oder fokal-degenerativ) sowie der Anzahl der Voroperationen werden erwogen.

Defektlokalisierung

Lange Zeit ging man davon aus, dass retropatellar lokalisierte Defekte ein schlechteres Ergebnis zeigten (Kreuz et al., 2007; Niemeyer et al., 2008b; Angele et al., 2015; Ebert et al., 2017). Nicht alle Untersuchungen konnten ein schlechteres postoperatives Outcome bei retropatellaren Defekten nachweisen (Niemeyer et al., 2014; Niethammer et al., 2015a). In einer kürzlich publizierten Studie konnten sogar bessere klinische Ergebnisse bei retropatellaren Defekten im Vergleich zu kondylären Defekten beschrieben werden (Niemeyer et al., 2020). Diese klinisch-randomisierte Studie ist eine der wenigen Untersuchungen, die unter kontrollierten Bedingungen

und an einer idealen Patientenkohorte mit rein isoliert fokalen Knorpeldefekten durchgeführt wurde. Auch orthopädische Komorbiditäten wie Gelenkinstabilitäten, Dysplasien oder Bandläsionen waren ein Ausschlusskriterium, was die knorpelregenerative Therapie von retropatellaren Defekten in der Regel besonders herausfordernd machen kann. Zudem wurde in der Studie ein mACI-Verfahren verwendet, das die arthroskopische Implantation erlaubt und somit deutlich schonender ist.

Inwiefern dieses Ergebnis also auf den „typischen“ retropatellaren Knorpelschaden übertragbar ist, ist nicht abschließend geklärt. In jedem Fall unterstreicht das Ergebnis die Bedeutung, auch orthopädische Komorbiditäten bei der mACI mit zu berücksichtigen.

Defektgröße

Die mACI ist für große fokale, vollschichtige Knorpeldefekte laut DGOU empfohlen. Innerhalb dieser empfohlenen Defektausdehnung scheint die Defektgröße keinen Einfluss auf die klinischen Ergebnisse zu haben (Kreuz et al., 2007; Angele et al., 2015; Niethammer et al., 2015a).

Ätiologie des Defekts

Es wird angenommen, dass die Genese des Defekts als Prädiktor für das postoperative Ergebnis anzusehen ist: Traumatische, fokale Läsionen zeigen eine bessere Prognose als früharthrotische, fokale Defekte (Angele et al., 2015, Angele et al., 2016). Aber auch hier besteht kein klarer Konsens (Niethammer et al., 2015a). Es gilt aber als gesichert, dass auch Patienten mit fokal-degenerativen Läsionen durch eine knorpelregenerative Therapie profitieren (Niethammer et al., 2015a).

Entscheidend für das postoperative Ergebnis ist der Gesamtzustand des Gelenks. Bei gestörter Homöostase - egal ob traumatischer oder degenerativer Natur - sind die Voraussetzungen für ein gutes postoperatives Ergebnis schlechter.

Jüngere Patienten, die häufiger traumatische Knorpelschäden vorweisen, scheinen mehr von knorpelregenerativen Maßnahmen zu profitieren als ältere Patienten (Angele et al., 2015).

Vorthapien

Eine hohe Anzahl an Voroperationen deutet in der Regel auf weitere Kniebinnenverletzungen hin, die auch das Outcome der mACI negativ beeinflussen können. Daher scheint es nicht zielführend, allein die Anzahl an Voroperationen ungeachtet eventueller Begleitschäden im Kniegelenk als Prädiktor zu betrachten.

Ob aber vorausgegangene Knorpeltherapien - zum Beispiel eine Mikrofrakturierung oder eine gescheiterte ACI oder mACI - mit einem schlechteren postoperativen Ergebnis verbunden sind, ist ebenfalls noch nicht geklärt.

Geschlecht

Eine Studie aus dem KnorpelRegister, die fast 5000 Patienten nach knorpelregenerativen Therapien untersuchte, zeigte, dass Patientinnen im Durchschnitt älter und häufiger voroperiert waren, ein längeres symptomatisches Intervall angaben und sich häufiger Reoperationen unterzogen (Filardo et al., 2013; Pestka et al., 2018; Faber et al., 2020). Das absolute klinische Outcome von Frauen erscheint also schlechter, wobei absolut gesehen größere Anstiege in den klinischen Scores im Vergleich zu männlichen Patienten beobachtet wurden (Faber et al., 2020). Unter Berücksichtigung potenzieller anderer Einflussfaktoren profitierten Männer und Frauen in gleichem Maße durch knorpelregenerative Therapien hinsichtlich klinischer Scores (Filardo et al., 2013). Dennoch ist die Zufriedenheit der weiblichen Patienten 2 Jahre nach der Transplantation im Durchschnitt geringer (Faber et al., 2020).

Auch vor und nach anderen orthopädischen Eingriffen gaben Patientinnen tendenziell einen subjektiv schlechteren klinischen Zustand an (Filardo et al., 2013; Paterno et al., 2017; Keenan et al., 2019). Es bleibt zu klären, ob der absolute KOOS, der relative Anstieg oder sogar die subjektive Zufriedenheit das geeignetste Mittel zur Evaluation des klinischen Ergebnisses ist.

2.8.2. Radiologische Ergebnisse nach mACI

In den letzten Jahren hat sich auch die Qualität der Bildgebung verbessert und so ist das MRT nach wie vor ein wichtiges Hilfsmittel in der prä- und postoperativen Beurteilung von Knorpelläsionen.

Dabei ist aber nicht geklärt, ob und inwieweit radiologische Befunde nach mACI einen Rückschluss auf die Symptomatik des Patienten erlauben (Niethammer et al., 2015a; Kreuz et al., 2018). Dennoch bilden radiologische Befunde in Zusammenschau mit den klinischen Symptomen häufig die Entscheidungsgrundlage für den weiteren Therapieverlauf.

Auch noch vier Jahre nach der mACI können sich Veränderungen am Bereich des Regenerats im MRT-Bild zeigen (Ossendorf et al., 2007; Kreuz et al., 2009, Kreuz et al., 2011; Kreuz et al., 2018). Es wurden Signalveränderungen und oberflächliche Inhomogenitäten der Transplantate, unvollständig gefüllte Defekte und Veränderungen subchondraler Strukturen unterhalb des Transplantats beschrieben.

Die Defektfüllung ist zwei bis vier Jahre nach der Transplantation bei dem überwiegenden Teil der Patienten vollständig, das heißt, die Oberfläche des Transplantats schließt mit dem Level des umgebenden Knorpels ab. Geringe Höhenminderungen oder Hypertrophien des Transplantats konnten zu diesem Zeitpunkt bei etwa einem Drittel der Patienten gefunden werden (Ossendorf et al., 2007; Kreuz et al., 2009; Kreuz et al., 2011; Kreuz et al., 2018).

Die Veränderungen der subchondralen Strukturen gelangten in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus. Auch die aktualisierte Version des radiologischen Bewertungssystems MOCART sieht nun eine differenziertere Einschätzung dieser Strukturen vor. Danach wird nicht nur die Unversehrtheit der subchondralen Lamelle begutachtet, sondern auch das Vorliegen und die Ausdehnung von subchondralen Ödemen, Zysten und Knochennekrosen beschrieben.

Subchondrale Knochenmarködeme sind ein nach mACI häufig anzutreffender Befund im MRT-Bild, der sich früh, aber auch noch zwölf Jahren nach der Transplantation

zeigen kann (Kreuz et al., 2009, Kreuz et al., 2018). Bei 65-75% der Patienten konnte ein leichtes bis moderates subchondrales Ödem 4 Jahre nach mACI nachgewiesen werden (Kreuz et al., 2009; Kreuz et al., 2011). Laut Kreuz et al. (2011) war ein subchondrales Ödem vor allem bei Patienten mit unvollständiger Defektfüllung präsent, was möglicherweise zu einem direkten Einstrom von Flüssigkeit aus der Gelenkhöhle in den subchondralen Knochen geführt hat. Aber auch umgekehrt kann eine durch eine Höhenminderung des Knorpels erhöhte Belastung des subchondralen Knochens zu Stressreaktionen wie einem Knochenödem unterhalb des geschädigten Knorpels führen.

Ob das Vorliegen eines Knochenödems bereits vor der Transplantation durch beispielsweise resultierende gestörte Integration, veränderte mechanische Umgebungen oder beeinträchtigte Zellkommunikation das postoperative Ergebnis verschlechtert, ist noch nicht untersucht worden und könnte eventuell auch einen Mechanismus der unvollständigen Defektfüllung erklären.

Das Vorhandensein eines subchondralen Knochenödems nach der Transplantation wird derzeit widersprüchlich als Ursache schmerzbedingter Symptome diskutiert (Niethammer et al., 2015a; Kreuz et al., 2018). Während in einigen Studien kein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein eines subchondralen Knochenödems gezeigt werden konnte, wird im klinischen Alltag der Nachweis eines Knochenödems in der Bildgebung als Ursache einer bestehenden persistierenden Schmerzsymptomatik häufig angenommen (Niemeyer et al., 2008a; Niethammer et al., 2015a).

2.8.3. Histologische Ergebnisse nach mACI

Histologische Untersuchungen mit humanen Knorpelbiopsien sind aufgrund der ethischen Vorbehalte selten.

Ossendorf et al. (2007) konnten bei vier Patienten 9 bis 12 Monate nach mACI im Rahmen einer Second-Look-Operation eine Biopsie aus dem Bereich des Transplantats entnehmen und histologisch untersuchen. In drei Proben zeigte sich ein proteoglykanreiches, hyalines Reparaturgewebe mit intakten Chondrozyten in einer

säulenartigen Formation. Eine Probe wies ein Mischgewebe aus Faserknorpel und hyalinen Knorpelanteilen auf.

2.8.4. Sicherheit der mACI

Auch die Anzahl der Untersuchungen über die Sicherheit der Matrix-assistierten autologen Knorpelzelltransplantation ist nicht groß (Niemeyer et al., 2008a; Ossendorf et al., 2007; Niethammer et al., 2015a; Niemeyer et al., 2016a; Pestka et al., 2018).

Eine der umfangreichsten Analysen zu unerwünschten Komplikationen nach knorpelregenerativen Eingriffen wurde auf der Basis des KnorpelRegisters durchgeführt: Pestka et al. untersuchten die Komplikationsrate von insgesamt 2659 Patienten innerhalb des ersten Jahres nach ACI der zweiten und dritten Generation, nach Mikrofrakturierung, nach isoliertem Defektdebridement und nach Knorpel-Knochen-Transfer anhand eines Web-basierten Fragebogens (Pestka et al., 2018). Es wurden unter anderem 92 Patienten nach mACI, also nach einer ACI der dritten Generation, eingeschlossen. Die Revisionsrate ein Jahr nach mACI betrug 2.2% mit einem höheren Risiko für eine Revisionsoperation bei Patienten mit Voroperationen am jeweiligen Kniegelenk sowie für Patienten weiblichen Geschlechts.

Andere Studien belegen viel höhere Revisionsraten von 14-47% bei zum Teil längeren Beobachtungszeiträumen nach mACI und eine Versagensrate von 2-10% (Ossendorf et al., 2007; Niemeyer et al., 2008a; Harris et al., 2011; Niethammer et al., 2015a; Angele et al., 2015; Kreuz et al., 2018; Hoburg et al., 2019; Niemeyer et al., 2019). Dabei ist nicht unbedingt der längere Beobachtungszeitraum ursächlich für die höheren Inzidenzen. Vielmehr sind es die unterschiedlichen oder fehlenden Definitionen der Komplikationen und der Indikationen zu den Revisionsoperationen, die einen exakten Vergleich der angegebenen Komplikationsraten erschweren (Harris et al., 2011).

Kreuz et al. (2009) unterschieden zum Beispiel zwischen Second-Look-Operationen, der sich neun von den untersuchten 19 Patienten (47%) aufgrund persistierender

Symptome unterziehen mussten, und Revisionsoperationen, die mit einer Häufigkeit von 21% durchgeführt wurden. Gründe für den Second-Look-Eingriff waren anhaltende Schmerzen, Schwellneigung, Gelenkblockierungen oder Krepitationen innerhalb des vierjährigen Beobachtungszeitraums. Bei den Revisionsoperationen wurde eine tatsächliche Intervention an der Stelle der Transplantation durchgeführt. Die hohe Rate an Second-Look-Eingriffen von 47% begründeten die Autoren mit der großen Anzahl von Begleitoperationen während der mACI (Umstellungsosteotomien, Kreuzbandplastiken) und der Inklusion von Patienten mit fokal-degenerativen, osteoarthritischen Knorpelläsionen. In zwei der 19 Fälle führte die Behandlung zu keinem Erfolg und es wurde im Verlauf eine totale Knieendoprothese eingesetzt.

Eine ähnliche Unterscheidung in Second-Look-Operation und Revisionseingriff nahmen auch Ossendorf et al. (2007) vor, die eine Rate von 18% für eine Second-Look-Operation und 6% für eine Revisionsoperation beschrieben.

In beiden Studien konnte arthroskopisch die intakte Integration des angenähten Transplantats bei allen Patienten bestätigt werden, zum Teil wurden aber Knorpelläsionen in der Umgebung des Transplantats gefunden (Ossendorf et al., 2007; Kreuz et al., 2009).

Keine Unterscheidung in Second-Look-Operation und Revisionseingriff trafen dagegen Angele et al. (2015), die eine Revisionsrate nach mACI von 14% beschrieben.

Als mögliche Einflussfaktoren auf die Inzidenz von Revisionsoperationen werden die Defektlokalisierung, das Patientenalter und -geschlecht, die Defektgröße, die Ätiologie des Defektes, die Anzahl der Voroperationen und die Operationstechnik kontrovers diskutiert (Niemeyer et al., 2008a; Pestka et al., 2018).

Die Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der häufigsten in der Literatur angegebenen Komplikationen nach mACI mit ihrer Inzidenz. Typische Komplikationen sind die partielle oder totale Delamination des Transplantats, eine unvollständige Defektfüllung, Hypertrophie des Transplantats, Gelenkinfektion, Hämarthros, Knochenmarködeme sowie das Auftreten von Arthrofibrosen (Niemeyer et al., 2008a;

Kreuz et al., 2009; Harris et al., 2011; Angele et al., 2015; Niethammer et al., 2015a; Niethammer et al., 2015b).

Ein Versagen des Transplantats wurde im Mittel 18 bis 24 Monate nach der Transplantation diagnostiziert. Daher werden die ersten beiden postoperativen Jahre als prognostisch relevant eingeschätzt (Peterson et al., 2002; Niemeyer et al., 2008a).

Tabelle 1: Häufigkeiten von ausgewählten Komplikationen nach mACI, die in den genannten Studien zu Revisionseingriffen führten (*Keine einheitliche Definition für Transplantatversagen/Transplantatinsuffizienz)

Komplikation	Häufigkeit	Quelle
Transplantatversagen oder Transplantatinsuffizienz*	2.5-10.5%	Ossendorf et al. (2007) Niemeyer et al. (2008a) Kreuz et al. (2009) Erggelet et al. (2010) Angele et al. (2015) Wylie et al. (2016)
Hypertrophie	0.8-4.9 %	Niemeyer et al. (2008a) Wylie et al. (2016)
Arthrofibrose	1.0-4.9 %	Angele et al. (2015) Niethammer et al. (2015a) Wylie et al. (2016)
partielle Delamination	1.2-1.7 %	Niemeyer et al. (2008a) Angele et al. (2015) Niethammer et al. (2015a)
Adhäsionen	1.7 %	Angele et al. (2015)
Gelenkinfektion	0.7 %	Angele et al. (2015) Niethammer et al. (2015a)
Hämarthros	1.7 %	Angele et al. (2015)
Revisionsrate	2.2-47 %	Ossendorf et al. (2007) Niemeyer et al. (2008a) Kreuz et al. (2009) Erggelet et al. (2010) Angele et al. (2015) Niethammer et al. (2015a) Wylie et al. (2016) Pestka et al. (2018)

Allergische Reaktionen, Zeichen einer Malignität oder Toxizität als Reaktion auf das Transplantat wurden nicht beschrieben.

Auch die Methoden zur Fixierung des Transplantates haben sich im Zuge der Weiterentwicklung der Biomaterialien verändert.

Derzeit sind verschiedene Techniken zur Transplantatfixierung in der Anwendung: Neben einer einfachen pressfit-Verankerung, die eher beim osteochondralen Transfer verwendet wird, werden die Transplantate entweder an den umgebenden Knorpel oder transossär angenäht, durch intraossär eingebrachte, biodegradierbare Nägel fixiert oder mit Fibrinkleber geklebt. Suspensionen mit selbstanhaftenden Eigenschaften kommen dagegen gänzlich ohne zusätzliche Verankerungstechniken aus.

Obwohl Delaminationen des Transplantats beschrieben wurden, evaluierten bisher nur wenige Studien die Fixationsfestigkeit verschiedener Befestigungstechniken (Knecht et al., 2007; Whyte et al., 2016).

In einer Studie von Knecht et al. (2007) wurde *in situ* die Festigkeit der Fixierung durch Naht, Kleber und Nägel verglichen: Dabei widerstanden Naht-fixierte Scaffolds etwa 10-mal höheren statischen Scherkräften als solche, die mit Fibrinkleber fixiert wurden. Die Fixierung mittels intraossärer Nägel zeigte sich jedoch unter Laborbedingungen am stabilsten. Ob diese hohen Scherkräfte tatsächlich im Gelenk auftreten, und ob es sich nicht eher um eine Sicherheitsreserve handelt, bleibt unklar. Niethammer et al. (2015a) beschrieben keine partielle Ablösung in Pin-fixierten Transplantaten, aber in genähten Transplantaten.

Durch die Naht jedoch erhöht sich der Reibungswiderstand im Gelenk, was zu korrespondierenden Knorpelschäden führen könnte. Zudem ist die Penetration des umgebenden Knorpels nötig, der *in vivo* gesund und stabil sein muss.

In den letzten Jahren wurden die Transplantate vermehrt mit intraossären Nägeln oder mittels Fibrinkleber fixiert.

Whyte et al. (2016) haben *in situ* Schweineknie 1200-mal um 90° flektiert und voll extendiert und dabei einen Vorteil der Nahtfixierung gegenüber der Klebefixierung nach ACI beschrieben. Knecht et al. betonen dagegen, dass die Stabilität der

Fixierung maßgeblich von der Steifigkeit des Transplantats, also der Trägerstruktur der Zellen selbst, abhängig ist (Knecht et al., 2007).

Die postoperativen Behandlungskonzepte beinhalten je nach Lokalisation des Knorpelschadens eine Reduktion der Belastung auf etwa 20kg des Körpergewichts für 6 Wochen sowie eine Limitierung des Bewegungsspielraumes, um die Einheilung des Transplantats nicht durch zu große Kompressions- und Scherkräfte zu gefährden.

3. METHODIK

3.1. Operatives Vorgehen und Herstellung des Transplantats

In einem zweizeitigen Verfahren wurden alle Patienten mit dem kommerziell erhältlichen Chondrozytentransplantat BioSeedC® (BioTissue Technologies GmbH, Freiburg, Deutschland) versorgt. Hierbei handelt es sich um ein mACI-Verfahren mit einer dreidimensionalen Matrix aus einem biokompatiblen Polyglykolsäure-Polymer und Fibrin. Die resorbierbare Matrix degradiert innerhalb von vier bis sechs Monaten nach der Transplantation und wird gleichzeitig durch die von Chondrozyten gebildete extrazelluläre Matrix ersetzt, sodass ein vollschichtiges Regenerat entsteht.

Das operative Procedere unterlag einem standardisierten Vorgehen und hat sich im Verlauf der Studie in nur wenigen Details entsprechend des jeweils aktuellen Forschungsstandes verändert.

Der erste Eingriff, der arthroskopisch unter Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, diente sowohl zur Bestätigung der Diagnose des fokalen Knorpelschadens hinsichtlich Lokalisation, Defekttiefe, Ätiologie und Ausdehnung und somit zur Bestätigung der Indikation zur mACI, als auch zur Entnahme einer Knorpelprobe. Zur Größenbestimmung des Defekts wurde die medio-laterale und antero-posteriore Ausdehnung ausgemessen. Bestand Zweifel an der korrekten Indikation, wurde der Defekt debridiert, um die für die Therapie entscheidende Ausdehnung des Knorpeldefekts exakt zu bestimmen. Zudem wurden intraoperativ auch der Zustand der Menisken und Kreuzbänder beurteilt.

Nachdem die korrekte Indikation bestätigt wurde, erfolgte aus demselben Kniegelenk die Entnahme von etwa sechs Knorpelbiopsien von der Größe eines Reiskorns (zusammen etwa 250mg) aus einem unbelasteten Areal des Kniegelenks im Bereich der interkondylären Notch. Die Knorpelbiopsien wurden dann steril verpackt und zusammen mit 100 Milliliter Patientenblut zum Hersteller geschickt. Das Blut des Patienten diente zur Herstellung eines autologen Blutserums, das zur Kultivierung der Chondrozyten im Labor notwendig war. Außerdem wurden anhand der Blutprobe

chronische und aktive Infektionserkrankungen ausgeschlossen, die eine Kontraindikation der mACI darstellen.

Im Labor wurden die Chondrozyten dann aus dem Knorpelgewebe isoliert und in einer zweidimensionalen Zellkultur expandiert. Durch die zweidimensionale Umgebung der Chondrozyten in der Zellkultur dedifferenzierten die Zellen ohne Zugabe von Dedifferenzierungsfaktoren. Wurde eine definierte Zellpassage erreicht, wurden 28.8 Millionen Chondrozyten in die 3D-Matrix gesät und weiter kultiviert. Durch die dreidimensionale Struktur der Matrix wird ohne die Zugabe von Differenzierungs- oder Wachstumsfaktoren die Redifferenzierung in chondrogene Richtung stimuliert und die Zellen synthetisieren ihre eigene Matrix. Das fertige Transplantat wurde dann termingerecht zurück zur Klinik geschickt.

In einer zweiten Operation, die als Miniarthrotomie durchgeführt wurde, erfolgte zunächst das Debridement des Knorpeldefekts im Kniegelenk. Dazu wurde der Knorpel inklusive des kalzifizierten Anteils entfernt und eine stabile Knorpelschulter erzeugt. Die senkrecht verlaufenden Knorpelränder zum gesunden Knorpel dienen zur optimalen Randstabilisierung des Transplantats. Der Defekt wurde anschließend erneut vermessen. Danach wurde mithilfe einer Schablone ein Abdruck des debridierten Defekts genommen und die Matrix dem Defekt entsprechend vorsichtig zugeschnitten. Die Fixation des Transplantats erfolgte in den ersten Jahren innerhalb des Beobachtungszeitraums vor allem durch intraossäre, biodegradierbare Nägel (SmartNail®, CONMED, Groß-Gerau, Deutschland), später wurde überwiegend auf Fibrinkleber (TISSEEL, Baxter, Unterschleißheim, Deutschland) zurückgegriffen. In Ausnahmefällen wurde das Transplantat auch mit chirurgischem Nahtmaterial fixiert. Begleitende Eingriffe an Menisken, Bändern und Knochen wurden, soweit indiziert und soweit das Einverständnis des Patienten vorlag, im Rahmen der ersten oder zweiten Operation durchgeführt. Auch die Korrektur der Beinachse oder der Patellaführung wurde für ein optimales langfristiges Ergebnis, sofern indiziert und im Einvernehmen mit dem Patienten, vorgenommen.

Alle Patienten erhielten jeweils eine prophylaktische, perioperative Antibiose mit Cefuroxim. Die Applikation einer intraartikulären Drainage oblag dem Operateur und

wurde im Einzelfall entschieden. Ein standardisiertes postoperatives Nachbehandlungsschema wurde in Abhängigkeit des durchgeführten Eingriffs und der Defektlokalisierung empfohlen.

Alle Eingriffe am Patienten wurden nach sorgfältiger Aufklärung und nach schriftlicher Einwilligung des Patienten bzw. des Erziehungsberechtigten ausgeführt.

3.2. Patientenkohorte

Die Datenbasis für diese Studie lieferte das Patientenarchiv des Martin-Luther-Krankenhauses in Berlin. Es wurden alle 162 Patienten, die im Zeitraum von Oktober 2009 bis August 2018 aufgrund eines symptomatischen, fokalen Knorpelschadens (ICRS 3 bis 4) im Kniegelenk mit BioSeedC© versorgt wurden, identifiziert. Davon wurden 24 Patienten aufgrund von ausstehender oder abgesagter Implantation, unvollständiger Dokumentation oder aufgrund von bestehenden Kontraindikationen von Seiten des Herstellers (Autoimmunerkrankung oder maligne Erkrankung in der Vorgeschichte) ausgeschlossen. Somit wurden 138 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Inklusions- und Exklusionsparameter wurden folgendermaßen definiert (vgl. Tab. 2):

Tabelle 2: Inklusions- und Exklusionsparameter für die Auswahl der Patienten

Inklusionsparameter	Exklusionsparameter
Patientenalter: 14-65 Jahre	generalisierte Arthrose
symptomatischer fokaler Knorpelschaden nach ICRS III-IV oder osteochondraler Defekt im Kniegelenk	Autoimmunerkrankung mit Beteiligung der Gelenke
Defektgröße maximal 10cm ²	Infektionserkrankung (Hepatitis, HIV, Lues)
	korrespondierende Defekte („kissing lesions“)
	offene Epiphysenfugen
	maligne Erkrankung

Die Indikation zur mACI folgte nach den Empfehlungen der DGOU und schloss neben fokal-traumatischen Knorpeldefekten auch nichttraumatische, fokale Knorpelläsionen (ICRS 3-4) und osteochondrale Läsionen entsprechender Größe ein.

Es wurden patientenspezifische Parameter wie Größe, Gewicht, BMI, orthopädische und nicht-orthopädische Komorbiditäten, die Stellung der Beinachse, die Art und Anzahl von Vortherapien des Kniegelenks sowie Defekt-spezifische Parameter wie die Lokalisation, die Größe, das Stadium des Defekts und vorhergehende Operationen an der Defektstelle sowie weitere Knorpeldefekte des betroffenen Kniegelenks erfasst.

3.3. Analyse der Komplikationen

Die Art und die Häufigkeit der Komplikationen, die im Rahmen der mACI-Therapie auftraten, wurde retrospektiv anhand der 138 Patientenakten analysiert. Dabei wurde die Komplikationsrate als die Inzidenz des aufgetretenen Ereignisses geteilt durch 138 Patienten angegeben.

Da die Dokumentation eventueller Auffälligkeiten im unmittelbaren postoperativen Verlauf während des stationären Aufenthalts umfassender erfolgte als nach der Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung, wurden frühe und späte Komplikationen definiert unter der Annahme, dass bei schwerwiegenden akuten Problemen oder persistierenden Symptomen des Kniegelenks der Operateur beziehungsweise das Krankenhaus erneut aufgesucht wurde.

Frühe Komplikationen

Als frühe Komplikationen wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen nach der ersten oder zweiten Operation auftraten *und* eine Intervention erforderten. Dieser Zeitraum entsprach der maximalen stationären Verweildauer bei früh aufgetretenen Komplikationen.

Späte Komplikationen

Als späte Komplikationen wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die später als zwei Wochen nach der Implantation und somit nach der Entlassung des Patienten in die ambulante Weiterbehandlung auftraten *und* eine Indikation zu einer Revisionsoperation darstellten.

Die folgenden Komplikationen wurden wie folgt definiert:

Tabelle 3: Definitionen der Komplikationen nach mACI

Komplikation	Definition
Hämarthros	jeglicher blutige Erguss im Kniegelenk, bei dem eine Punktion oder arthroskopische Spülung des Gelenks durchgeführt wurde
Thrombose	partieller oder kompletter Verschluss einer tiefen Beinvene mit entsprechender Symptomatik
Infektion des Gelenks	makroskopischer und/oder mikrobieller Nachweis einer Gelenkinfektion
lokale Arthrofibrose	lokal begrenzte Bindegewebsvermehrung im Gelenk ohne relevante Reduktion des Bewegungsausmaßes des Kniegelenks
generalisierte Arthrofibrose	reduziertes Bewegungsausmaß aufgrund einer massiven Bindegewebsvermehrung im Kniegelenk
partielle Delamination	unvollständige Integration des Regenerats zum subchondralen Knochen
milde Hypertrophie	Dicke des Regenerats übertrifft das Level des umgebenden gesunden Knorpels um weniger als 50%
inkomplette horizontale Defektfüllung	Verlust der Verbindung zum benachbarten gesunden Knorpel mit Demarkierungszone
überstehender Nagel	ein das Level des Transplantats und des nativen Knorpels überragender Nagel
Oberflächen-inhomogenität	in der Bildgebung (MRT) und/oder arthroskopisch bestätigte Unregelmäßigkeit in der Oberfläche des Regenerats im Sinne von oberflächlichen Fibrillationen
Andere nicht-mACI assoziierte Indikationen	andere Schäden am nativen Knorpel oder Meniskus

3.4. Analyse des klinischen und radiologischen Outcomes

Das klinische Outcome nach mACI wurde anhand von zwei standardisierten und validierten Fragebögen erhoben.

Der KOOS-Fragebogen (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) ist ein in der Kniechirurgie etablierter Fragebogen, der die Beschwerden im Kniegelenk innerhalb der letzten Woche in verschiedenen Kategorien abfragt (Roos et al., 1998). Zum Beispiel wird in der Kategorie „Symptoms“ nach Schwellungen, Krepitationen, Blockierungserscheinungen, Gelenkssteifigkeit und Bewegungsdefiziten gefragt. Die Schmerzstärke bei gewissen Bewegungen („Pain“), die Schwierigkeiten in der Bewältigung des Alltags und beim Sport („Activities of Daily Living“ und „Sport and Recreation“) sind weitere Items des Fragebogens. Zudem erfragt der KOOS-Fragebogen auch die subjektive Einschränkung der Lebensqualität durch das erkrankte Kniegelenk („Quality of Life“). Auf Grundlage der Patientenangaben lässt sich dann ein Score für jede Kategorie berechnen.

Anhand des Noyes-Fragebogens (Noyes Sports and Activity Scale) wurde zudem das sportliche Level des Patienten vor und nach der autologen Chondrozytentransplantation erfragt (Noyes et al., 1989). Das sportliche Level wird durch die Art und die Häufigkeit der Sportausübung bestimmt.

Die höchstmögliche Punktzahl im KOOS- sowie im Noyes-Fragebogen wurde jeweils definiert als 100, der minimale Punktwert als 0.

Bei insgesamt 22 Patienten aus dem gesamten Patientenkollektiv lagen präoperativ ausgefüllte Fragebögen vor. Von diesen 22 Patienten wurden drei Patienten aufgrund bereits genannter Gründe von der Studie ausgeschlossen. Die übrigen 19 Patienten, die alle zwischen Dezember 2017 und Mai 2018 behandelt wurden, bildeten die Outcome-Gruppe zur Analyse der klinischen Ergebnisse 1.5 Jahre nach der autologen Knorpelzelltransplantation.

Zur radiologischen Evaluation der mACI-Therapie gaben 13 der 19 Patienten aus der Outcome-Gruppe zusätzlich ihre Zustimmung für eine MR-Untersuchung ebenfalls 1.5 Jahre nach der Implantation. Für die MRT-Untersuchung wurde ein 1.5-Tesla Magnetresonanztomograph (Signa HDxt, GE Healthcare, Solingen, Deutschland) mit

einer 8-Kanal-Knie-Spule (GE Healthcare, Solingen, Deutschland) in den Sequenzen T1, T2 und PD fettgesättigt in transversaler, sagittaler und koronarer Schnittführung verwendet.

Alle MRT-Bilder wurden in Zusammenarbeit mit einem erfahrenen Radiologen anhand des „Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue“ (MOCART) Bewertungstools der zweiten Version untersucht (Schreiner et al., 2019). Anhand des MOCART 2.0 Scoringsystems wurden der Grad der Defektfüllung, die Integration des Transplantats in die Umgebung, die Oberflächenbeschaffenheit, die Struktur und Signalintensität des Transplantats bewertet. Darüber hinaus wurde die Unversehrtheit der subchondralen Lamina und auch knöcherne Defekte im Bereich des subchondralen Knochens im Sinne eines Knochenmarködems oder subchondraler Zysten bewertet. Auch hier wurde 100 als die maximal erreichbare Punktzahl definiert.

3.5. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS 25 (IBM, New York, USA) verwendet. Alle deskriptiven Werte wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung mit Angabe der Spannweite (Range) oder in Prozent angegeben.

Für die Parameter Patientenalter, BMI, Defektgröße, KOOS und KOOS-Untergruppen sowie für den Gesamt-MOCART-Score wurde eine hinreichende Normalverteilung angenommen und im Histogramm bestätigt. Die Unterkategorien von MOCART waren dagegen nicht normalverteilt.

Für die Signifikanztestung der klinischen Ergebnisse wurde der zweiseitige, gepaarte T-Test verwendet. Zur Analyse von statistischen Zusammenhängen zwischen patientenspezifischen Parametern mit KOOS und MOCART wurde die Korrelation nach Pearson bei normalverteilten Daten beziehungsweise nach Spearman bei nicht normalverteilten Daten berechnet. Für den Fall, dass mehrere Transplantate pro Patient vorhanden waren, wurde zur statistischen Analyse das Transplantat mit dem geringsten MOCART-Score verwendet, in der Annahme, dass dies für eventuelle Symptome ursächlich ist. *P* Werte von weniger als 0.05 wurden als statistisch signifikant definiert.

Die Studie wurde durch die Ethik-Kommission der Berliner Ärztekammer berufsethisch und berufsrechtlich beraten. Es liegt ein Ethikvotum vor (Eth-32/18). Alle Patienten der Outcome-Gruppe gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Alle Patientendaten wurden pseudonymisiert verarbeitet und analysiert.

4. ERGEBNISSE

4.1. Patientenkohorte

Die Tabelle 4 zeigt die Patientencharakteristika der Kohorten der Komplikationsanalyse und der Subgruppe zur Analyse der klinischen Ergebnisse.

Tabelle 4: Patientenparameter der Kohorten der Komplikationsanalyse und für die Analyse der klinischen Ergebnisse mit Angabe von: Anzahl der behandelten Patienten, Alter, BMI, Defektlokalisierung und -Größe des ersten und ggf. aller weiteren Knorpeldefekte (sortiert nach absteigender Größe) sowie die Anzahl der Patienten mit verschiedenen Vor- und Begleitoperationen (Mehrfachnennung möglich) und die Anzahl der gewählten Fixationsmethoden

		Kohorte: Komplikationen	Kohorte: klinische Ergebnis
Anzahl (n)	alle	138	19
	Frauen/Männer	55 (40%) / 83 (60%)	9 (47%) / 10 (53%)
Alter, Jahre	Mittelwert ± STABW (Range)	37±10.6 (14-61)	35±10.8 (14-51)
BMI, (kg/m ²)	Mittelwert	26,0	25,3
Defektgröße			
1. Läsion, (mm²)	Größe	362±183	381±183
Lokalisation, n	Femurkondylus (FC)	64/138 (46%)	6/19 (32%)
	Retropatellar	34/138 (25%)	8/19 (42%)
	Trochlea	39/138 (28%)	5/19 (26%)
	Tibia	1/138 (1%)	0/19 (0%)
Singuläre Läsion, n		118 (86%)	14 (74%)
2. Läsion, (mm²)	Größe	220±150	196±82
Lokalisation, n	FC	9/20 (45%)	3/5 (60%)
	Retropatellar	5/20 (25%)	0
	Trochlea	6/20 (30%)	2/5 (40%)
≥ 2 Läsionen, n		20	5
3. Läsion, (mm²)	Größe	50±0	50±0
Lokalisation, n	Retropatellar	1/1 (100%)	1/1 (100%)
≥ 3 Läsionen, n		1	1
Begleiteingriffe (1. OP/ 2.OP)	keine (Frauen/Männer)	30 (22%) / 73 (53%)	6 (32%) / 10 (53%)
	Weichteileingriff zur Gelenkstabilisation	29/29	3/4
	knöcherner Achskorrektur	18/17	3/4
	Meniskusoperation	35/0	5/0
	Spongiosatransplantation	0/14	0/2
	VKB-Plastik	8/1	1/0
	Mikrofrakturierung (nicht unter Transplantat)	4/6	1/0
	Mikrofrakturierung an Transplantationsstelle	0/6	0/0
	Matrixunterlage (Hyalofast®, PlasmaConcept, Germany)	0/5	0/0

		Kohorte: Komplikationen	Kohorte: klinische Ergebnis	
Voroperationen	keine	63 (46%)	14 (73%)	
	1	49 (35%)	3 (16%)	
	> 1	26 (19%)	2 (11%)	
	Meniskusoperation	26	1	
	Mikrofrakturierung (mACI Stelle)	22	2	
	VKB-Plastik	15	1	
	Osteochondrale Refixation	8	1	
	Achskorrektur (Femur, Tibia, Patella)	4	0	
	Knorpelgriff, mACI Stelle	3	0	
	Knorpelgriff, nicht mACI Stelle	2	0	
	Fixationsmethode	Fibrinkleber	44 (33%)	18 (95%)
		intraossärer Nagel	77 (57%)	0
Fibrinkleber plus Nagel		7 (5%)	1 (5%)	
Naht		7 (5%)	0	

4.2. Komplikationen

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum für die Komplikationsanalyse betrug in dieser Studie 3 ± 2 Jahre. Es wurden keine weiteren Komplikationen erfasst außer den im Folgenden beschriebenen.

Nach der ersten Operation (OP 1), der Biopsatentnahme, traten nur frühe Komplikationen auf. 2.9% der Probanden zeigten eine interventionsbedürftige Komplikation nach der ersten Operation, überwiegend einen punktionswürdigen Hämarthros und in einem Fall eine tiefe Beinvenenthrombose. Bei keinem Patienten musste die Therapie aufgrund einer Komplikation nach der ersten Operation abgebrochen werden.

Entsprechende frühe Komplikationen nach der Implantation (OP 2) traten bei 5.8% der Patienten auf.

16.7% wurden aufgrund später Komplikationen erneut operiert. Die Abbildung 10 zeigt das Auftreten verschiedener Komplikationen zum frühen und späten Zeitpunkt.

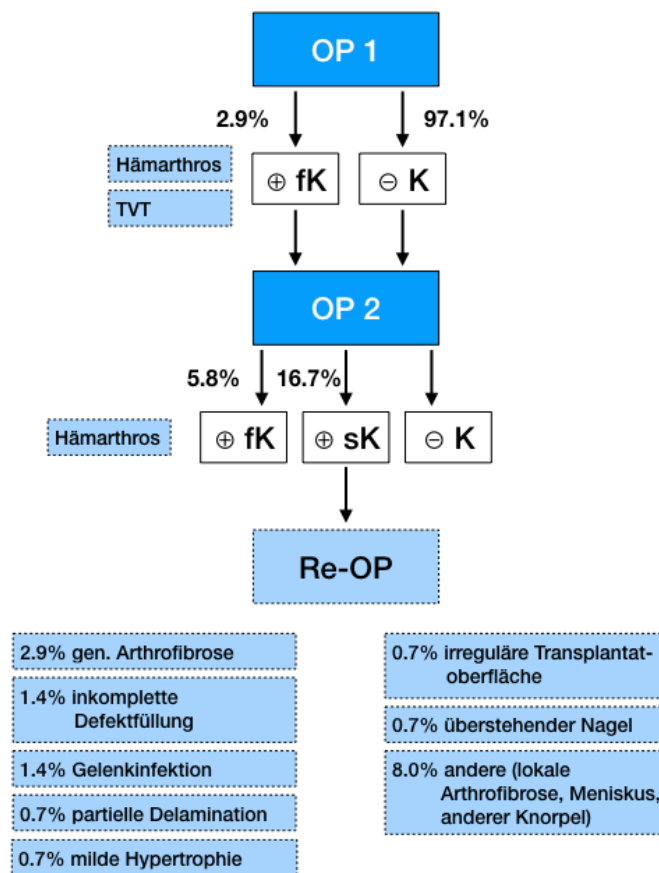


Abbildung 10: Schematische Darstellung des Therapieablaufs der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltransplantation mit aufgetretenen Komplikationen und deren prozentualen Häufigkeiten. OP 1 beinhaltet die Biopsie, OP 2 die Implantation. K = Komplikation, fK = frühe Komplikation, sK = späte Komplikation, ⊕ bedeutet mit, ⊖ bedeutet ohne Komplikation

4.2.1. Frühe Komplikationen

Innerhalb der ersten 14 Tage nach den Operationen wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Komplikationen dokumentiert.

Tabelle 5: Übersicht über die Inzidenz (Anzahl, n) der frühen Komplikationen nach dem ersten (nach OP 1) und nach dem zweiten (nach OP 2) Eingriff sowie die kumulative Inzidenz

	nach OP 1 (n)	nach OP 2 (n)	gesamt (n)
Hämarthros	3 (2.2%)	8 (5.8%)	11 (8.0%)
tiefe Beinvenenthrombose	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.7%)
Gelenkinfektion	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

4.2.1.1. Hämarthros

Das Auftreten eines Hämarthros war die häufigste Komplikation innerhalb der ersten 14 Tage nach der Operation. In elf Fällen wurde ein interventionsbedürftiger Hämarthros diagnostiziert. Darunter war ein Patient, der sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Operation einen punktionswürdigen Hämarthros entwickelte. Die Inzidenz eines blutigen Gelenkergusses war nach der ersten Operation geringer als nach der zweiten Operation (2.2% vs. 5.8%, 3 vs. 8 Patienten).

Begleitoperationen wurden bei zwei der drei Patienten mit Hämarthros nach der ersten OP und bei keinem der acht Patienten mit Hämarthros nach der zweiten Operation durchgeführt.

In neun der elf Fälle war eine Therapie durch Punktion des blutigen Ergusses ausreichend, bei zwei Patienten musste das Hämatom arthroskopisch entfernt werden. Eine arthroskopische Spülung war nur bei Patienten mit Hämarthros nach der ersten Operation notwendig.

Bei keinem Patienten ergab die mikrobiologische Testung einen Nachweis einer Gelenkinfektion.

Alle elf Hämarthros-Patienten waren männlich, im Mittel 39.9 ± 10.5 Jahre alt mit einem BMI von 26.3 ± 2.7 kg/m². Die Fixation des Transplantats erfolgte bei allen Patienten durch biodegradierbare, intraossäre Nägel.

7.5 bis 24 Monate nach der Transplantation wurden drei der elf Patienten mit postoperativem Hämarthros mit symptomatischen Transplantatveränderungen vorstellig (partielle Delamination, inkomplette horizontale Defektfüllung) (vgl. 4.2.2.2). Bei einem Patienten, der extern aufgrund eines Hämarthros punktiert wurde, wurde nach über zwei Wochen nach der Implantation eine Gelenkinfektion diagnostiziert. Aufgrund der unklaren Ätiologie und des zeitlichen Verlaufs des Gelenkinfekts wird dieser Fall im Abschnitt „späte Komplikationen“ aufgeführt.

4.2.1.2. Tiefe Beinvenenthrombose

In einem Fall (0.7%) wurde von einer tiefen Beinvenenthrombose berichtet. Sie wurde am dritten postoperativen Tag nach Biopsatentnahme dokumentiert. Der männliche Patient wies typische Risikofaktoren einer tiefen Beinvenenthrombose wie Rauchen und Übergewicht auf, Hinweise eines in der Vorgeschichte stattgehabten thrombotischen Ereignisses gab es nicht.

4.2.1.3. Gelenkinfektion

Es wurde keine Gelenkinfektion innerhalb der ersten 14 postoperativen Tage nach den Operationen erfasst.

4.2.2. Späte Komplikationen

Komplikationen, die nach mehr als zwei Wochen nach der Operation am behandelten Kniegelenk auftraten, wurden als späte Komplikationen definiert.

Nach der ersten Operation traten keine späten Komplikationen auf (vgl. Abb. 10). Späte Komplikationen zeigten sich durch persistierende Schmerzen, Krepitationen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen oder auffällige radiologische Befunde und machten per definitionem immer eine Revisionsoperation im Rahmen einer chirurgischen Wiedereröffnung des Gelenks nötig.

Bei 23 Patienten (16.7%) wurde ein Revisionseingriff durchgeführt. In sieben Fällen (5.1%) bestand die Indikation zur erneuten Operation aufgrund eines aufgetretenen Meniskusschadens oder Knorpelläsionen an anderer Lokalisation und war somit nicht mACI-abhängig.

Es können darüber hinaus zwei Gruppen von Revisionsoperationen unterschieden werden: Geplante und ungeplante Revisionsoperationen.

4.2.2.1. Geplante Revisionsoperation

Geplante Revisionsoperationen am Kniegelenk wurden arthroskopisch und im Rahmen einer Materialentfernung (ME) durchgeführt. Das chirurgische Material wurde im Rahmen der mACI, zum Beispiel zur Osteosynthese nach Beinachsenkorrektur, eingebracht. Die Patienten wurden im Vorfeld über die Notwendigkeit der Entfernung des Osteosynthesematerials und somit über eine weitere Operation aufgeklärt. Aufgrund von persistierenden Symptomen, auffälligen MRT-Befunden oder zur Exploration wurde bei neun Patienten (6.5%) nach im Mittel 11.7 ± 5.1 Monaten die ME-begleitende Arthroskopie durchgeführt.

In drei Fällen wurde eine lokale Arthrofibrose, bei je einem Patienten eine partielle Delamination des Transplantats und oberflächliche Unregelmäßigkeiten im Sinne eines kleinen Areals mit Fibrillationen im Bereich des Transplantats beschrieben. Die leicht dehiszente Knorpellamelle wurde mit intraossären Nägeln stabilisiert, die Fibrillationen geglättet und die bindegewebigen Narben entfernt. Bei einem weiteren Patienten wurden zwei residuelle, etwa 25mm^2 große Defekte innerhalb des Regenerats entdeckt und als inkomplette horizontale Defektfüllung gewertet. Bei

zwei weiteren Fällen zeigte sich eine Knorpelläsion an anderer Lokalisation und ein Meniskusschaden, die Revision wurde als nicht mACI-assoziiert betrachtet. Eine weitere Second-Look-Operation wurde ohne Intervention aus Gründen der Exploration durchgeführt.

Die Transplantate der Patienten mit geplanten Revisionsoperationen waren bei fünf Patienten (56%) mit intraossären Nägeln, bei drei Patienten (33%) mit Fibrinkleber und bei einem Patienten (11%) kombiniert mit Nägeln und Kleber befestigt.

4.2.2.2. Ungeplante Revisionsoperation

Alle zuvor nicht präterminierten Eingriffe, die also nicht zeitgleich mit einer Materialentfernung durchgeführt wurden, wurden als ungeplante Operationen gewertet. Bei 14 Patienten (10.1%) musste eine ungeplante Revisionsoperation durchgeführt werden.

Die frühesten ungeplanten Revisionsoperationen wurden aufgrund von Gelenkinfektionen in zwei Fällen (1.4%) im Mittel einen Monat nach der Transplantation durchgeführt. Die Indikation zur arthroskopischen Gelenkspülung wurde auf der Grundlage von positiven mikrobiellen Befunden gestellt. Während der Spülungen mussten die Transplantate entfernt werden und die Therapie wurde als gescheitert deklariert.

In 2.9% der Patienten wurde 3.6±1.1 Monate nach der Transplantation eine generalisierte Arthrofibrose diagnostiziert. Bei allen Patienten wurden während der mACI Begleiteingriffe durchgeführt, drei der vier Patienten waren weiblich. Drei Patienten wiesen Voroperationen des betroffenen Kniegelenks auf, die Hälfte der Patienten mit Arthrofibrose zeigten bereits vor mACI ein reduziertes Bewegungsausmaß im Kniegelenk und gaben anamnestisch eine Arthrofibrose in der Vorgeschichte an.

Bei fünf Patienten (3.6%) wurde eine Revisionsoperation aufgrund von weiteren Knorpelschäden, die nicht an der Transplantationstelle lokalisiert waren, oder

aufgrund von Meniskusläsionen 4 bis 26 Monate nach der Transplantation durchgeführt. Drei der fünf Eingriffe wurden als traumatisch bedingt dokumentiert.

Einem Eingriff direkt an der Stelle der Transplantation mussten sich drei Patienten (2.2%) 14.5±8.5 Monate nach der Transplantation unterziehen, bei denen eine milde Hypertrophie des Transplantats, eine inkomplette horizontale Defektfüllung und ein über das Knorpelniveau ragender Nagel diagnostiziert wurden. Das hypertrophe Regeneratgewebe wurde geglättet und der Nagel gekürzt.

Die Transplantate wurden bei zehn Patienten (71%) mit Nägeln, bei drei Patienten (21%) mit Fibrinkleber und bei einem Patienten kombiniert mit Nägeln und Kleber fixiert.

Tabelle 6 zeigt die Indikationen und Inzidenz der späten Komplikationen:

Tabelle 6: Indikationen und Inzidenz (Anzahl, n) der späten Komplikationen, sortiert nach geplanten und ungeplanten Revisionseingriffen (links) und sortiert nach mACI-assoziiert und nicht mACI-assoziierten Indikationen (rechts) mit durchschnittlichem Zeitpunkt nach der Transplantation (t) in Monaten

	n	t		n	t
geplante Eingriffe	9 (6.5%)	11.7	Transplantat-assoziiert	6 (4.3%)	13.1
lokale Arthrofibrose	3 (2.2%)	10.7	partielle Delamination	1 (0.7%)	11
partielle Delamination	1 (0.7%)	11	Oberflächeninhomogenitäten	1 (0.7%)	6
Oberflächeninhomogenitäten	1 (0.7%)	6	inkomplette horizontale Defektfüllung	2 (1.4%)	18
inkomplette horizontale Defektfüllung	1 (0.7%)	24	überstehender Nagel	1 (0.7%)	7.5
Läsionen an Meniskus/ Knorpel	2 (1.4%)	10.0	Hypertrophie des Regenerats	1 (0.7%)	24
keine Diagnose (Exploration)	1 (0.7%)	6	andere	17 (12.3%)	8.4
ungeplante Eingriffe	14 (10.1%)	9.2	Gelenkinfektion	2 (1.4%)	1.0
Gelenkinfektion	2 (1.4%)	1.0	Generalisierte Arthrofibrose	4 (2.9%)	3.6
generalisierte Arthrofibrose	4 (2.9%)	3.6	andere (Meniskus, Knorpel, Exploration, lokale Arthrofibrose)	11 (8.0%)	11.5
überstehender Nagel	1 (0.7%)	7.5			
Hypertrophie des Regenerats	1 (0.7%)	24			
inkomplette horizontale Defektfüllung	1 (0.7%)	12			
Läsionen an Meniskus/ Knorpel	5 (3.6%)	13.6			

4.2.2.3. Therapieversagen

Ein Therapieversagen der Matrix-gestützten autologen Chondrozytentransplantation wurde in zwei Fällen (1.4%) beschrieben und war durch eine Gelenkinfektion verursacht (vgl. 4.2.2.2).

4.3. Klinische Ergebnisse

In einer Untergruppe mit 19 Patienten wurde das klinische Outcome nach der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltransplantation 1.5 Jahre nach der Transplantation mit Hilfe des KOOS- und des Noyes Fragebogens erfasst.

4.3.1. KOOS

Alle Domänen des KOOS Fragebogens haben sich 1.5 Jahre nach der Implantation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation verbessert (Abb. 11). Die Kategorie „Pain“ verbesserte sich von 59.8 ± 17.7 auf 82.3 ± 15.5 , „Symptoms“ von 59.0 ± 16.8 auf 76.5 ± 19.4 , „Activities of Daily Living“ von 64.4 ± 16.4 auf 89.8 ± 11.1 , „Sport and Recreation“ von 36.4 ± 24.3 auf 66.1 ± 27.1 und „Quality of Life“ von 27.0 ± 14.7 auf 44.1 ± 23.0 . Die Verbesserungen waren statistisch signifikant für „Pain“ ($p=0.000$), „Symptoms“ ($p=0.001$), „Activities of Daily Living“ ($p=0.000$), „Sport and Recreation“ ($p=0.000$) und „Quality of Life“ ($p=0.013$).

Es bestand keine Korrelation zwischen den postoperativ erfassten Parametern „Pain“ oder „Symptoms“ und dem Patientenalter, der Defektgröße oder dem BMI.

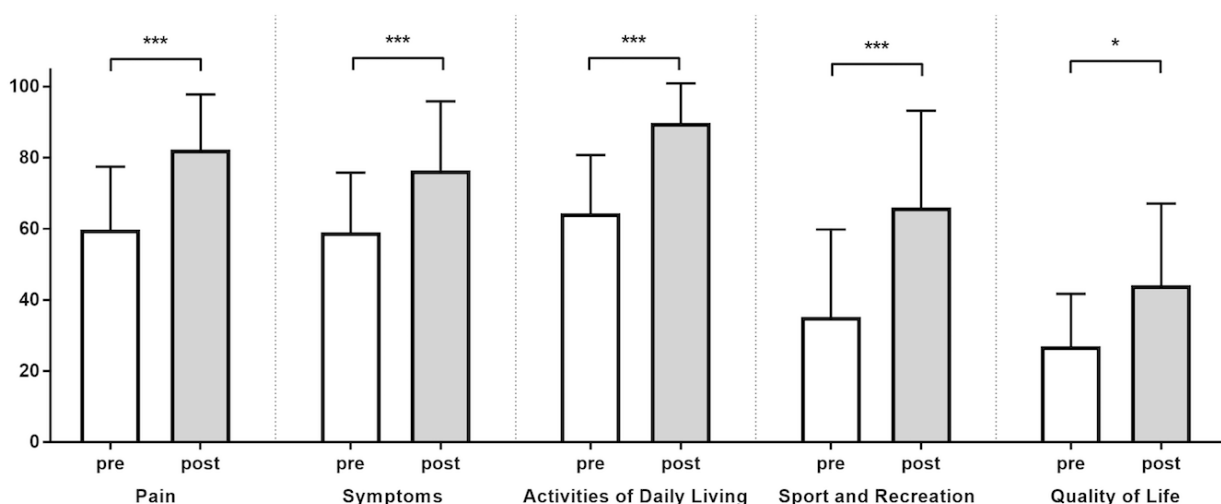


Abbildung 11: KOOS Ergebnisse der Kategorien „Pain“, „Symptoms“, „Activities of Daily Living“, „Sport and Recreation“ und „Quality of Life“ vor und nach 1.5 Jahren nach der Implantation, n=19, Signifikanz: * $p \leq 0.05$, ** $p \leq 0.01$, *** $p \leq 0.001$

4.3.2. Noyes Sport Score

Der Noyes Sport Score verbesserte sich 1.5 Jahre nach der Implantation nicht (Abb. 12).

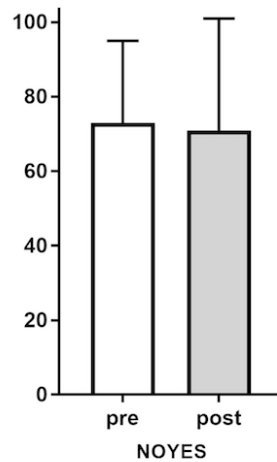


Abbildung 12: Noyes Sport Score vor und nach 1.5 Jahren nach der Knorpelzelltransplantation

4.3.3. Subjektive Zufriedenheit

Auf einer Skala von „sehr zufrieden“ - „zufrieden“ - „unentschlossen“ - „unzufrieden“ - „sehr unzufrieden“, waren 63.1% der Patienten 1.5 Jahre nach der Transplantation sehr zufrieden oder zufrieden, 21.1% unentschlossen, 15.8% unzufrieden oder sehr unzufrieden.

4.4. Radiologische Ergebnisse

13 Patienten aus der Outcome-Gruppe gaben ihr Einverständnis für eine MRT-Untersuchung ebenfalls 1.5 Jahre nach der Implantation. Die 13 Patienten wiesen 19 Transplantate auf, von denen zwei radiologisch nicht vom übrigen Knorpel abgrenzbar waren. In einem Fall handelte es sich vermutlich um ein perfekt integriertes Regeneratgewebe im sonst unauffälligen Knorpel, im anderen Fall um ein nicht abgrenzbares Transplantat bei hochgradig degenerativen Veränderungen im Bereich der ehemaligen Transplantation und dessen Umgebung. Beide Transplantate wurden daher nicht in die Bewertung einbezogen.

Der durchschnittliche MOCART-Score betrug 76.2 ± 13.1 . Eine komplette Defektfüllung konnte bei 14 von 17 (82.4%) und eine vollständige Integration zum angrenzenden Knorpel konnte ebenfalls bei 14 (82.4%) Patienten nachgewiesen werden. Die Oberfläche war bei neun (47.4%) Fällen intakt, bei fünf (29.4%) konnten kleine Unregelmäßigkeiten dokumentiert werden. Ein zum umgebenden Knorpel isointenses Signal zeigten fünf (29.4%) Regenerate, bei elf (64.7%) Defekten war das Signal leicht hyper- oder hypointens und die Signalintensität eines (5.9%) Defekts war stark verändert und annähernd knochenisointens.

Der Zustand des subchondralen Knochens erwies sich bei elf von 17 (64.7%) Patienten als unauffällig, bei 9 Fällen waren keine subchondralen Zysten oder subchondrale Ödeme nachweisbar. Ein leichtes Knochenödem wurde bei drei Patienten, ein großes Ödem bei zwei Defekten und subchondrale Zysten bei drei Patienten gefunden.

Die radiologischen Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst. Abbildung 13 zeigt exemplarisch den MRT-Befund eines Patienten präoperativ sowie 1.5 Jahre nach der Transplantation bei einem retropatellaren Knorpelschaden.

Tabelle 7: MOCART 2.0 Ergebnisse von 17 Defekten in 13 Patienten: Inzidenz (Anzahl, n) der einzelnen radiologischen Parameter. *Vereinfachte Beschreibung nach MOCART 2.0

Parameter	n	%
Grad der Defektfüllung		
komplett bis leicht hypertroph, 100-149%	14	83.4
hypotroph, 75-99%	1	5.9
hypotroph, 50-74%	1	5.9
hypotroph, 25-49%	1	5.9
hypotroph, <25%	0	0
hypertroph, \geq 150%	0	0
Integration zum umgebenden Knorpel		
komplett	14	83.4
inkomplett, spaltförmiger Defekt \leq 2mm	3	17.6
inkomplett, Defekt >2mm und <50% des Durchmessers	0	0
inkomplett, Defekt \geq 50% des Durchmessers	0	0
Oberfläche		
intakt	9	52.9
irregulär, <50% der Oberfläche betroffen	5	29.4
irregulär, \geq 50% der Oberfläche betroffen	3	17.6
Struktur		
homogen	5	29.4
inhomogen	12	70.6
Signalintensität		
normal	5	29.4
abnormal, leicht hyper-/ hypointens	11	64.7
abnormal, fast wasser-/knochenisointens	1	5.9
subchondraler Knochen, Architektur		
intakt (kein knöcherner Defekt oder Überwucherung)	11	64.7
abnormal, kleiner knöcherner Defekt oder Überwucherung*	6	35.3
abnormal, schwerer Defekt/Überwucherung*	0	0
subchondrales Ödem/Zysten		
kein	8	47.1
leichtes Ödem, <50% des Regeneratdurchmessers	5	29.4
starkes Ödem, \geq 50% des Regeneratdurchmessers	2	11.8
Zyste >5mm/ Osteonekrose	2	11.8

Es bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem MOCART-Gesamtscore und der Defektgröße, dem Patientenalter oder dem BMI des Patienten. Es bestand eine signifikante Korrelation des MOCART-Gesamtscores mit den präoperativen Kategorien „Symptoms“ ($r=0.668$; $p=0.013$), „Activities of Daily Living“ ($r=0.573$; $p=0.041$) und „Quality of Life“ ($r=0.592$; $p=0.033$). Der MOCART-Gesamtscore korrelierte zudem signifikant mit dem postoperativen Schmerz ($r=-0.596$; $p=0.032$) (Tabelle 8).

Zudem bestand ein signifikanter Zusammenhang des präoperativen Schmerzniveaus mit den MOCART-Kategorien „subchondrale Ödeme/Zysten“ ($r=0.719$, $p=0.006$) und „Signalhomogenität“ ($r=-0.566$, $p=0.044$) sowie von präoperativen Symptomen mit dem „Grad der Defektfüllung“ ($r=0.615$, $p=0.025$), „subchondrale Ödeme/Zysten“ ($r=0.574$, $p=0.04$) und der „Integrität der Oberfläche“ ($r=0.570$, $p=0.042$). Präoperativ erfasste „Activities of Daily Living“ korrelierte zudem mit der „Integrität der Oberfläche“ ($r=0.561$, $p=0.046$). Subchondral gelegene, ossäre Defekte oder Überwucherungen im MRT korrelierten zudem mit dem postoperativ erhobenen Befund für die KOOS-Kategorie „Sport and Recreation“ ($r=-0.580$; $p=0.038$) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Statistisch signifikante Korrelationen zwischen klinischen und radiologischen Ergebnissen 1.5 Jahre nach mACI

Pearson-Korrelation (MOCART Gesamtscore und KOOS)	r	p
MOCART-Gesamtscore & präoperativ „Symptoms“	.668	.013
„ „ & präoperativ „Activities of Daily Living“	.573	.041
„ „ & präoperativ „Quality of Life“	.592	.033
„ „ & postoperativ „Pain“	-.596	.032
Spearman-Korrelation (KOOS und MOCART Kategorien)	r	p
präoperativ „Pain“ & „Signalhomogenität“	-.566	.044
„ „ & „subchondrales Ödem/ Zyste“	.719	.006
präoperativ „Symptoms“ & „Defektfüllung“	.619	.025
„ „ & „Integrität der Oberfläche“	.570	.042
„ „ & „subchondrales Ödem/ Zyste“	.574	.040
präoperativ „Activities of Daily Living“ & „Integrität der Oberfläche“	.561	.046
postoperativ „Recreation and Sports“ & „knöchernen Veränderungen“	-.580	.038

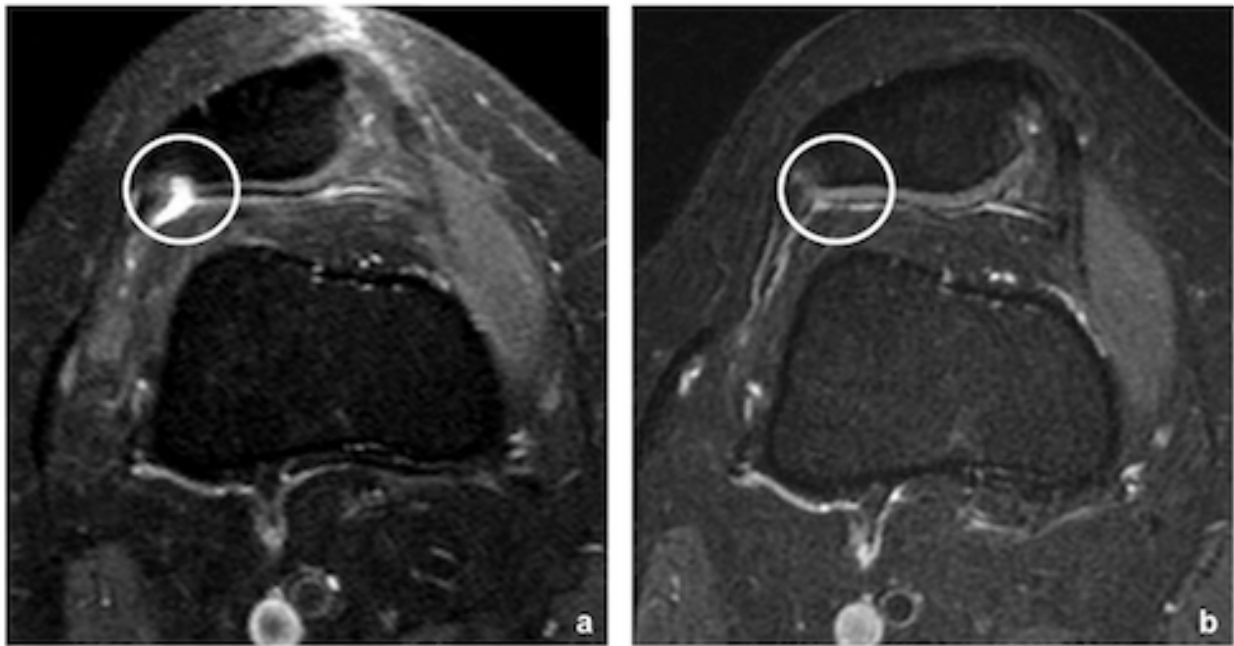


Abbildung 13: MRT-Befund (axiale Schnittführung, fettgesättigte PD-Sequenz) vor und nach 1.5 Jahren nach BioSeedC© Implantation. Links: Das MRT-Bild zeigt einen fokalen, vollschichtigen retropatellaren Knorpeldefekt. Rechts: MRT-Bild des gleichen Kniegelenks in der gleichen Ebene 1.5 Jahre nach der Knorpelzelltransplantation. Der Defekt zeigt eine komplette Defektfüllung, komplette Integration zum umgebenden Knorpel, eine intakte Oberfläche, eine homogene Signalstruktur, geringgradige Veränderungen hinsichtlich der Signalintensität (gering hypointens), die subchondrale Lamina ist intakt, keine subchondralen Ödeme oder Zysten. Der MOCART 2.0 Score ist 95.

5. DISKUSSION

5.1. Komplikationen

Der Einsatz der ACI der zweiten und dritten Generation hat die Komplikations- und Reoperationsrate im Vergleich zur ACI der ersten Generation senken können (Harris et al., 2011).

Dennoch ist das Verfahren der Matrix-assistierten autologen Chondrozyten-transplantation nicht völlig komplikationslos.

5.1.1. Allgemeine Revisionsrate

Als Revisionsrate der mACI wurde die prozentuale Häufigkeit der Wiedereröffnung des Gelenks nach Implantation und nach Entlassung aus dem stationären Umfeld definiert. Die Revisionsrate umfasste alle späten Komplikationen nach der Implantation, da nach der ersten Operation keine späten Komplikationen auftraten.

Späte Komplikationen waren alle unerwünschten Ereignisse, die später als 14 Tage nach der Implantation und somit nach Entlassung in die ambulante Weiterbehandlung auftraten und die die Indikation zur Revisionsoperation am entsprechenden Kniegelenk darstellten.

Die Gesamtreoperationsrate innerhalb von 3±2 Jahre nach der Transplantation lag bei 16.7%, was mit den in anderen Studien beobachteten Revisionsraten von 2.2-23.3% vereinbar ist (Ossendorf et al., 2007; Niemeyer et al., 2008a; Harris et al., 2011; Niethammer et al., 2015a; Niemeyer et al., 2016a; Wylie et al., 2016). Die Angaben in der Literatur schwanken je nach Definition der Revisionsoperation und Dauer der Nachbeobachtung.

Sieben (5%) der genannten Revisionsoperationen wurden als von der Operation und auch vom Transplantat unabhängig gewertet. Indikationen waren überwiegend Meniskusrupturen oder Knorpelläsionen des nativen Knorpels, für die größtenteils eine traumatische Genese dokumentiert war.

Die korrigierte Revisionsrate der mACI betrug somit 11.7%.

Eine iatrogene, intraoperative (Vor-)Schädigung des Meniskus oder Knorpels während der mACI oder Folgeschäden durch veränderte Kraftverteilungen sind jedoch nicht gänzlich auszuschließen.

Bei 4.3% aller Patienten wurde eine Revisionsoperation aufgrund einer persistierenden Symptomatik durchgeführt, bei denen Probleme des Transplantats angenommen wurden. Bei den Arthroskopien zeigten sich Transplantatveränderungen wie eine partielle Delamination, eine Hypertrophie, oberflächliche Unregelmäßigkeiten, Probleme mit dem Fixationsmaterial oder eine inkomplette Defektfüllung.

Die meisten Revisionsoperationen wurden zwischen 12 und 18 Monaten nach der Implantation durchgeführt, was auch die Annahme bestätigt, dass die ersten ein bis zwei Jahre nach der Transplantation prognostisch entscheidend sind (Peterson et al., 2002; Niemeyer et al., 2008a).

Es gab kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen der Defektgröße oder der Defektlokalisierung und dem Risiko für eine Revisionsoperation.

Die Fixationsmethode, die Anzahl der Defekte pro Patienten oder die Anzahl der Voroperationen schienen ebenfalls keinen Effekt auf die Komplikations- bzw. Revisionsrate zu haben.

Es fällt aber im Vergleich mit der Grundpopulation auf, dass der Anteil weiblicher Patienten, die eine Revisionsoperation benötigten, größer war. So waren 52.2% der Patienten mit Revisionsoperation weiblich, die Patientinnen machten aber nur 40% des gesamten Patientenkollektivs aus. Das wurde auch bereits in anderen Untersuchungen festgestellt (Pestka et al., 2016; Faber et al., 2020).

Im Folgenden sollen die einzelnen aufgetretenen Komplikationen genauer diskutiert werden.

5.1.2. Hämarthros

8% der Patienten entwickelten im postoperativen Verlauf einen interventionsbedürftigen blutigen Erguss nach der ersten oder zweiten Operation.

Es ist bekannt, dass durch intraartikuläre Blutungen Knorpelschäden verursacht werden können, weshalb ein Hämarthros nicht nur aus analgetischen Gründen zügig therapiert werden sollte bzw. die Prävention von klinischem Interesse ist (Rosendaal et al., 1999).

Obwohl während der ersten OP mehr Begleiteingriffe durchgeführt wurden als während der zweiten Operation (78% vs. 47%), spiegelt sich dies nicht in der Inzidenz des Hämarthros wider. Ein Eingriff mit einem bekanntermaßen erhöhten Risiko für ein Hämarthros ist z.B. die Kreuzbandplastik, die ausschließlich während der ersten OP durchgeführt wurde. Durch die Bohrkanäle zur Befestigung der Kreuzbandplastik wird der gut vaskularisierte Markraum eröffnet und birgt die Gefahr einer Nachblutung in das Gelenk. Auch eine Spongiosatransplantation, wie sie bei osteochondralen Defekten zur Angleichung der Defekttiefe auch in Kombination mit der mACI durchgeführt wird, ist durch Eröffnung des Markraums mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden (Brown et al., 1997).

Es wurde in unserer Studie jedoch kein Zusammenhang zwischen Begleiteingriffen wie Kreuzband- oder Spongiosaplastik auf die Inzidenz eines postoperativen Hämarthros gefunden.

Alle Patienten mit postoperativem Hämarthros waren männlich und mittleren Alters. Bei allen Patienten mit postoperativem Hämarthros war das Transplantat mit intraossären Nägeln befestigt und somit der subchondrale Knochen, wenn auch in geringem Maße, eröffnet. Bei keinem der 44 Patienten, deren Transplantate allein mit Fibrinkleber fixiert wurden, trat postoperativ ein Hämarthros auf. Das könnte ein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines postoperativen Hämarthros bei Befestigung des Transplantats durch intraossäre Nägel sein.

Die Inzidenz des Hämarthros ist insgesamt jedoch zu gering, um einen eindeutigen Einfluss der Fixationsmethode bestätigen zu können. Außerdem ist die durch Nagelfixation eröffnete subchondrale Fläche im Vergleich zur Spongiosatransplantation, die bei osteochondralen Defekten durchgeführt wurde, sehr klein.

Kein Hämarthros war durch eine Gelenkinfektion bedingt; in allen Fällen wurden mikrobiologische Tests durchgeführt und lieferten ausschließlich negative Ergebnisse. In den überwiegenden Fällen war therapeutisch eine Punktion des Gelenks ausreichend, teils musste das Hämatom arthroskopisch ausgeräumt werden. Eine arthroskopische Hämatomausräumung war in keinem der Fälle nach der Transplantation nötig, was das Transplantat gefährdet hätte.

Es wurde auch kein Hämarthros nach mehr als 14 Tagen nach der ersten oder zweiten Operation als „späte Komplikation“ dokumentiert.

Untersuchungen bezüglich des Einflusses eines postoperativen Hämarthros auf das klinische Outcome nach mACI konnte aufgrund der geringen Stichprobe nicht erfolgen.

Um dennoch das Risiko für einen postoperativen Hämarthros zu senken, sollte neben der Anamnese zu Symptomen einer verstärkten Blutungsneigung und der besonders vorsichtigen Präparation des Defekts und sorgfältigen intraoperativen Blutstillung, wenn nötig eine intraartikuläre Drainage verwendet werden. Begleiteingriffe mit hohem Risiko für einen Hämarthros sollten wenn möglich während der ersten Operation durchgeführt werden.

Zudem könnte potenziell ein Wechsel der Fixationsmethode zu Fibrinkleber das Risiko für einen postoperativen Hämarthros reduzieren, was aber in klinischen, randomisierten Vergleichsstudien genauer untersucht werden sollte.

5.1.3. Generalisierte Arthrofibrose

Häufigster Grund für eine ungeplante Re-Arthroskopie war die bei vier (2.9%) Patienten diagnostizierte generalisierte Arthrofibrose. Bei der generalisierten Arthrofibrose handelt es sich um eine schwere Komplikation nach Gelenkoperationen, die durch abnorm gesteigerte Proliferation von Fibroblasten zu einer starken Bewegungseinschränkung des Gelenks führt (Köhne et al., 2017). Im Durchschnitt wurde 3.6 ± 1.1 Monate nach der Implantation bei diesen Patienten eine arthroskopische Arthrolyse durchgeführt.

Die Patienten wiesen folgende Risikofaktoren für das Auftreten einer postoperativen Arthrofibrose auf: Begleiteingriff an Weichteilen des Kniegelenks (100%), weibliches Geschlecht (75%), Voroperationen des Kniegelenks (75%), positive Anamnese für Arthrofibrose (50%) und präoperativ reduziertes Bewegungsausmaß (50%).

Die Arthrofibroserate war mit 2.9% vergleichbar mit der Häufigkeit bei anderen kniechirurgischen Eingriffen von 4-35% (Köhne et al., 2017). Die Therapie und Prophylaxe von Arthrofibrosen gestalten sich aufgrund der häufig genetischen Prädisposition schwierig. Empfohlen ist der zügige Beginn der passiven Mobilisierung des Kniegelenks unter ausreichender Analgesie und Vermeidung von Reizergüssen.

5.1.4. Infektion

Postoperativ auftretende Gelenkinfektionen sind eine schwere Komplikation in der Gelenkchirurgie. Eine Infektion des Kniegelenks nach der Implantation bedeutet das Versagen der autologen Knorpeltransplantation, da das infizierte Kniegelenk therapeutisch mehrfach gespült und das Transplantat mitsamt des Fixationsmaterials entfernt werden muss. Durch eine perioperative Antibiose und durch sorgfältigste hygienische Maßnahmen im Labor sowie im Operationssaal treten Gelenkinfektionen selten auf. Alle Implantate wurden vor der Auslieferung durch den Hersteller routinemäßig auf Kontamination geprüft und für alle Patienten der Studie liegen negative Ergebnisse der mikrobiellen Tests durch den Hersteller vor. Die Versagensrate durch Gelenkinfektion betrug in unserer Studie 1.4% und entspricht in etwa der Infektionsrate bei Arthroscopien (Sircana et al., 2019).

5.1.5. mACI-bezogene Komplikationen

Während sich die Diagnose eines Hämarthros, einer generalisierten Arthrofibrose oder einer Gelenkinfektion einfach gestaltet und die Kausalität der Symptomatik des Patienten relativ einfach nachzuvollziehen ist, ist dies bei transplantatbezogenen Auffälligkeiten schwieriger.

Transplantatbezogene Komplikationen wurden bei sechs (4.3%) Patienten im Rahmen einer Second-Look-Arthroskopie beschrieben: Neben einer inkompletten horizontalen Defektfüllung mit einer Demarkierungszone zum umgebenden, gesunden Knorpel (zwei Patienten), einer partiellen Ablösung des Transplantats vom subchondralen Knochen, einer unregelmäßigen Transplantatoberfläche im Sinne superfizieller Fibrillationen und einem über das Knorpelniveau hinausragender Nagel trat auch eine als „milde“ bezeichnete Hypertrophie des Regenerats auf (je ein Patient).

Das partiell delaminierte Regeneratgewebe wurde durch die erneute Fixierung durch intraossäre Nägel 11 Monate nach der Implantation prophylaktisch stabilisiert, die unregelmäßige Oberfläche des Transplantats wurde nach 6 Monaten mit dem Shaver geglättet und der überstehende Nagel entfernt. Ob im Fall des überstehenden Nagels dieser von Beginn an fehlpositioniert war, sich das Gewebeniveau verringert hatte oder der Nagel nach 7.5 Monaten herausgewachsen war, verbleibt unklar.

Es wurden keine implantatassoziierten Komplikationen beschrieben, die ein Versagen der Therapie verursachten. Es wurden auch keine allergischen Reaktionen durch das Transplantat oder das Fixationsmaterial beschrieben.

5.1.6. Weitere Komplikationen

Neben den bereits beschriebenen Eingriffen wurden im Rahmen der Second-Look-Arthroskopien partielle Meniskektomien und Eingriffe am Knorpel desselben Kniegelenks, jedoch entfernt von der Transplantationsstelle, durchgeführt. Das Regenerat zeigte sich als gut eingeeilt.

Bei den sieben Patienten (5.0%) mit nicht-mACI assoziierten Eingriffen wurde zum Teil eine traumatische Genese dokumentiert. Bei einem Patienten (0.7%) wurde eine rein explorative Arthroskopie ohne Intervention im Zuge einer Materialentfernung durchgeführt. Eine lokale Arthrofibrose wurde im Rahmen einer geplanten Operation bei drei Patienten (2.2%) diagnostiziert und durch Lösen der Verwachsungen therapiert. Als weitere frühe Komplikation wurde in einem Fall (0.7%) eine tiefe Beinvenenthrombose nach der ersten OP diagnostiziert. Bei dem betroffenen

Patienten waren ein Nikotinabusus und ein Übergewicht als Risikofaktor bekannt. Es wurde von keinem weiteren Fall einer tiefen Beinvenenthrombose berichtet.

Eine Möglichkeit, die Komplikationsrate weiter zu senken, könnte die arthroskopische Implantation sein (Niemeyer et al., 19c; Harris et al., 2011). Aber nicht jedes mACI-Produkt ist für die arthroskopische Implantation geeignet und nicht jeder Defekt lässt sich auf diesem Weg erreichen.

Mit Hilfe der vorliegenden Daten wurde eine Basis für eine fundierte Patientenaufklärung hinsichtlich möglicher Komplikationen geschaffen. Eventuelle Risikofaktoren für eine höhere Komplikationsrate konnten nicht sicher nachgewiesen werden, hier sind in Zukunft Studien notwendig, die eine größere Anzahl an Patienten einschließen.

5.2. Klinisches Outcome

1.5 Jahre nach der Knorpelzelltransplantation verbesserte sich der klinische Zustand der Patienten in allen KOOS-Unterkategorien statistisch signifikant und in klinisch relevantem Maße. Eine Zunahme des KOOS um mehr als 9 Punkte gilt als klinisch relevant (Tubach et al., 2005). Diese Ergebnisse bestätigen den klinischen Nutzen der mACI, der auch in anderen Studien gezeigt wurde (Ossendorf et al., 2007; Kreuz et al., 2009).

In der Literatur finden sich Hinweise, dass das klinische Outcome, das ein Jahr nach der mACI-Therapie erreicht ist, über die nächsten drei Jahre relativ konstant bleibt und somit für die weitere Prognose entscheidend ist (Kreuz et al., 2009).

Weder das Alter des Patienten, der BMI oder die Defektgröße hatten einen Einfluss auf das postoperative klinische Ergebnis. Der Einfluss des Geschlechts konnte aufgrund des kleinen Patientenkollektivs nicht analysiert werden. Die Differenzierung des Outcomes hinsichtlich des Geschlechts fällt zudem schwer, da bei dieser Betrachtung unter anderem die Defektlokalisierung hineinspielt. Retropatellare Defekte lassen sich nämlich häufiger bei Frauen nachweisen und wurden in retrospektiven Studien mit schlechteren postoperativen Ergebnissen in Verbindung gebracht (Kreuz et al., 2007; Niemeyer et al., 2008a; Angele et al., 2015; Ebert et al., 2017). Unsere Stichprobe war zu klein, um derart differenzierte Analysen durchzuführen. Dafür eignen sich Analysen auf der Basis von großen Registern, wie dem KnorpelRegister, oder auf Basis von randomisiert-kontrollierten Studien, die wiederum andere Nachteile mit sich bringen.

Der Noyes-Score verbesserte sich 1.5 Jahre nach der Transplantation im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert nicht.

Dass nach dieser Zeit keine Verbesserung hinsichtlich des sportlichen Levels der Patienten zu verzeichnen war, könnte daran liegen, dass der Noyes-Fragebogen nur unpräzise die Intensität der sportlichen Betätigung erhebt und die Dauer völlig außer Acht lässt. Dadurch kam es vermutlich zu einer Überschätzung der präoperativen sportlichen Aktivität. Patienten berichteten zum Beispiel, dass sie ihre präoperativ eingeschränkte Sportfähigkeit durch die tägliche Fahrradfahrt zur Arbeit

kompensieren, wodurch sie sich dem Noyes Score entsprechend als „sehr aktiv“ einschätzten. So war das präoperative Sportlevel der Patienten mit 73 ± 22 Punkten bereits sehr hoch und entspricht bereits präoperativ im Durchschnitt ein bis drei Einheiten pro Woche sportlicher Aktivitäten wie Radfahren oder Schwimmen.

Der Noyes Sport Score beurteilt dabei weder die Intensität noch die Dauer der einzelnen Sporeinheiten und wertet die Anzahl der wöchentlichen Einheiten höher als die tatsächliche Kniebelastung jeder Einheit. Zum Beispiel erhöht ein zusätzliches, zweimal pro Woche durchgeführtes Basketballtraining den Noyes Score nicht, wenn die Patienten ihre Fahrt mit dem Fahrrad zur Arbeit als sportliches Training einschätzten. Eventuelle, tatsächliche Veränderungen in der sportlichen Belastbarkeit nach der Knorpelzelltherapie bleiben somit verborgen.

Der postoperative Noyes-Score korrelierte mit der subjektiven Schmerzempfindung (KOOS „Pain“) und der Alltagsaktivität (KOOS „Activities of Daily Living“). Das deutet darauf hin, dass Patienten mit weniger Schmerzen und weniger Beschwerden bei Alltagsaktivitäten ein höheres Aktivitätslevel vorweisen.

Einer zusätzlichen schriftlichen Befragung innerhalb der Outcome-Gruppe ergab, dass 87% der Patienten bereits 1.5 Jahre nach der Knorpelzelltransplantation eine sportliche Betätigung wieder aufnehmen konnten. Von diesen Patienten hatten bereits 69% ihr ehemaliges sportliches Ausgangslevel erreicht.

Diese Untersuchung unterstreicht den klinischen Nutzen der mACI. Die Patienten profitieren bereits nach 1.5 Jahren nachweislich hinsichtlich einer Reduktion der Schmerzen und der Symptome bei einer höheren Belastbarkeit in Alltag, Sport und Freizeit. Die Return-to-Sport-Quote lag 1.5 Jahre nach der Transplantation bei 87%. Letztendlich kann durch die Matrix-assistierte, autologe Chondrozytentransplantation eine Steigerung der Lebensqualität erreicht werden.

5.3. Radiologisches Outcome

Da bei symptomatischen Patienten nach mACI häufig eine radiologische Untersuchung zur Bestätigung oder zum Ausschluss von Diagnosen durchgeführt wird, ist es lohnenswert, auch Patienten mit fehlender bis geringer Symptomatik radiologisch zu untersuchen, um einen radiologischen Normalbefund im Verlauf der mACI zu beschreiben.

Nicht zuletzt aufgrund der verbesserten Möglichkeiten zur Bildgebung und somit auch der Möglichkeit zur detaillierteren Darstellung chondraler und subchondraler Strukturen ist das Scoring System nach MOCART weiterentwickelt worden (Marlovits et al., 2004; Schreiner et al., 2019). Die Beurteilung der Strukturen erfolgte immer im Vergleich zum umgebenden, nativen Knorpel.

Der gesamte MOCART-Score betrug 1.5 Jahre nach der Transplantation 76.2 ± 13.1 und entspricht den Ergebnissen anderer Studien (Zak et al., 2014; Kim et al., 2019).

5.3.1. Defektfüllung

Über 80% der Defekte erhielten die volle Punktzahl in der Kategorie „Defektfüllung“. Interessanterweise wird diese im MOCART-Scoring-System bei kompletter, d.h. bei einer dem übrigen Knorpelniveau entsprechenden Transplantatdicke, aber auch bei leichter Transplantathypertrophie bis 150% der Knorpeldicke vergeben (Schreiner et al., 2019). Eine detaillierte Beschreibung des Hypertrophiegrades findet sich in klinischen Studien nicht (Harris et al., 2011; Kreuz et al., 2011).

Der Anteil der Regenerate mit voller Punktzahl war in unserer Studie etwas höher als in anderen Studien, die zwei bzw. vier Jahre nach der Transplantation durchgeführt wurden (Marlovits et al., 2006; Kreuz et al., 2011). In diesen Studien wurde aber die alte Version des MOCART verwendet, der eine leichte Hypertrophie mit Abzügen versieht. Unter Berücksichtigung dieses Umstandes erscheinen die Ergebnisse bezüglich der Defektfüllung nahezu identisch und über die Zeit stabil.

In der vorliegenden Untersuchung war in einem Revisionsfall arthroskopisch eine „milde“ Hypertrophie diagnostiziert worden. Leider liegen keine genauen Angaben zum Ausmaß der Hypertrophie vor. Weil dies arthroskopisch der einzige auffällige Befund bei persistierenden Beschwerden war, wurde das Regenerat geglättet und an das Niveau des übrigen Knorpels angepasst.

Noch ist unklar, welcher Grad der Hypertrophie vom Patienten toleriert wird und ab welcher Transplantatausdehnung - etwa durch erhöhten Reibungswiderstand oder erhöhten Abrieb - ein Reizzustand des Gelenks unterhalten wird und das Gelenk somit symptomatisch wird.

Insgesamt stellt jedoch die Hypertrophie des Transplantats im Gegensatz zur ACI der ersten Generation einen seltenen Befund dar, die Umstände der Entstehung sind nicht bekannt.

5.3.2. Integration zum umgebenden Knorpel

Die Integration des Regenerats zum übrigen Knorpel war in über 80% vollständig, andernfalls war eine kleine, spaltförmige Demarkierungszone von weniger als zwei Millimetern abgrenzbar. Diese Ergebnisse bestätigen die sichere Integration des Regenerats (Marlovits et al., 2006; Kreuz et al., 2011; Ossendorf et al., 2007).

5.3.3. Oberflächenintegrität

Nur etwa die Hälfte der Defekte wies eine radiologisch intakte Transplantatoberfläche auf, in etwa 30% war die Oberfläche gering verändert und in fast 20% stark unregelmäßig. Eine Studie aus dem Jahre 2006 beschrieb einen Anteil von 70% intakter Regeneratoberflächen zwei Jahre nach mACI (Marlovits et al., 2006). Es wurde jedoch ein anderes Biomaterial verwendet, das heute nicht mehr auf dem Markt ist. Zum anderen kann davon ausgegangen werden, dass sich durch eine verbesserte Auflösung des MRTs heutzutage auch kleinere Oberflächenunregelmäßigkeiten abbilden lassen.

Die radiologisch nachgewiesenen Oberflächenveränderungen des Regenerats korrelierten nicht mit subjektiven Schmerzen oder anderen Symptomen.

Ob eine unzureichende biomechanische Belastbarkeit der oberflächlichen Strukturen für diese Veränderungen ursächlich ist, muss in histologischen und biomechanischen Studien geklärt werden. Auch ob dieser Befund in der Folgezeit pro- oder regredient ist, ist nicht bekannt.

5.3.4. Intensität und Homogenität

Anhand der Signalintensität können Rückschlüsse auf den Flüssigkeitsgehalt und somit auf die biochemische Zusammensetzung des Regenerats gezogen werden.

Der überwiegende Anteil (70%) der Regenerate wies eine im Vergleich zum nativen Knorpel leicht heterogene Struktur mit iso-, hypo- und hyperintensiven Bereichen auf. Insgesamt war auch die Signalintensität in den meisten Fällen (65%) leicht verändert, überwiegend T2-hyperintens, was auf einen erhöhten Flüssigkeitsgehalt im Vergleich zum umgebenden Knorpel hinweist.

Es ist bekannt, dass die T2-Signalintensität bis drei Monate nach mACI und ACI stark erhöht ist und sich in den folgenden Jahren langsam verringert (Bachmann et al., 2004; Kreuz et al., 2007; McCarthy et al., 2018). Auch zwei bis drei Jahre nach mACI und ACI zeigen die meisten Regenerate noch eine geringe Abweichung bezüglich der Signalintensität im Vergleich zum umgebenden nativen Knorpel (Bachmann et al., 2004; Kreuz et al., 2007).

Im gesunden Knorpelgewebe wird der Flüssigkeitsgehalt maßgeblich durch den Anteil an Proteoglykanen (GAG) bestimmt. Man könnte nun schlussfolgern, dass die initiale hohe Zelldichte im Transplantat zu einer hohen Syntheseleistung und somit zu einem erhöhten Gehalt an Proteoglykanen im Regenerat führt, was durch die hohe Wasserbindungsfähigkeit des GAGs eine Signalverstärkung in der T2-Wichtung bewirkt. Biochemische Analysen bei Pferden haben jedoch gezeigt, dass die Knorpelregenerate drei Monate nach der Implantation 45% weniger GAG aufwiesen im Vergleich zum gesunden Knorpel. Ein Jahre nach mACI entsprach der GAG-Gehalt noch immer nur 86% des nativen Knorpels und erhöhte sich ein Jahr später nicht (Barnewitz et al., 2003). Ebenso war der Gehalt an Hydroxyprolin als Bestandteil des Kollagens auch zwei Jahre nach mACI im Vergleich zum nativen Knorpel vermindert (Barnewitz et al., 2003). Die Zellkonzentration nimmt laut Barnewitz et al. (2003) innerhalb der zwei Jahre nach mACI ab. Bei einer anfänglichen homogenen Verteilung der Chondrozyten im Regenerat sind nach zwei Jahren Cluster von annähernd säulenartig formierten Zellen nachweisbar (Barnewitz et al., 2003).

Die Abbildung 14 soll den zeitlichen Verlauf von GAG-Gehalt und Signalintensität des Regenerats veranschaulichen.

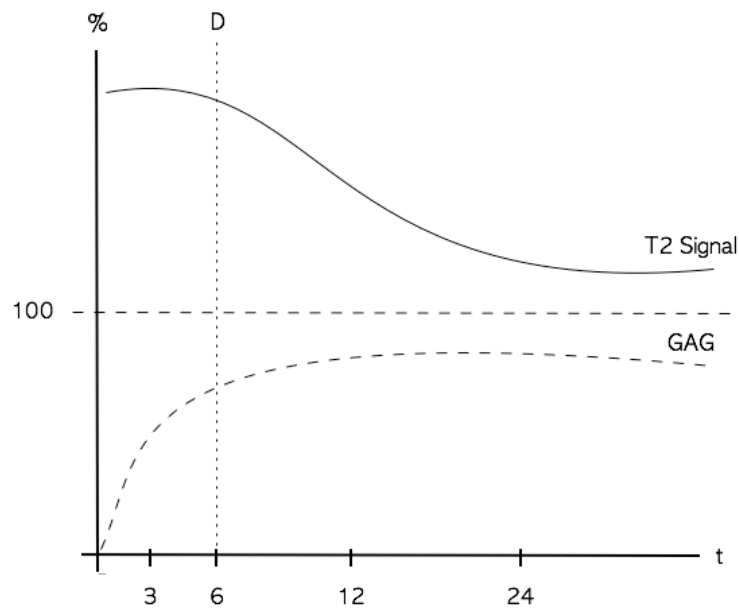


Abbildung 14: Zeitlicher Verlauf von T2-Signalintensität und Glykosaminoglykangehalt nach mACI als prozentuale Angabe im Vergleich zum nativen Knorpel (semiquantitativ nach Daten von Barnewitz et al., 2013 und Bachmann et al., 2004), t in Monaten, D zeigt den Zeitpunkt absoluter Scaffolddegradation an

Diese Dynamik veranschaulicht, dass mit einer „Normalisierung“, also einer Zunahme des GAG-Gehalts eine Annäherung an eine Isointensität erreicht wird. Eine Zunahme des GAG-Gehalts müsste im nativen Knorpel mit einer Zunahme der Wasserbindungsfähigkeit und somit einem stärkeren T2-Signal, also einer Hyperintensität einhergehen.

Im Regenerat aber zeigt sich mit Zunahme des GAG-Gehalts eine Reduktion der T2-Hyperintensität. Dies ist als Ausdruck eines Reifeprozesses des Regenerats in Richtung eines hyalinen Knorpelgewebes zu verstehen, an dem weitere Vorgänge teilhaben. Klar ist, dass nicht nur die quantitative Angleichung von Zellzahl und Bestandteilen der Extrazellularmatrix, sondern auch eine Reifung in qualitativer Hinsicht zur Angleichung an eine Isointensität führen kann, etwa im Sinne einer Zunahme der zonalen Gliederung des Regenerats.

Um diese Hypothese zu belegen, benötigt es Biopsien aus dem Bereich des Regenerats.

Der Reifeprozess scheint innerhalb der ersten beiden Jahre nach mACI besonders ausgeprägt zu sein. Dass dieser Prozess nach zwei Jahren noch nicht abgeschlossen

ist, könnte die Beobachtung von Kreuz et al. (2011) erklären: Vier Jahre nach mACI wiesen 60% der Regenerate eine isointense Struktur auf, also einer Zunahme der Regenerate mit isointenser Struktur.

Ein Regenerat aus der Studie zeigte eine starke T2-hypodense Signalintensität, vergleichbar mit der des Knochensignals. Der betroffene Patient berichtete zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung von einem ausgeprägten Schonverhalten seit der Transplantation, das nicht schmerz- oder symptombedingt war. Grund für das Schonverhalten war die Angst vor Überlastung des Transplantats.

Dieser Einzelfall unterstreicht die Bedeutung mechanischer Stimuli bei regenerativen Prozessen. Durch intermittierende mechanische Be- und Entlastung gelangt Synovialflüssigkeit in und aus dem Gewebe und versorgt dies mit Nährstoffen. Dass der Flüssigkeitsstrom nicht nur der Versorgung der Zellen mit Nährstoffen, sondern auch entscheidend zur Chondrogenese beiträgt, wurde bereits gezeigt (Rodrigo et al., 1995).

Um die Reifungsprozesse genauer zu analysieren wäre eine histologische, biochemische und biomechanische Untersuchung hilfreich, um die Feinarchitektur und die biomechanische Belastbarkeit des Regeneratgewebes genauer zu charakterisieren.

Es bestand zwischen der Signalintensität im MRT und klinischen Parametern keine Korrelation, was bereits zuvor beschrieben wurde (Bachmann et al., 2004; Niemeyer et al., 2016a).

5.3.5. Subchondrale Veränderungen

Die Beobachtung von subchondralen Veränderungen in MRT-Bildern schließt die Beurteilung der Integrität der subchondralen Lamelle, das Vorhandensein chondraler Ossifikationen oder Substanzdefekten des subchondralen Knochens sowie das Vorhandensein von subchondralen Knochenmarködemen ein.

Die subchondrale Lamelle war bei etwa zwei Drittel der Defektstellen intakt. Sie gilt als die Knochenschicht, die die Grenze zwischen dem Knorpel und dem reich vaskularisierten Bereich des Knochens markiert. Sie soll nach Möglichkeit und in Abgrenzung zur Matrix-induzierten Chondrogenese nicht verletzt werden, um die Einblutung und Einwanderung von mesenchymalen Stammzellen in das Defektgebiet zu verhindern. Defekte der subchondralen Lamelle treten im Rahmen der Pathophysiologie bei osteochondralen und arthrotischen Knorpelschäden in Erscheinung und werden mit veränderten biomechanischen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Daher soll die Integrität der subchondralen Lamelle, auch wenn noch keine direkten wissenschaftlichen Begründungen für einen Vorteil belegt werden konnten, angestrebt werden.

Auch iatrogene Schädigungen der subchondralen Lamelle durch ein zu radikales Debridement im Rahmen der Transplantation sind möglich.

Es ist nicht geklärt, ob Patienten mit gestörter Integrität der subchondralen Lamelle, zum Beispiel durch veränderte resultierende mechanische Belastungen des Knorpels, im weiteren postoperativen Verlauf ein schlechteres Outcome zeigen. Ein Zusammenhang zwischen der Integrität der subchondralen Lamelle und dem Grad der Defektfüllung oder KOOS Kategorien 1.5 Jahre nach der Transplantation bestand nicht.

Subchondrale Knochenödeme werden nach autologer Knorpelzelltransplantation häufig beschrieben und deren Bedeutung für das klinische Outcome, insbesondere für eine Schmerzsymptomatik, kontrovers diskutiert (Niethammer et al., 2015b; Schreiner et al., 2019). Dass das Vorhandensein eines Knochenödems in der präoperativen Bildgebung mit einem schlechteren Outcome nach mACI assoziiert ist, wurde bereits beschrieben (Niemeyer et al., 2010; Merkely et al., 2019).

In der vorliegenden Untersuchung wiesen etwa die Hälfte der Transplantate (9 Fälle) überwiegend leichte Knochenmarködeme, vereinzelt aber auch ausgeprägtere Knochenödeme und Knochenzysten auf.

In der Literatur wird von einer Inzidenz von Knochenmarködemen von 57-88% innerhalb der ersten vier Jahre nach ACI und mACI berichtet (Henderson et al., 2005; Takahashi et al., 2006; Niemeyer et al., 2014).

Niethammer et al. (2015b) führten sogar MRT-Untersuchungen derselben Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten, genauer nach sechs Wochen, drei und sechs Monaten sowie nach einem, nach zwei und nach drei Jahren, durch. Dabei fanden sie heraus, dass bei 42% der Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum von drei Jahren ein Knochenmarködem unterhalb der Transplantatstelle nachgewiesen werden konnte. Bei einem geringen Teil (13%) bestand von Beginn der Untersuchung bis sechs Monate nach der Transplantation ein Knochenödem. Bei 16% war zwischenzeitlich ein Ödem nachweisbar und bei 8% entwickelte sich nach sechs Monaten ein Knochenödem, das bis zum Ende der Untersuchung persistierte.

Knochenödeme sind Zeichen einer ossären Überlastung, die entweder durch kurzfristig einwirkende, große Belastungen, z.B. bei Traumata, oder aber durch chronische Belastungen oberhalb der Belastungsgrenze auftreten können. Kann der Gelenkknorpel die Stoßbelastungen im Gelenk nicht mehr ausreichend abpuffern, wird der subchondrale Knochen vermehrt belastet. Durch Mikroverletzungen entsteht das Knochenmarködem, durch fokale Knochennekrosen bilden sich Zysten.

In der vorliegenden Studie kann bei zwei Patienten eine traumatische Genese des Knochenödems diskutiert werden mit guten Chancen auf Remission. In einem Fall erklären mehrfache Voroperationen (Mikrofrakturierung, osteochondrale Refixation, Knorpel-Knochen-Transfer) bei osteochondraler Läsion die subchondral gestörte Anatomie.

Die vorliegenden Daten geben keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von subchondralen Knochenödemen oder Knochenzysten und postoperativen klinischen Scores nach KOOS, wie auch zuvor berichtet (Niethammer et al., 2015b).

Auch war ein subchondrales Ödem nicht mit einer verminderten Defektfüllung assoziiert, was in anderen Studien beschrieben wurde (Kreuz et al., 2011).

Knochenmarködeme unterhalb des Regenerats bleiben zum Großteil also auch über einen längeren Zeitraum bestehen und können somit nicht als ein kurzfristiges postoperatives Ereignis angesehen werden (Kreuz et al., 2011; Niethammer et al., 2015b). Die Ursache für die Entstehung und die Persistenz der Knochenmarködeme unterhalb der Regenerate ist vermutlich mechanischer Natur, was die Beobachtung stützt, dass Knochenmarködeme nur femoral und nicht patellar beobachtet wurden. Entscheidend ist eine Balance zwischen Belastbarkeit und tatsächlicher Belastung der Knorpel-Knochen-Einheit. Eine Korrelation zum BMI des Patienten bestand nicht.

Persistierende Knochenödeme sind also ein Hinweis auf verminderte Belastbarkeit des Regenerats mit folgender ossärer Reaktionen. Ob das Vorhandensein subchondraler Ödeme mit einem schlechteren Langzeitergebnis assoziiert ist, ist noch nicht bekannt.

Interessanterweise korrelierten einige radiologischen Scores (subchondrale Veränderungen, Strukturunregelmäßigkeiten, Oberflächeninhomogenitäten, Grad der Defektfüllung) 1.5 Jahre nach der Transplantation mit präoperativen klinischen Scores (Schmerz, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens), nicht aber mit den postoperativen Scores. Das heißt, je geringer die Schmerzen und Symptome vor der Transplantation waren, desto besser waren einige Befunde in der MRT-Untersuchung. Auch der MOCART-Gesamtscore korrelierte mit einigen präoperativen klinischen Befunden.

Zum einen ist bekannt, dass radiologische Parameter, vor allem hinsichtlich des Vorhandenseins und der Ausprägung von Knochenödemen über den Zeitraum einer schmerzhaften Symptomatik hinaus persistieren können. Dies könnte dazu führen, dass die postoperative Symptomatik nicht mit den MRT-Befunden zum frühen postoperativen Zeitpunkt von 1.5 Jahren übereinstimmt.

Zum anderen könnten diese Befunde die Bedeutung der Gelenkshomöostase untermauern. Je besser der Gesamtzustand des Gelenks präoperativ ist und folglich je weniger Schmerzen und Symptome der Patient verspürt, desto besser ist das Regenerationspotenzial. Nach der Transplantation unterliegt das Transplantat einem

bereits erwähnten Reifeprozess und ist währenddessen - aber auch im weiteren Verlauf - von einer intakten Gelenkshomöostase abhängig. Störungen dieses komplexen Gleichgewichts können sich im späteren Verlauf vor allem in direkt Transplantat-bezogenen radiologischen Veränderungen in der Signalhomogenität des Regenerats, in der Oberflächenbeschaffenheit des Regenerats oder im Grad der Defektfüllung zeigen. Ob sich dieses Ergebnis auch in weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv bestätigen lässt, muss sich zeigen. Auch die Relevanz von frühen radiologischen Befunden nach mACI für die Prognose späterer Symptomatik ist nicht belegt.

Die statistischen Analysen ergaben zudem einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem MOCART-Gesamtscore und dem postoperativen Schmerzlevel. Das bedeutet, je besser der radiologische Befund des Transplantats dem des umgebenen nativen Knorpels entsprach, desto mehr Schmerzen gaben die Patienten nach der Transplantation an. Für dieses unstimmgige Resultat liegt keine plausible Erklärung vor, am ehesten wird von einem Zufallsbefund ausgegangen. Untersuchungen mit mehr Patienten sollten dieses Ergebnis überprüfen.

Die Korrelation zwischen klinischen und radiologischen Befunden war in der Regel gering bis mittel stark ausgeprägt. Fraglich ist zudem, ob mit einem linearen Zusammenhang zwischen klinischen und radiologischen Parametern zu rechnen ist.

Die radiologischen Ergebnisse 1.5 Jahre nach mACI zeigen in der Mehrzahl gute morphologische Regenerate. Abweichungen vom „Idealfall“ sind häufig zu beobachten, sind aber nicht mit einer verstärkten Symptomatik assoziiert. Signalveränderungen des Regenerats weisen auf die Reifung des Gewebes hin. Subchondrale Ödeme belegen die Überlastung des Knochens; in diesen Fällen sollte eine Belastungsadaptation erwogen werden, vor allem wenn eine klinische Symptomatik besteht.

Eine Indikation zur Revisionsoperation sollte auf der Basis von MRT-Bildern nach wie vor vorsichtig und immer vor dem Hintergrund von subjektiven Symptomen und dem Leidensdruck des Patienten gestellt werden.

Aufgrund der geringen Probandenanzahl in der radiologischen Analyse sind diese Ergebnisse jedoch vorsichtig zu interpretieren. Weitere Untersuchungen, die gegebenenfalls auch über einen längeren Zeitraum den Verlauf von klinischen und radiologischen Befunden untersuchen, müssten durchgeführt werden.

Schlusswort

Die Matrix-assistierte, autologe Chondrozytentransplantation im Kniegelenk ist eine sichere Therapie für fokale, vollschichtige Knorpeldefekte. Die transplantatsassoziierte Revisionsrate betrug 3.6% und ist sehr gering. Die Versagensrate der Therapie war 1.4% aufgrund von Gelenkinfektionen. Insgesamt unterzogen sich 16.6% der Patienten innerhalb von 3 ± 2 Jahren einer Second-Look-Arthroskopie des betroffenen Kniegelenks.

Es wurden keine allergischen Reaktionen, keine vollständige Ablösung des Transplantats und keine komplette Degeneration des Transplantats beobachtet.

1.5 Jahre nach der Transplantation profitierten die Patienten durch die Reduktion von Schmerzen und Symptomen und durch die Steigerung der Belastbarkeit des Kniegelenks in Alltag, Freizeit und Sport. Diese Verbesserungen spiegelten sich in einer höheren Lebensqualität wider.

Leichte radiologische Veränderungen des Transplantats waren 18 Monate nach der Transplantation nachweisbar, korrelierten aber nicht mit subjektiven Befunden. Vor allem leichte Signalveränderungen und Oberflächenunregelmäßigkeiten des Regenerats wurden beschrieben.

Die Return-to-Sport Rate lag 1.5 Jahre nach der Transplantation bei 87%.

6. LIMITATIONEN

Patientenkohorte

Die Patientenkohorte war im Hinblick auf anthropometrische Daten und defekt-spezifische Parameter heterogen, dennoch vergleichbar mit dem Patientenkollektiv anderer Studien.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ist die Durchführung und Aussagekraft statistischer Analysen stark limitiert. Insofern sind angegebene T-Scores im Rahmen der durchgeführten Korrelationsanalysen als deskriptiv zu verstehen und nicht konfirmatorisch.

Eine Untersuchung des Einflusses des Geschlechts auf das Outcome konnte aufgrund der kleinen Stichprobe nicht erfolgen.

Dafür sind entweder größere Patientenkohorten oder randomisiert-kontrollierte Studien (RCT) mit strengen Einschlusskriterien nötig. Es hat sich aber gezeigt, dass nur 4% der Patienten für die Aufnahme in eine RCT geeignet sind (Engen et al., 2010).

Den „typischen“ Knorpelschaden gibt es also in der Praxis nicht. Zur Auswahl der richtigen Knorpeltherapie hat sich die Empfehlung der DGOU durchgesetzt.

Eine weitere Limitation liegt im retrospektiven Vorgehen. Zwar erhielten alle Patienten genaue Vorgaben für die postoperative Rehabilitation, deren Einhaltung wurde aber nicht durch regelmäßige Kontrollen überprüft.

Komplikationen

Die größte Limitation der Studie zur Komplikationsrate ist das retrospektive Vorgehen mit Analyse der Patientenakten. Es musste also im Revisionsfall eine Wiedervorstellung im Krankenhaus erfolgen. Eine stichprobenartige Befragung unter 20 Patienten ergab keine extern durchgeführten Revisionsoperationen, dennoch kann dieses Vorgehen zur Unterschätzung der Revisionsrate in unserer Studie geführt haben.

Diesem Vorgehen ist es weiterhin geschuldet, dass andere Symptome wie persistierende Schmerzen, Schwellneigungen oder Bewegungseinschränkungen über die Zeit des stationären Aufenthalts hinaus nicht analysiert werden konnten.

Langfristig verbleibende Symptome wurden jedoch durch die detaillierte Nachbefragung einer Untergruppe untersucht.

Die geringe Inzidenz von Komplikationen erschwert zudem bei einer Gesamtpopulation von 138 Patienten die Analyse möglicher Einflussfaktoren wie Geschlecht, Patientenalter, Defektgröße und -Lokalisation, Anzahl der Voroperationen usw.

Der Retroperspektivität geschuldet ist auch die teils wenig detaillierte Beschreibung der Befunde. Zum Beispiel könnte eine „milde Hypertrophie“ des Transplantats nach unserer Interpretation einer Dicke des Transplantats von 101% bis 150% des umliegenden Knorpels entsprechen und würde nach MOCART 2.0 mit der vollen Punktzahl in der Kategorie „Defektfüllung“ gescored werden. Ebenso für Studienzwecke zu undifferenziert ist eine Befundbeschreibung als „unvollständige horizontale Defektfüllung“ und eine „partielle Delamination“ in der Arthroskopie ohne anschauliche Beschreibung von Ausmaß oder vermuteter Genese.

Die ICRS hat als Bestandteil des „ICRS Cartilage Injury Evaluation Package“ eine arthroskopische Klassifikation von Regeneraten nach Knorpeltherapien präsentiert. Dabei werden Grad der Defektfüllung, Integration zum benachbarten Knorpel und die Oberflächenbeschaffenheit in einem „Overall Repair Grade“ von Grad I bis Grad IV zusammengefasst (Brittberg et al., 2000).

Outcome

Eine Limitation bei der Analyse des Outcomes war die geringe Patientenzahl. Für eine größere Aussagekraft der klinischen und radiologischen Ergebnisse wäre es wünschenswert gewesen, mehr Patienten, optimaler Weise über einen längeren Zeitraum hinaus, regelmäßig und anhand eines standardisierten Protokolls zu untersuchen. Je mehr Befunde von Patienten mit und ohne Symptome vorliegen, desto besser gelingt es, einen Normalbefund zu verschiedenen Zeitpunkten nach der

Matrix-assistierte autologe Knorpeltransplantation zu definieren und Grenzen zum Pathologischen zu identifizieren. Dadurch könnte eine fundierte Entscheidungsgrundlage für oder gegen die Notwendigkeit von Revisionsoperationen auf Grundlage radiologischer und klinischer Befunde geschaffen werden.

Auch das Fehlen einer Kontrollgruppe dürfte als Limitation der Studie aufgeführt werden. Ein Vergleich zu einer Kontrollgruppe gestaltet sich aber aus mehreren Gründen schwierig. Erstens existiert keine Standardtherapie des „Knorpelschadens“. Die Therapie muss anhand der Defektcharakteristika und anhand des Patienten und der Anforderungen an das Gelenk und auf der Grundlage der Empfehlungen der DGOU ausgewählt werden. Ein Vergleich des klinischen Outcomes nach mACI mit dem Outcome nach Mikrofrakturierung ist nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlich definierten Indikationen durch die DGOU obsolet. Auch ein Vergleich der verschiedenen Produkte unterschiedlicher Hersteller ist aufgrund der geringen Fallzahlen und der zugleich hohen Heterogenität der Patientenkohorten schwierig.

Operatives Vorgehen

Während der Studie wurde die Fixationsmethode von überwiegend intraossärer Nagelfixation zu einer Befestigung mittels Fibrinkleber verändert. Zum einen ermöglicht dies einen direkten Vergleich der beiden Fixationsmethoden, zum anderen verringert dieser Wechsel die Anzahl der Patienten pro Vergleichsgruppe und erschwert Analysen bezüglich Komplikationen.

Bei sechs Patienten wurde eine Mikrofrakturierung des Knochens unterhalb des Transplantats durchgeführt, was ausdrücklich nicht mehr dem aktuellen Stand der Forschung entspricht.

7. LITERATURVERZEICHNIS

Angele, P., Fritz, J., Albrecht, D., Koh, J., & Zellner, J. (2015). Defect type, localization and marker gene expression determines early adverse events of matrix-associated autologous chondrocyte implantation. *Injury - International Journal of The Care of The Injured*, 46 (Suppl. 4).

Angele, P., Niemeier, P., Steinwachs, M., Filardo, G., Gomoll, A. H., Kon, E., Zellner, J., & Madry, H. (2016). Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy: Official Journal of the ESSKA*, 24(6), 1743–1752.

Bachmann, G.; Basad, E.; Lommel, D.; Steinmeyer, J. (2004). Die MRT in der Verlaufskontrolle nach matrixgestützter autologer Chondrozytenimplantation (MACI®) und Mikrofrakturierung. *Radiologe*.44:773-782.

Barnewitz, D., Evers, A., Zimmermann, J., Wilke, I., Kaps, C., Sittlinger, M. (2003). Tissue Engineering: Neue Behandlungsansätze bei Knorpelveränderungen bei degenerativen Gelenkerkrankungen des Pferdes - erste Ergebnisse einer Langzeitstudie. *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.* 116, 157-161.

Bekkers, J. E. J., Tsuchida, A. I., Malda, J., Creemers, L. B., Castelein, R. J. M., Saris, D. B. F., & Dhert, W. J. A. (2010). Quality of scaffold fixation in a human cadaver knee model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 18(2), 266–272.

Brittberg, Mats, Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O., & Peterson, L. (1994). Treatment of Deep Cartilage Defects in the Knee with Autologous Chondrocyte Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 331(14), 889–895.

Brittberg, M. (1999). Autologous chondrocyte transplantation. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 367 Suppl, S147-155.

Brittberg, M., Aglietti, P., Gambardella, R., Hangody, L., Hauselmann H. J., Jakob, R. P., Levine, D., Lohmander, S., Mandelbaum, B. R., Peterson, L., Staubli, H.-U. (2000) ICRS Clinical Cartilage Injury Evaluation package 2000. Zuletzt abgerufen am 9.11.2020 von https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf

Buckwalter, J. A., & Mankin, H. J. (1998a). Articular cartilage: Tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instructional Course Lectures*, 47, 477–486.

Buckwalter, J. A. (1998b). Articular cartilage: Injuries and potential for healing. *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 28(4), 192–202.

Cahill. (1995). Osteochondritis Dissecans of the Knee: Treatment of Juvenile and Adult Forms. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 3(4), 237–247.

Davies, R., & Kuiper, N. (2019). Regenerative Medicine: A Review of the Evolution of Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) Therapy. *Bioengineering*, 6(1), 22.

Ebert, J. R., Schneider, A., Fallon, M., Wood, D. J., & Janes, G. C. (2017). A Comparison of 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Tibiofemoral or Patellofemoral Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation: The American Journal of Sports Medicine.

- Endres, M., Neumann, K., Schröder, S. E. A., Vetterlein, S., Morawietz, L., Ringe, J., Sittinger, M., & Kaps, C. (2007). Human polymer-based cartilage grafts for the regeneration of articular cartilage defects. *Tissue & Cell*, 39(5), 293–301.
- Engelhardt, M. (2003). Epidemiologie der Arthrose in Westeuropa. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. 54 (6).
- Engen, C., Engebretsen, L., & Årøen, A. (2010). Knee Cartilage Defect Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Are Not Representative of Patients in Orthopedic Practice. *Cartilage*, 1, 312.
- Erggelet, Christoph, Kreuz, P. C., Mrosek, E. H., Schagemann, J. C., Lahm, A., Ducommun, P. P., & Ossendorf, C. (2010). Autologous chondrocyte implantation versus ACI using 3D-bioresorbable graft for the treatment of large full-thickness cartilage lesions of the knee. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(8), 957–964.
- Everhart, J. S., Jiang, E. X., Poland, S. G., Du, A., & Flanigan, D. C. (2019). Failures, Reoperations, and Improvement in Knee Symptoms Following Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation: A Meta-Analysis of Prospective Comparative Trials. *Cartilage*.
- Faber, S., Zinser, W., Angele, P., Spahn, G., Löer, I., Zellner, J., Hochrein, A., & Niemeyer, P. (2020). Does Gender Influence Outcome in Cartilage Repair Surgery? An Analysis of 4,968 Consecutive Patients from the German Cartilage Registry (Knorpel Register DGOU). *Cartilage*.
- Filardo, G., Kon, E., Andriolo, L., Vannini, F., Buda, R., Ferruzzi, A., Giannini, S., & Marcacci, M. (2013). Does Patient Sex Influence Cartilage Surgery Outcome?: Analysis of Results at 5-Year Follow-up in a Large Cohort of Patients Treated With Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation. *The American Journal of Sports Medicine*.
- Filler, T.J. (2010). Morphologie und Funktion von Gelenken. In Jerosch, J. & Heisel, J. (Hrsg.). *Management der Arthrose (S.5-19)*. Deutscher Ärzte Verlag.
- Franke, K. (1980). Damage due to overuse of the knee joint-surgical therapy. *Der Orthopäde*, 9(3), 198–200.
- Harris, J. D., Siston, R. A., Brophy, R. H., Lattermann, C., Carey, J. L., & Flanigan, D. C. (2011). Failures, reoperations, and complications after autologous chondrocyte implantation—A systematic review. *Osteoarthritis and Cartilage*, 19(7), 779–791.
- Henderson, I, Francisco, R, Oakes, B, Cameron, J. Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal chondral defects of the knee—a clinical, arthroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee*. 2005;12(3):209-216.
- Hoburg, A., Löer, I., Körsmeier, 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(4).
- Grimberg, A., Jansson, V., Melsheimer, O., Steinbrück, A. Jahresbericht 2019 des Endokrothesenregisters der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (2019) Zuletzt abgerufen am 9.11.2020 von www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Jahresbericht_2019_doppelseite_2.0.pdf
- Günther, K.-P. & Fickert, S. (2009). Arthrose. In Wirth, C.J. & Mutschler, W. *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie (261-269)*. Thieme Verlag.

- Hunziker, E. & Wong, M. (2001). Articular Cartilage Biology. In Erggelet, C. & Steinwachs, M. (Hrsg.), Gelenkknorpeldefekte (15-27): Steinkopff Verlag.
- Jerosch, J. (2010). Management der Arthrose: Innovative Therapiekonzepte; mit 47 Tabellen;. Deutscher Ärzteverlag.
- Keenan, O. J. F., Clement, N. D., Nutton, R., & Keating, J. F. (2019). Older age and female gender are independent predictors of early conversion to total knee arthroplasty after high tibial osteotomy. *The Knee*, 26(1), 207–212.
- Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16(4), 494–502.
- Kim, M. K., Park, J. S., Jeon, Y. M., & Jeon, Y. S. (2020). Clinical, radiological, and histological outcomes after the fibrin–matrix autologous chondrocyte implantation for chondral lesions of the knee in patients more than 50 years old: A prospective case series with minimum 2-year follow-up. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 28(1), 2309499019893509.
- Kiviranta, I., Tammi, M., Jurvelin, J., Säämänen, A. M., & Helminen, H. J. (1988). Moderate running exercise augments glycosaminoglycans and thickness of articular cartilage in the knee joint of young beagle dogs. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 6(2), 188–195.
- Knecht, S., Erggelet, C., Endres, M., Sittinger, M., Kaps, C., & Stüssi, E. (2007a). Mechanical testing of fixation techniques for scaffold-based tissue-engineered grafts. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 83B(1), 50–57.
- Köhne, M. (2017). Arthrofibrose nach Knie-Operation: Ätiologie, Diagnostik, Therapie. *Orthopädie & Rheuma*, 20(4), 38–42.
- Kreuz, Peter C., Steinwachs, M., Erggelet, C., Krause, J., Ossendorf, C., Maier, D., Ghanem, N., Uhl, M., Haag, M. (2007). Classification of graft hypertrophy after autologous chondrocyte implantation of full-thickness chondral defects in the knee. *Osteoarthritis and Cartilage*.
- Kreuz, Peter C., Müller, S., Ossendorf, C., Kaps, C., & Erggelet, C. (2009). Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: Four-year clinical results. *Arthritis Research & Therapy*, 11(2), R33.
- Kreuz, Peter C., Müller, S., Freymann, U., Erggelet, C., Niemeyer, P., Kaps, C., & Hirschmüller, A. (2011). Repair of focal cartilage defects with scaffold-assisted autologous chondrocyte grafts: Clinical and biomechanical results 48 months after transplantation. *The American Journal of Sports Medicine*, 39(8), 1697–1705.
- Kreuz, Peter Cornelius, Kalkreuth, R. H., Niemeyer, P., Uhl, M., & Erggelet, C. (2018). Long-Term Clinical and MRI Results of Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Defects of the Knee. *Cartilage*.
- Kuettner, K. & Goldberg, V.M. (1995). Osteoarthritic Disorders. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 21-25.
- Marlovits, S., Striessnig, G., Resinger, C. T., Aldrian, S. M., Vecsei, V., Imhof, H., & Trattnig, S. (2004). Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology*, 52(3), 310–319.

- Marlovits, S., Singer, P., Zeller, P., Mandl, I., Haller, J., & Trattnig, S. (2006). Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue (MOCART) for the evaluation of autologous chondrocyte transplantation: Determination of interobserver variability and correlation to clinical outcome after 2 years. *European Journal of Radiology*, 57(1), 16–23.
- Marlovits, S. (2008). Autologous Chondrocyte Cartilage Repair. In W. S. Pietrzak (Hrsg.), *Musculoskeletal Tissue Regeneration: Biological Materials and Methods* (S. 369–394). Humana Press.
- McCarthy, H.S., McCall, I.W., Williams, J.M., Mennan, C., Dugard, M.N., Richardson, J.B., Roberts, S. (2018). Magnetic Resonance Imaging Parameters at 1 Year Correlate With Clinical Outcomes Up to 17 Years After Autologous Chondrocyte Implantation. *Orthop J Sports Med.* 7;6(8).
- Merkely, G., Ogura, T., Bryant, T., & Minas, T. (2019). Severe Bone Marrow Edema Among Patients Who Underwent Prior Marrow Stimulation Technique Is a Significant Predictor of Graft Failure After Autologous Chondrocyte Implantation. *The American Journal of Sports Medicine*, 47(8), 1874–1884.
- Michael, J., Schlüter-Brust, K., & Eysel, P. (2010). Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose (The Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment of Osteoarthritis of the Knee). *Deutsches Ärzteblatt*, 107(9), 152–162.
- Niemeyer, P., Pestka, J. M., Kreuz, P. C., Erggelet, C., Schmal, H., Suedkamp, N. P., & Steinwachs, M. (2008a). Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(11), 2091–2099.
- Niemeyer, P., Steinwachs, M., Erggelet, C., Kreuz, P. C., Kraft, N., Köstler, W., Mehlhorn, A., & Südkamp, N. P. (2008b). Autologous chondrocyte implantation for the treatment of retropatellar cartilage defects: Clinical results referred to defect localisation. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 128(11), 1223–1231.
- Niemeyer, P., Salzmann, G., Steinwachs, M., Südkamp, N. P., Schmal, H., Lenz, P., & Köstler, W. (2010). Presence of subchondral bone marrow edema at the time of treatment represents a negative prognostic factor for early outcome after autologous chondrocyte implantation. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 130(8), 977–983.
- Niemeyer, P., Andereya, S., Angele, P., Ateschrang, A., Aurich, M., Baumann, M., Behrens, P., Bosch, U., Erggelet, C., Fickert, S., Fritz, J., Gebhard, H., Gelse, K., Günther, D., Hoburg, A., Kasten, P., Kolombe, T., Madry, H., Marlovits, S., Albrecht, D. (2013). Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 151(1), 38–47.
- Niemeyer, P., Porichis, S., Steinwachs, M., Erggelet, C., Kreuz, P. C., Schmal, H., Uhl, M., Ghanem, N., Südkamp, N. P., & Salzmann, G. (2014). Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee. *The American Journal of Sports Medicine*, 42(1), 150–157.
- Niemeyer, P., Albrecht, D., Andereya, S., Angele, P., Ateschrang, A., Aurich, M., Baumann, M., Bosch, U., Erggelet, C., Fickert, S., Gebhard, H., Gelse, K., Günther, D., Hoburg, A., Kasten, P., Kolombe, T., Madry, H., Marlovits, S., Meenen, N. M., Fritz, J. (2016a). 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). *The Knee*, 23(3), 426–435.

- Niemeyer, P., Laute, V., John, T., Becher, C., Diehl, P., Kolombe, T., Fay, J., Siebold, R., Niks, M., Fickert, S., & Zinser, W. (2016b). The Effect of Cell Dose on the Early Magnetic Resonance Morphological Outcomes of Autologous Cell Implantation for Articular Cartilage Defects in the Knee: A Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 44(8), 2005–2014.
- Niemeyer, P., Schubert, T., Grebe, M., & Hoburg, A. (2019). 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. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 7(10), 2325967119877847.
- Niemeyer, P., Laute, V., Zinser, W., Becher, C., Diehl, P., Kolombe, T., Fay, J., Siebold, R., & Fickert, S. (2020). Clinical outcome and success rates of ACI for cartilage defects of the patella: A subgroup analysis from a controlled randomized clinical phase II trial (CODIS study). *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 140(6), 717–725.
- Niethammer, T. R., Valentin, S., Ficklscherer, A., Gülecüyüz, M. F., Pietschmann, M. F., Müller, P. E., & Müller, P.E. (2015a). Revision surgery after third generation autologous chondrocyte implantation in the knee. *International Orthopaedics*, 39(8), 1615–1622.
- Niethammer, T. R., Valentin, S., Gülecüyüz, M. F., Roßbach, B. P., Ficklscherer, A., Pietschmann, M. F., & Müller, P. E. (2015b). Bone Marrow Edema in the Knee and Its Influence on Clinical Outcome After Matrix-Based Autologous Chondrocyte Implantation: Results After 3-Year Follow-up. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(5), 1172–1179.
- Noyes, F. R., Barber, S. D., & Mooar, L. A. (1989). A rationale for assessing sports activity levels and limitations in knee disorders. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 246, 238–249.
- Ossendorf, C., Kaps, C., Kreuz, P. C., Burmester, G. R., Sittinger, M., & Erggelet, C. (2007). Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Research & Therapy*, 9(2), R41.
- Outerbridge RE. The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br*. 1961;43:752–757.
- Paterno, M. V., Huang, B., Thomas, S., Hewett, T. E., & Schmitt, L. C. (2017). Clinical Factors That Predict a Second ACL Injury After ACL Reconstruction and Return to Sport: Preliminary Development of a Clinical Decision Algorithm. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(12).
- Pestka, J. M., Feucht, M. J., Porichis, S., Bode, G., Südkamp, N. P., & Niemeyer, P. (2016). Return to Sports Activity and Work After Autologous Chondrocyte Implantation of the Knee: Which Factors Influence Outcomes? *The American Journal of Sports Medicine*, 44(2), 370–377.
- Pestka, J.M., Luu, N.H., Südkamp, N.P., Angele, P., Spahn, G., Zinser, W., Niemeyer, P (2018). Revision Surgery After Cartilage Repair: Data From the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 6 (2).
- Peterson, L., Brittberg, M., Kiviranta, I., Akerlund, E. L., & Lindahl, A. (2002). Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *The American Journal of Sports Medicine*, 30(1), 2–12.
- Rodrigo, J. J., Steadman, J. R., Syftestad, G., Benton, H., & Silliman, J. (1995). Effects of human knee synovial fluid on chondrogenesis in vitro. *The American Journal of Knee Surgery*, 8(4), 124–129.

- Roos, E. M., Roos, H. P., Lohmander, L. S., Ekdahl, C., & Beynnon, B. D. (1998). Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)—Development of a Self-Administered Outcome Measure. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 28(2), 88–96.
- Roosendaal, G., Vianen, M. E., Marx, J. J. M., Berg, H. M. V. D., Lafeber, F. P. J. G., & Bijlsma, J. W. J. (1999). Blood-induced joint damage: A human in vitro study. *Arthritis & Rheumatism*, 42(5), 1025–1032.
- Saris, D. B. F., Vanlauwe, J., Victor, J., Haspl, M., Bohnsack, M., Fortems, Y., Vandekerckhove, B., Almqvist, K. F., Claes, T., Handelberg, F., Lagae, K., van der Bauwhede, J., Vandenneucker, H., Yang, K. G. A., Jelic, M., Verdonk, R., Veulemans, N., Bellemans, J., & Luyten, F. P. (2008). Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *The American Journal of Sports Medicine*, 36(2), 235–246.
- Schreiner, M. M., Raudner, M., Marlovits, S., Bohndorf, K., Weber, M., Zalaudek, M., Röhrich, S., Szomolanyi, P., Filardo, G., Windhager, R., & Trattng, S. (2019). The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. *Cartilage*, 1947603519865308.
- Schuetz, H. B., Kraeutler, M. J., & McCarty, E. C. (2017). Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation in the Knee: A Systematic Review of Mid- to Long-Term Clinical Outcomes. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 5(6), 2325967117709250.
- Sircana, G., Passiatore, M., Capasso, L., Saccomanno, M. F., & Maccauro, G. (2019). Infections in arthroscopy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 23(2 Suppl), 279–287.
- Sittinger, M., Bujia, J., Rotter, N., Reitzel, D., Minuth, W. W., & Burmester, G. R. (1996). Tissue engineering and autologous transplant formation: Practical approaches with resorbable biomaterials and new cell culture techniques. *Biomaterials*, 17(3), 237–242.
- Takahashi, T., Tins, B., McCall, I. W., Richardson, J. B., Takagi, K., Ashton, K. MR appearance of autologous chondrocyte implantation in the knee: correlation with the knee features and clinical outcome. *Skeletal Radiol.* 2006;35(1):16-26.
- Tubach, F., Ravaud, P., Baron, G., Falissard, B., Logeart, I., Bellamy, N., Bombardier, C., Felson, D., Hochberg, M., van der Heijde, D., & Dougados, M. (2005). Evaluation of clinically relevant states in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The patient acceptable symptom state. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(1), 34–37.
- van Saase, J. L., van Romunde, L. K., Cats, A., Vandenbroucke, J. P., & Valkenburg, H. A. (1989). Epidemiology of osteoarthritis: Zoetermeer survey. Comparison of radiological osteoarthritis in a Dutch population with that in 10 other populations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 48(4), 271–280.
- World Health Organization (WHO). Chronic rheumatic conditions. (o. J.). Zuletzt abgerufen am 6.10.2020 von <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>
- Whyte, G. P., McGee, A., Jazrawi, L., & Meislin, R. (2016). Comparison of Collagen Graft Fixation Methods in the Porcine Knee: Implications for Matrix-Assisted Chondrocyte Implantation and Second-Generation Autologous Chondrocyte Implantation. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 32(5), 820–827.

Wylie, J. D., Hartley, M. K., Kapron, A. L., Aoki, S. K., & Maak, T. G. (2016). Failures and Reoperations After Matrix-Assisted Cartilage Repair of the Knee: A Systematic Review. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery: Official Publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association*, 32(2), 386–392.

Zak, L., Albrecht, C., Wondrasch, B., Widhalm, H., Vekszler, G., Trattinig, S., Marlovits, S., & Aldrian, S. (2014). Results 2 Years After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Transplantation Using the Novocart 3D Scaffold: An Analysis of Clinical and Radiological Data. *The American Journal of Sports Medicine*, 42(7), 1618–1627.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Amelie Christine Klaumünzer, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Eine retrospektive Analyse von Effektivität und Sicherheit der Matrix-assistierten, autologen Knorpelzelltransplantation im Knie“ (englisch: „A retrospective analysis of efficacy and safety of matrix-assisted autologous cartilage implantation in the knee.“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Petersen, A., Princ, A., Korus, G., Ellinghaus, A., Leemhuis, H., Herrera, A., Klaumünzer, A., Schreivogel, S., Woloszyk, A., Schmidt-Bleek, K., Geissler, S., Heschel, I., & Duda, G. N. (2018). A biomaterial with a channel-like pore architecture induces endochondral healing of bone defects. *Nature Communications*, 9(1), 4430.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Wolf Petersen und Herrn Prof. Dr. Michael Sittinger für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei diesem Projekt.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Michaela Endres für die vielen hilfreichen Kommentare und Hinweise zu jedem Schritt des Projekts bedanken.

Meinen herzlichen Dank gebührt auch Dr. Jan Philipp Krüger für seine Unterstützung von Beginn an, die regen Diskussionen und für seine Geduld sowie Herrn Hi-Un Park für das stets offene Ohr für meine unzähligen Fragen.

Nicht zuletzt vielen Dank an Kerstin Hofschulz, die mich in organisatorischen Dingen unterstützt hat.

Lieber Phil Berger, danke Dir für die Hilfe bei der graphischen Ausgestaltung der Ergebnisse.

Abschließend möchte ich mich bei meinen Eltern und meinen Geschwistern bedanken - Euch ist diese Arbeit gewidmet.

Bescheinigung: Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Klaumünzer, Amelie
Emailadresse: amelie.klaumuenzer@charite.de
Matrikelnummer:
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Michael Sittinger
Promotionsinstitution / Klinik: CC12 Medizinische Klinik m.S.
Rheumatologie und Klinische Immunologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Amelie Klaumünzer* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 03.11.2020
- Termin 2: 09.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Überprüfung der Normalverteilung mithilfe eines Tests oder graphisch (vorzugsweise graphisch), dann dementsprechend t-test für abhängige Stichproben oder Wilcoxon-Test wählen
- Poweranalyse nicht notwendig, da explorative Arbeit
- Korrelationsanalysen bei sehr kleinen Untergruppen nicht zu empfehlen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 18.11.2020

Name des Beraters/ der Beraterin: Anna Pöhlmann



Unterschrift Beraterin, Institutsstempel

