

Gerrit Bode¹, Norbert P. Südkamp¹, Philipp Niemeyer¹

Biologische Augmentation – was, wann, wo?

Aktuelle Möglichkeiten der Knorpelchirurgie

Biological augmentation? Which technique, when and where

Current concepts treating cartilage defects

Einleitung: Die Indikation zur Behandlung vollschichtiger Knorpelschäden erfordert eine detaillierte Patientenselektion und präoperative Analyse. Die Auswahl des einzelnen Operationsverfahrens richtet sich nach der Defektart, -größe, den zugrunde liegenden Begleitpathologien sowie dem sportlichen Aktivitätsniveau der Patienten. Die autologe Chondrozytentransplantation ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren mit hohem Evidenzgrad. Langfristig könnten einzelne, zellbasierte Verfahren eine Alternative zur ACT darstellen.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Zelltherapie, autologe Chondrozytentransplantation, Knorpelregeneration

Zitierweise

Bode G, Südkamp NP, Niemeyer P: Biologische Augmentation – Was, wann, wo? Aktuelle Möglichkeiten der Knorpelchirurgie. OUP 2016; 9: 505–508 DOI 10.3238/oup.2016.0505–0508

Introduction: The indication for the treatment of full size cartilage damage requires detailed patient selection and preoperative analysis. The selection of the applied surgical technique depends on the type of defect, size, the underlying accompanying pathologies and the physical activity level of the patient. Autologous chondrocyte transplantation has become an established method with a high level of evidence. In the long run one-step, cell-based methods may provide an alternative to ACT.

Keywords: cartilage defect, cell therapy, autologous chondrocyte transplantation, cartilage regeneration

Citation

Bode G, Südkamp NP, Niemeyer P: Biological augmentation? Which technique, when and where. Current concepts treating cartilage defects. OUP 2016; 9: 505–508 DOI 10.3238/oup.2016.0505–0508

Grundlagen

Am Beginn einer jeden knorpelregenerativen Therapie steht weiterhin die kritische Prüfung der Indikation und eine dezidierte Analyse der Defektart und seiner jeweiligen Begleitpathologien. Dementsprechend orientiert sich auch die Therapieempfehlung der DGOU an den 3 Kernfragen der Defektgröße, der Unterteilung in isolierte Knorpelschäden versus osteochondrale Defekte und neuerdings dem Aktivitätsgrad des einzelnen Patienten mit der Tendenz zur frühzeitigeren autologen Chondrozytentransplantation bereits bei einer Defektgröße von ca. 2,5 cm² sowie einem höhergradigen Aktivitätsniveau.

Unabhängig von diesen Parametern besteht Einigkeit über die Notwendigkeit, zugrunde liegende Begleitpathologien wie Achsdeformitäten und Bandinstabilitäten zeitgleich mit dem knorpelregenerativen

Verfahren zu adressieren [2]. Darüber hinaus stellte die manifeste Arthrose weiterhin die wichtigste Kontraindikation für jegliche operative Knorpelchirurgie dar.

Da vollschichtige Knorpelschäden sowohl in ihrer Defektgröße als auch -tiefe voranschreiten und somit nicht nur einen prädisponierenden Faktor der langfristig folgenden Arthrose darstellen, sondern zudem auch die Lebensqualität und sportliche Aktivität der betroffenen Patienten im vergleichbaren Ausmaß wie eine fortgeschrittene Arthrose einschränken, kommt der klinischen Diagnostik ein hoher Stellenwert zu [10].

Nativradiologisch ist eine Beurteilung des Knorpelüberzugs nur indirekt möglich, sodass die Kellgren-Lawrence-Klassifikation nahezu ungeeignet ist und daher nativradiologisch keinerlei Anzeichen einer Osteoarthrose, entsprechend Kellgren-Lawrence Grad I, vorliegen sollte. Wesent-

lich entscheidender sind die kernspintomografischen Charakteristika wie Defektgröße, -tiefe, Größe des umgebenden subchondralen Ödems, Anzahl subchondraler Zysten, begleitende Meniskusläsionen, Osteophyten, Synovitis und intrartikulärer Erguss, für die ein prognostischer Faktor im Hinblick auf das postoperative Outcome nachgewiesen werden konnte [19]. Zusammenfassend stellte weiterhin der singuläre, fokale, nicht voroperierte umschriebene Knorpeldefekt mit intakter korrespondierender Gelenkfläche, stabilen Defekträndern und einer möglichst kurzen Symptombdauer die ideale Indikation zur Knorpeltherapie dar.

Die Notwendigkeit einer operativen Therapie derartiger Knorpelschäden begründet sich in der Tatsache, dass isolierte Knorpelschäden nicht persistierend, sondern langfristig voranschreiten, was letztlich in einer Veränderung der Gelenk-

¹ Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg

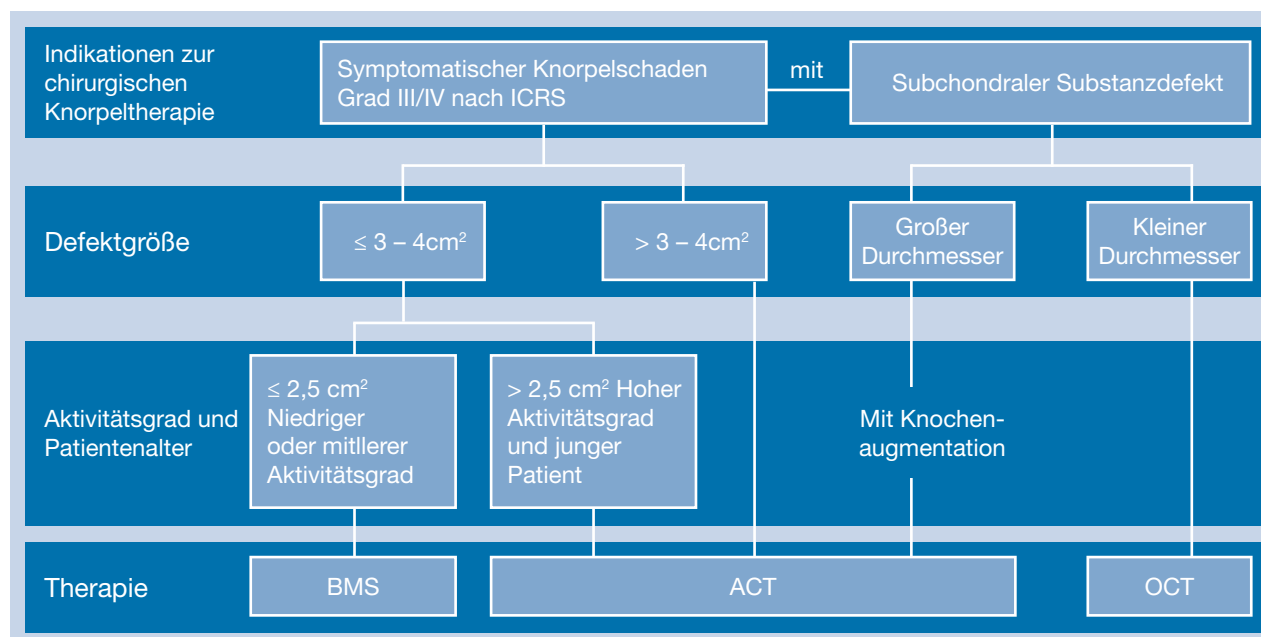


Abbildung 1 Algorithmus zur Therapieempfehlung der Behandlung von Knorpelschäden gemäß den Empfehlungen der DGOU

möostase hin zu einem katabolen Milieu und somit einer inflammatorischen Reaktion mit abschließender Gelenkdestruktion resultiert [24, 6]. Die aktuell zur Verfügung stehenden knorpelregenerativen Verfahren sind daher auch nicht in Konkurrenz zu endoprothetischen Therapieoptionen zu verstehen, sondern vielmehr als gelenkerhaltende biologische Therapie, deren Ziel in der Verzögerung, bzw. wenn möglich, der Vermeidung einer späteren Arthrose liegen, da hier nicht die einmal eingetretene Arthrose selbst, sondern ihre Vorstufen therapiert werden. Dies verdeutlicht auch das mit 37,47 Jahren \pm 11,99 relativ junge Durchschnittsalter der im Knorpelregister der DGOU erfassten Patienten nach knorpelregenerativen Maßnahmen.

Der definitive wissenschaftliche Beweis der Vermeidung einer Arthrose durch knorpelregenerative Therapien steht noch aus. Allerdings konnte kernspintomografisch gezeigt werden, dass der Progress der Meniskusdegeneration bei vorbestehenden Knorpelschäden durch die jeweiligen knorpelchirurgischen Therapien aufgehalten werden konnte [12].

Operationstechniken

Die zur Verfügung stehenden operativen Verfahren zur Knorpeltherapie gliedern sich weiterhin in die Gruppe der Trans-

plantationstechniken mit ihren führenden Vertretern der osteochondralen Transplantation (OATS) und der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) sowie den knochenmarkstimulierenden Techniken wie der Pradie-Bohrung, der Mikrofrakturierung oder der autologen matrix-induzierten Chondrogenese (AMIC) im Sinne einer Mikrofrakturierung plus Biomaterial.

In den vergangenen Jahren war durch zunehmende Evidenzlage – auch basierend auf der Zuordnung autologer Knorpelzellen zum Arzneimittelgesetz (AMG) und der konsekutiven Notwendigkeit von prospektiv randomisierten Zulassungsstudien [21, 23, 26] – zellbasierter Verfahren und vor dem Hintergrund kritischer Berichte in Bezug auf irreversible und ungünstige Veränderungen im subchondralen Knochen nach knochenmarkstimulierenden Operationsverfahren im Bereich der knorpelregenerativen operativen Therapie ein zunehmender Trend zur Zelltherapie zu erkennen. Dieser äußert sich in höheren Anwendungszahlen trotz erhöhtem bürokratischem und regulativem Aufwand, aber auch bereits in verschiedenen Empfehlungen von Fachgesellschaften, welche in den Aktualisierungen Ihrer Empfehlungen eine Ausweitung der Indikation zellbasierter Therapieverfahren vorschlagen. So wurde u.a. von der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) in der im Jahr

2004 publizierten Empfehlung zunächst eine Grenze von 4 cm² als unterste Limitierung für die ACT angesehen, während diese Grenze – basierend auf den günstigen Ergebnissen insbesondere bei aktiven und sportlichen Patienten – auf 2,5 cm² gesenkt wurde (Abb. 1). Da weiterhin die Indikation der ACT vor dem Hintergrund [15] einer erhöhten Versagerrate nach stattgehabter Mikrofrakturierung auch im Grenzbereich zunehmend empfohlen wird, ergibt sich hieraus eine zusätzliche Indikationserweiterung [16, 13]. Die histologische Überlegenheit der ACT versus knochenmarkstimulierenden Techniken konnte mehrfach gezeigt werden [23] und stellt möglicherweise die Grundlage für die auch in neueren Meta-Analysen dargestellte Überlegenheit neuer ACT Generationen im Vergleich zur arthroskopischen Mikrofrakturierung dar [14].

Dennoch hat auch die Mikrofrakturierung in ihrem Indikationsspektrum zu benennende Vorteile, die zum einen im verhältnismäßig einfachen Handling, der arthroskopischen Durchführbarkeit sowie Einzeitigkeit dieses relativ risikoarmen und preiswerten Verfahrens liegen. In den vergangenen Jahren konnten präklinische Arbeiten zeigen, dass – anders als zuvor angenommen – arthroskopisch assistierte Bohrungen anstelle von Stößeln zu einer Verbesserung des Remodellings, der Stammzellrekrutierung und der Regeneratqualität führen [7].

Eine andere Weiterentwicklung bzw. Augmentation der Mikrofrakturierung stellt die autologe matrixindizierte Chondrogenese (AMIC) dar, bei der nach erfolgter Mikrofrakturierung eine Kollagenmembran wahlweise entsprechend der 2. und 3. Generation der ACT auf den Defekt genäht bzw. mit Fibrinkleber adhärirt wird. Klinische Daten konnten hier bisher keine funktionellen Unterschiede im Vergleich zur konventionellen Mikrofrakturierung aufzeigen, wobei die aktuelle Datenlage sicherlich noch kein abschließendes Urteil ermöglicht [1].

Anders als die Mikrofrakturierung bzw. die knochenmarkstimulierenden Techniken generell, stellt die autologe Chondrozytentransplantation ein 2-zeitiges Verfahren dar, dessen Grundprinzipien im Sinne der Entnahme der Knorpelzellen, Isolation und Expansion im Labor sowie abschließender Transplantation in den jeweiligen Defekt seit der ersten ACT am Menschen 1987 durch Lars Peterson konstant geblieben sind [4].

Während die sogenannte 1. Generation der ACT eine Injektion der Zellsuspension unter einen zuvor aufgenähten Periostlappen vorsah, der bei der 2. Generation durch eine porcine Kollagen-I/III-Membran ersetzt wurde, werden in der aktuellen 4. Generation die Chondrozyten bereits vor Implantation in den Defekt mit ihrem membranösen Trägermaterial kombiniert, wodurch eine minimalinvasivere Operationstechnik ermöglicht wurde. Darüber hinaus konnte die Zellqualität verbessert werden durch Zellcharakterisierung, eine Fokussierung auf ein rein autologes Setting ohne Fremdmaterialien und entsprechende Modifikationen der Gelenkhomöostase und des Regenerats durch Biomaterialien.

Datenlage

Die Einstufung der ACT als ATMP entsprechend dem Arzneimittelgesetz und die damit einhergehende Notwendigkeit von Phase-III-Studien zur Beantragung einer EMA-Zulassung durch die jeweiligen Hersteller haben letztlich zu einer großen Anzahl prospektiv-randomisierter Studien geführt [23, 22, 26, 20].

Limitierend muss für diese Arbeiten sicherlich die Tatsache genannt werden, dass die aufgeführten Studien stets gegen die Mikrofrakturierung randomisierten, wodurch sich eine verhältnismäßig kleine

Defektgröße ergibt, was aber letztlich durch die EMA-Anforderungen unumgänglich war. Entsprechend vorheriger Arbeiten zeigt sich allerdings weiterhin nicht nur auf struktureller, histologischer Ebene eine Überlegenheit der ACT, sondern insbesondere auch im funktionellen Outcome der 2. und 3. Generation der ACT [14]. Darüber hinaus erbrachten Langzeitergebnisse der 1. und 2. Generation der ACT zuletzt den Nachweis, dass es sich auch auf Dauer um eine effiziente Methode handelt, wenn auch angemerkt werden muss, dass dies lediglich nicht-kontrollierte Kohortenstudien sind.

Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der Mehrzahl der Patienten mit fokalen Knorpelschäden, bei denen eine knorpelregenerative Maßnahme durchgeführt wird, um junge und sportlich aktive Patienten. Somit stellt die Frage nach einer möglichen Wiederaufnahme des Sports und nach der Intensität, mit der der Sport weiterhin betrieben werden kann, einen wichtigen Faktor im präoperativen Beratungsgespräch dar. Aktuell lässt die aktuelle Datenlage folgende Aussagen zu:

Die Mikrofrakturierung ermöglicht den zeitlich schnellsten Return to Sport im Vergleich zur ACT und OATS, weist jedoch eine deutlich Unterlegenheit in Bezug auf die Rate der Sportler auf, die in ihren Sport zurückkehren können. Betrachtet man die Intensität, in welcher der Sport wieder aufgenommen wird, zeigt wiederum die ACT die höchsten Raten im Vergleich zur OATS auf [9].

Ausblick

Der große und entscheidende Nachteil der autologen Knorpelzelltransplantation (ACT) bleibt letztendlich die 2-Zeitigkeit des Verfahrens [3]. So ist unabhängig von allen Weiterentwicklungen der ACT ein enzymatischer Verbau der Knorpelzellen im Labor, gefolgt von einer in der Regel mehrwöchigen Expansionsphase, Grundvoraussetzung für die Gewinnung ausreichender Zellmengen für die spätere Transplantation. Diese Notwendigkeit ergibt sich aus der Beschaffenheit des Knorpelgewebes. Auch wenn einzelne Ansätze bereits eine intraoperative mechanische Zerstückelung des Gewebes vorschlagen und dann im Sinne einer „Gewebetransplantation“ kleine Knorpelfragmente in den Defekt ansetzen [8], so existieren bisher keine Möglichkeiten, eine ausreichende Menge

an Knorpelzellen (entsprechend der aktuellen Empfehlungen ca. 1–2 Millionen Zellen pro cm² Defekt) intraoperativ zu isolieren und zu gewinnen [25]. Als weiterer limitierender Faktor kommt auch die relative Zellarmut des Gewebes ins Spiel [11], die ohne Expansionsprozess auch eine größere Menge Gewebe im Rahmen des Entnahmeprozesses notwendig machen würde.

Vor dem Hintergrund all dieser Überlegungen stellen mesenchymale Stammzellen oder Knochenmarkvorläuferzellen (Bone Marrow Stroma Cells, die Nomenklatur dieses Zelltypen wird in der Literatur sehr heterogen verwendet und es bestehen bisher keine idealen Charakterisierungsmerkmale) eine attraktive Zellpopulation dar. Sie können grundsätzlich aus unterschiedlichen Geweben wie Knochenmark, Fettgewebe oder Synovialgewebe gewonnen werden und sind durch eine Differenzierungskapazität in Richtung der mesenchymalen Phänotypen „Knochen“, „Knorpel“ und „Fett“ charakterisiert [5, 17].

Auch wenn generell ein 2-zeitiges Vorgehen mit Entnahme, In-vitro-Expansion und konsekutiver Transplantation analog dem Vorgehen im Rahmen der ACT möglich ist, so ist es – anders als bei den Knorpelzellen – möglich, ausreichende Zellzahlen zu gewinnen, beispielsweise durch intraoperative Aufarbeitungsprozesse wie die Konzentration dieses Zelltyps durch einen Zentrifugationsprozess z.B. nach Aspiration von Knochenmark. Diese können dann direkt intraoperativ mit Biomaterialien kombiniert und analog dem Vorgehen im Rahmen der autologen Knorpelzelltransplantation implantiert werden, und bilden somit den Ausgangspunkt für eine zellbasierte knorpelregenerative Therapie.

Auch wenn der Prozess der Aufbereitung dieser Zellen noch nicht gut definiert ist und sicherlich noch Optimierungsbedarf besteht, so existieren bereits einzelne wissenschaftliche Arbeiten auf präklinischem und klinischem Niveau, die hoffnungsvolle Ergebnisse nach der Verwendung solcher Zelltherapien beschreiben [18, 9].

Zusammenfassend existieren – trotz fehlender prospektiv-kontrollierter Studien – doch einige bemerkenswerte Berichte, welche die grundsätzliche Eignung mesenchymaler Vorläuferzellen belegen. Letztendlich erscheint jedoch kritisch, ob – in Abhängigkeit vom Ursprungsgewebe – eine intrinsische Programmierung der Zellen existiert, die für den Fall von Knochenmarkzellen die In-

duktion eines osteogenen Phänotyps veranlassen. Die muss ggf. auch in Studien mit moderner MRT-Bildgebung geklärt werden.

Zusammenfassung

Die Indikation zur Behandlung vollschichtiger Knorpelschäden erfordert eine detaillierte Patientenselektion und präoperative Analyse. Die Auswahl des

einzelnen Operationsverfahrens richtet sich nach der Defektart, -größe, den zugrunde liegenden Begleitpathologien sowie dem sportlichen Aktivitätsniveau der Patienten.

Die autologe Chondrozytentransplantation ist mittlerweile ein etabliertes Verfahren mit hohem Evidenzgrad.

Langfristig könnten einzeitige, zellbasierte Verfahren eine Alternative zur ACT darstellen.

Interessenkonflikt: Keine angegeben

Korrespondenzadresse

Dr. Gerrit Bode
Klinik für Orthopädie und
Unfallchirurgie
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetter Straße 55
79106 Freiburg i. Br.
gerrit.bode@uniklinik-freiburg.de

Literatur

- Anders S, Volz M, Frick H et al.: A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC(R)) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. *Open Orthop J* 2013; 7: 133–143
- Bode G, Ogon P, Pestka J et al.: Clinical outcome and return to work following single-stage combined autologous chondrocyte implantation and high tibial osteotomy. *Int Orthop* 2015; 39: 689–696
- Brittberg M: Autologous chondrocyte transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 367. Suppl: S147–155
- Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A et al.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation *N Engl J Med* 1994; 331: 889–895
- Caplan AI, Elyaderani M, Mochizuki Y et al.: Principles of cartilage repair and regeneration. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 342: 254–269
- Carnes J, Stannus O, Cicuttini F et al.: Knee cartilage defects in a sample of older adults: natural history, clinical significance and factors influencing change over 2.9 years Osteoarthritis. *Cartilage* 2012; 20: 1541–1547
- Chen H, Sun J, Hoemann CD et al.: Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. *J Orthop Res* 2009; 27: 1432–1438
- Crawford DC, Deberardino TM, Williams RJ: NeoCart, an Autologous Cartilage Tissue Implant, Compared with Microfracture for Treatment of Distal Femoral Cartilage Lesions: An FDA Phase-II Prospective, Randomized Clinical Trial After Two Years. *Journal of bone and joint surgery. American volume* 2012; 94: 979–989
- Giannini S, Buda R, Cavallo M et al.: Cartilage repair evolution in post-traumatic osteochondral lesions of the talus: from open field autologous chondrocyte to bone-marrow-derived cells transplantation. *Injury* 2010; 41: 1196–1203
- Heir S, Nerhus TK, Rotterud JH et al.: Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery. *Am J Sports Med* 2010; 38: 231–237
- Hunziker EB: Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 432–463
- Jungmann PM, Li X, Nardo L et al.: Do cartilage repair procedures prevent degenerative meniscus changes?: longitudinal t1rho and morphological evaluation with 3.0-T MRI. *Am J Sports Med* 2012; 40: 2700–2708
- Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R et al.: Increased Failure Rate of Autologous Chondrocyte Implantation After Previous Treatment With Marrow Stimulation Techniques. *Am J Sports Med* 2009; 37: 3036–3043 [pii], 10.1177/0363546508330137
- Negrin LL, Vecsei V: Do meta-analyses reveal time-dependent differences between the clinical outcomes achieved by microfracture and autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage defects of the knee? *J Orthop Sci* 2013; 18: 940–948
- Niemeyer P, Andereya S, Angele P et al.: [Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Cartilage Defects of the Knee: A Guideline by the Working Group „Tissue Regeneration“ of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)] *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2013; 151: 38–47
- Pestka JM, Bode G, Salzmann G et al.: Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint. *The American journal of sports medicine* 2012; 40: 325–331
- Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells *Science* 1999; 284: 143–147
- Qi YY, Chen X, Jiang YZ et al.: Local delivery of autologous platelet in collagen matrix simulated in situ articular cartilage repair. *Cell Transplant* 2009; 18: 1161–1169
- Roemer FW, Guermazi A, Trattng S et al.: Whole joint MRI assessment of surgical cartilage repair of the knee: cartilage repair osteoarthritis knee score (CROAKS). *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 779–799
- Saris D, Price A, Widuchowski W et al.: Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *Am J Sports Med* 2014; 42: 1384–1394
- Saris D, Price A, Widuchowski W et al. (2014) Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial *Am J Sports Med* 42 (6):1384–1394.
- Saris DB, Vanlauwe J, Victor J et al.: Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture. *Am J Sports Med* 2009; 37 Suppl 1:10S–19S
- Saris DB, Vanlauwe J, Victor J et al.: Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008; 36: 235–246
- Schinhan M, Gruber M, Vavken P et al.: Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee *J Orthop Res* 2012; 30: 214–220
- Steinwachs M, Peterson L, Bobic V et al.: Cell-Seeded Collagen Matrix-Supported Autologous Chondrocyte Transplantation (ACT-CS): A Consensus Statement on Surgical Technique *Cartilage* 2012; 3: 5–12
- Vanlauwe J, Saris DB, Victor J et al.: Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters. *Am J Sports Med* 2011; 39: 2566–2574