



Zusammenfassung

Knorpeltherapie ist immer noch ein aktuelles Thema in der Orthopädie, wenngleich sich schon einiges an Evidenz gesammelt hat. Bevor diese Evidenz im klinischen Alltag zum Einsatz kommt, zählt es sich aus, ihre Herkunft und ihren Wert kritisch zu beäugen. Für Knie und Sprunggelenk gibt es eine relative dichte Evidenz zur Effektivität von autologer Chondrozytentransplantation, Mosaikplastik und Microfrakturierung. Ebenso gibt es eine solide Datengrundlage für mögliche Knorpeltherapien an der Wirbelsäule. Schulter, Ellbogen und Hüfte sind noch verhältnismäßig neue Ziele in der Knorpelbehandlung, und dementsprechend wenig Evidenz liegt vor. Als besonderes Thema bleibt die Knorpeltherapie bei Kindern und Jugendlichen, die noch am meisten Daten und Evidenz braucht.

Schlüsselwörter

Knorpel – Arthrose – Tissue Engineering – Schulter – Ellbogen

P. Vavken, C. Erggelet

Evidence in cartilage repair

Summary

Cartilage repair is still a hot topic in orthopedic surgery, but a considerable body of evidence has been collected. Before this evidence may be applied in the clinical setting, it is worthwhile to critically appreciate its origins and value. There is relatively sound evidence for the use of autologous chondrocyte implantation, mosaicplasty, and microfracture in the knee and ankle. There is also a solid body of data for possible cartilage treatments in the spine. Shoulder, elbow, and hip are comparatively new targets for cartilage repair, and accordingly there is only little evidence. A particularly interesting topic is cartilage repair in children and adolescents, and the need for data and evidence is biggest here.

Keywords

Cartilage – Arthritis – Tissue engineering – Shoulder – Elbow

REVIEW / SPECIAL ISSUE

Evidenz in der Knorpeltherapie

Patrick Vavken^{1,2,3}, Christoph Erggelet^{1,2}

¹alphaclinic Zürich, Zürich, CH

²ADUS Klinik, Dielsdorf, CH

³Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA

Eingegangen/submitted: 22.09.2019; akzeptiert/accepted: 21.10.2019

Online verfügbar seit/Available online: 20.11.2019

Hintergrund

Die regenerative Knorpeltherapie ist seit Jahren ein "hot topic" in der Orthopädie, da die Bevölkerungen der Industrienationen gleichzeitig immer älter werden und immer aktiver bleiben wollen. Dementsprechend ist das Interesse an regenerativen Therapieformen für Knorpelschäden, gemäß dem Motto „Heilen statt Ersetzen“, nicht verwunderlich [37]. Dieses Interesse hat unter anderem zwei Konsequenzen: Erstens, ein reges Wachstum an Knorpeltherapien an einer zunehmenden Zahl von Gelenken und zweitens, das Wachstum an Daten zur Wirkweise und Wirksamkeit dieser Therapien. Die Frage, die aber immer noch im Raum steht ist, wo wir mit diesen Therapien wirklich stehen und welche davon wirksam sind und welche eher weniger, sprich die Frage nach der Evidenz in der Knorpeltherapie. Dieses Review soll sich dieser Frage als Überblick widmen, wobei der Fokus auf knorpelregenerierenden chirurgischen Therapien liegen soll, aber Prothesen nicht inkludiert werden. Ebenso sind konservative Therapien ein Thema, das ein eigenes Review unabhängig der chirurgischen Optionen verdient.

Evidenz & Orthopädie

Untersuchungen zur Evidenz in der orthopädischen Chirurgie fokussieren zumeist ausschließlich auf die

Therapie, aber fast nie auf die Evidenz, obwohl letztere ebenso kritisch untersucht und diskutiert werden sollte. Das ist besonders wichtig in der Zeit der EBM, wo Evidenz nicht als Puzzlestein im Gesamtbild der Therapiewahl verstanden, sondern vermehrt als Totschlagargument missbraucht wird. Aber selbst der Begriff „Evidenz“ ist nur schwammig definiert und bezieht sich zumeist auf „Daten aus Studien“.

In der informierten Anwendung solcher Evidenz ist es wichtig verstehen zu können, was Daten aus Studien wert sind. Die sogenannten Evidenzgrade helfen dabei, sind aber allein leider auch zu wenig. So braucht es keine randomisierte Studie zur Sinnhaftigkeit von Fallschirmen bei Stürzen aus dem Flugzeug (obwohl es hierzu eine sehr empfehlenswerte Meta-Analyse im British Medical Journal gibt, die den Gebrauch – evidenzbasiert – ablehnt! [44]). Eine Untersuchung von Poolman et al. zeigte, dass 70% von knapp 400 befragten Orthopäden eine positive Einstellung zu EBM im Allgemeinen angaben, aber fast ebenso viele den Nutzen für die Orthopädie im Speziellen in Zweifel stellten [36]. Eine weitere Studie zeigte, dass aus sämtlichen Pubmed-gelisteten orthopädischen Publikationen des Jahres 2006 lediglich 6% auch nur eine Kontrollgruppe hatten, geschweige denn die Kriterien, die für einen hohen Evidenzgrad nötig sind, erfüllten [51].

In Summe ist die Qualität der Evidenz in der Orthopädie verhältnismäßig schwach, auch im Vergleich zu anderen chirurgischen Disziplinen. Dementsprechend heißt es, Vorsicht beim Ableiten von Aussagen aus der Literatur walten zu lassen und den Studien mit dem gebotenen wissenschaftlichen Skeptizismus entgegenzutreten. So gibt es eine weitere Studie, die widersprüchliche Meta-Analysen in der Orthopädie (zu den Themen Graftwahl beim Kreuzbandersatz und Hyaluronsäure in der Knorpelbehandlung) untersucht, mit der Frage, warum Meta-Analysen, also die höchste und objektivste Form der Evidenz, zum gleichen Thema verschiedene Aussagen haben können [52]. Diese Studie konnte zeigen, dass die meisten Unterschiede aus der teils sehr unterschiedlichen Interpretation der sehr ähnlichen Daten entstanden sind.

Zuletzt muss gerade bei der Knorpeltherapie stets bedacht werden, dass man mittlerweile fast immer von therapeutischen Mischformen spricht. Die moderne Knorpelchirurgie kann kaum noch ohne begleitende Achskorrekturen oder Weichteileingriffe diskutiert werden, was die Vergleichbarkeit der Patienten und die Zuteilung des Erfolgs deutlich erschwert.

Evidenz in der Knorpeltherapie – Knie

Als ursprünglicher Nutznießer der Knorpeltherapie hat das Knie den größten Datenpool zur Knorpeltherapie, wenngleich sich die Datenlage mit Weiterentwicklung der Technik stets leicht geändert hat. Für die detaillierte Darstellung der Evidenz sei auf die zahlreichen relevanten Meta-Analysen und Health Technology Assessments verwiesen [15,31,53]. Aus diesen Daten geht relativ unstrit-

tig hervor, dass die Wahl der Therapie stark von Defektgröße und Lokalisation beeinflusst wird. Generell kann der autologen Chondrozytentransplantation eine höhere Wirksamkeit zugesprochen werden als der Mosaikplastik, gefolgt von der Microfrakturierung. Letztere ist eine gute Option für kleinere Defekte, zeigt aber Probleme wie interläsionale Osteophyten und subchondrale Knochenzysten [10]. Die neuere Technik der Nano-frakturierung hat das Potential, hier Abhilfe zu schaffen, aber es ist noch nicht klar, wo sie sich in die Evidenz einordnen wird – als Microfrakturierung 2.0 oder als eigene Therapieform [34].

Evidenz in der Knorpeltherapie – Schulter

Der Knorpelschaden der Schulter steht im Schatten der primären Omarthrose und der Cuff-Arthropathie und wird dementsprechend von der Prothetik dominiert [43]. Trotzdem gibt es eine (Sub)population von jungen, aktiven Patienten mit symptomatischen Knorpeldefekten nach Luxation, Operation, Trauma, AVN/Chondrolyse etc., die dem spezialisierten Schulterchirurgen gerne Kopfzerbrechen bereiten [27]. Gerade bei jüngeren Patienten sind Lockerungs- und Versagensraten ein Thema [38]. Bis anhin ist vor allem das arthroskopische Debridement als Alternative zur Arthroplastik bekannt [40]. Wenn das Debridement um ein formelles Microfracture erweitert wird, kann mit einer relevanten Verbesserung im ASES score gerechnet werden [9]. Die Ergebnisse sind besser, wenn v.a. der Humerus und weniger das Glenoid betroffen ist [30]. Übermäßiges Microfracture des Glenoids kann zu Knocheneinbrüchen und substantiellen ossären Defekten führen. Eine Fallserie von sieben Patienten mit einem Knorpel-

Knochen-Zylindertransfer für Knorpeldefekte der Schulter zeigte gute Ergebnisse auch 9 Jahre nach der Operation [21]. Andere Knorpeltherapien wurden in einzelnen Studien oder Fallserien untersucht und zeigten gute Ergebnisse [12]. Allerdings ist die Evidenz hier recht spärlich.

Evidenz in der Knorpeltherapie – Ellbogen

Am Ellbogen hat die Knorpeltherapie zwei besonders wichtige Zielgruppen. Die erste sind Kinder und Jugendliche mit Osteochondritis dissecans (OCD) [50]. Obwohl die meisten dieser Patienten mit einer einfachen konservativen Therapie erfolgreich behandelt werden können, gibt es doch immer wieder Fälle, die einer chirurgischen Therapie bedürfen. In den letzteren Fällen gibt es eine (für Orthopädie) verhältnismäßig starke Evidenzbasis, dass ein autologer Knorpel-Knochen-Transfer die besten Ergebnisse im Vergleich zu Debridement, Refixation und Microfracture erreicht [28,42]. Bei kleineren Defekten (<1 cm²) mit einem stabilen Rand kann aber ein Microfracture ein sehr gutes Ergebnis erreichen [4,6], wenngleich ein Versagensrisiko besteht [26].

Die zweite Gruppe sind junge, aktive Patienten mit (meist posttraumatischen) Knorpelschäden. Diese Schäden können aus Bagateltraumata entstehen, v.a. Abscherung am Capitellum, und haben eine hohe Dunkelziffer [55]. Hier kommt es zum Konflikt zwischen dem körperlichen Anspruch der Patienten und den beschränkten funktionellen Möglichkeiten der Ellbogenarthroplastik [3,41]. Gängige Alternativen zur Ellbogenprothese waren die längste Zeit andere nicht-gelenkserhaltende Techniken, wie z.B. Interpositionsarthroplastiken [2]. Zuletzt hat sich aber das wissenschaftliche

Interesse auf diesem Gebiet deutlich vergrößert. Moderne Ansätze zielen auf Achskorrektur und Verkürzungsosteotomien ab. Die Interposition von Implantaten hat durch die umfangreichen Probleme mit den Silikonspacern der 1990er an Zuspruch verloren [46], ist aber per se keine invalide Option für ausgewählte Patienten.

Evidenz in der Knorpeltherapie – Sprunggelenk

Nach dem Knie hat das Sprunggelenk einen knappen zweiten Platz in der Aufmerksamkeit der Knorpeltherapie, wenngleich es wichtige Unterschiede in der (Patho)biologie und (Patho)biomechanik gibt [33]. So spielt die Korrektur von Instabilität und Achsfehlstellung am Sprunggelenk eine sogar noch größere Rolle als am Knie [8,25,35]. Parallel dazu werden aber die gleichen knorpeltherapeutischen Techniken wie am Knie eingesetzt, mit jedoch etwas anderen Ergebnissen. So kann eine modifizierte 1-step Prozedur mit einer Knorpelmatrix und Spongiosaplastik auch ohne Chondrozyten exzellente Ergebnisse erzielen [47]. Die autologe Chondrozyten-Transplantation am Talus, als auch die Mosaikplastik haben ebenso gute Ergebnisse gezeigt [13,32]. Vergleichende Studien sind aber rar [18], sodass wiederum das Abgeben einer klaren, evidenz-basierten Empfehlung schwierig ist [1,23].

Evidenz in der Knorpeltherapie – Hüfte

Wie beim Knie gibt es auch für die Hüfte eine Reihe von Pathomechanismen, die fokale Knorpeldefekte hervorrufen können. Die laut aktueller Datenlage bedeutendste ist allerdings das CAM-type Impingement, bei dem der unförmige Hüftkopf

den Knorpel des Acetabulum impaktiert. Eine Studie aus 2016 zeigte, dass bereits eine Beschwerdedauer von 9 Monaten vor Operation ein Risikofaktor für behandlungsbedürftige Knorpelschäden ist [7]. Für asymptomatische Patienten konnte ein solcher Zusammenhang aber nicht hergestellt werden. Aber auch der Knorpel des Hüftkopfs selber leidet beim Impingement, vor allem anterolateral und lateral, also in zum Glück chirurgisch gut erreichbaren Bereichen. In Summe ist aber der Knorpelschaden als Teil des Problemkomplexes femoroacetabuläres Impingement (FAI) zu sehen, und es hat sich auch gezeigt, dass die Knorpelsituation das Ergebnis der Hüftarthroskopie mit Osteochondroplastik und Labrumbehandlung deutlich mitbeeinflusst [45]. Daher sollte dies auch in der Indikationsstellung eine relevante Rolle spielen und im MRT sorgfältig untersucht werden. Hier gibt es aber zuletzt zunehmend Daten, dass die regelmäßige Kontrastmittelgabe zu Gadolinium-Ablagerung im Gehirn führen kann [17]. Die klinische Bedeutung dieser Tatsache, speziell bei Kindern mit regelmäßigen Kontrastmittel MRTs wegen einer Dysplasieanamnese, ist noch unklar. Ergänzend zur Vermeidung von (zunehmenden) Knorpelschäden durch die arthroskopische Hüftdekompression gibt es auch Daten zur formellen Knorpeltherapie an der Hüfte. Ein detailliertes Review zu diesem Thema haben z.B. Landgräber et al. 2017 publiziert [24]. Die aktuelle Datenlage zum Thema Hüfte und Knorpeltherapie ist noch recht überschaubar, aber einige Trends lassen sich abgrenzen. So ist die Mosaikplastik aus geometrischen Gründen auf Schäden am Femurkopf beschränkt [20]. Ein rezentes, systematisches Review von Green et al. wirft ein kritisches Licht auf die Mikrofrakturierung der Hüfte [16]. Besonders

bekritelt werden dabei (1) die kurzen Nachuntersuchungszeiträume, (2) die geringen Fallzahlen mit hohem Loss-to-follow-up und (3) die fehlende Analyse bekannter Komplikationen wie subchondraler Zysten oder interläsionaler Osteophyten. Für die autologe Knorpelzelltransplantation, mit oder ohne Matrix, gibt es härtere und auch vergleichende Studien. So haben z.B. Fonatana et al. in einer 8-Jahres-Studie sowohl bessere Ergebnisse nach AMIC als nach Microfracture gezeigt, als auch geringere Konversionsraten zu Totalprothesen [14].

Evidenz in der Knorpeltherapie – Wirbelsäule

Ein eher unterschätztes Ziel der Knorpeltherapie ist die Wirbelsäule, bzw. deren faserknorpelige Bandscheiben. Die Bandscheibendegeneration ist aber aufgrund ihrer Häufigkeit eine sozioökonomisch wichtige Erkrankung, und ihre Folgeerkrankungen ebenso [39]. Dementsprechend ist es wenig überraschend, dass auch hier knorpeltherapeutische Techniken aufgerufen wurden, und zwar sowohl zellbasiert als auch auf Basis von Biomaterialien [57]. Eine Reihe von präklinischen Studien wurde dabei publiziert, die in der quantitativen Synthese gute Ergebnisse für kombinierte Techniken mit Zellen und Biomaterial zeigten [29]. Die Facettengelenke, und somit der eigentliche Gelenksknorpel der Wirbelsäule, können ebenso von der Knorpeltherapie profitieren. Tierstudien haben z.B. den positiven Effekt von oraler Medikation auf den Knorpel der Facetten gezeigt, weitere Studien stehen aber noch aus [58]. Was hier jedoch bedacht werden muss ist, dass die Analyse der Tissue Engineering-unterstützten Spondylodese teils katastrophale Komplikationen gezeigt hat [48,49].

Evidenz in der Knorpeltherapie – Kinder

Im Vergleich zu den oben beschriebenen Feldern steckt die pädiatrische Knorpeltherapie sprichwörtlich in den Kinderschuhen. Dies rührt sicher auch daher, dass der (fokale) Knorpeldefekt im Wachstumsalter als eigene Pathologie vom (fokalen) Knorpeldefekt des Erwachsenen betrachtet werden sollte. Gerade osteochondrale Defekte können im Kindesalter in verschiedenen Formen auftreten, als OCD am Knie, am Capitellum, im Zusammenhang mit Morbus Perthes oder multipler epiphysärer Dysplasie uvm.

Darüber hinaus birgt das Wachstumsalter ein Regenerationspotential, das in die Behandlung miteinfließen soll. So hat eine rezente Studie gezeigt, dass das Vernähen des Meniskusvorderhorns auch eine hochgradige OCD am Femurkondyl soweit entlasten kann, dass es allein dadurch zur Heilung kommt [5]. Diese Ergebnisse hielten in der klinischen Studie auch dem Vergleich mit Fixation der OCD stand. Weiters hat sich bei Kindern und Jugendlichen auch ein höherer chondroprotektiver Effekt von Kreuzbandersatz und Meniskus-transplantation gezeigt [22,54]. Diese Studien zeigen, dass zum Teil durch die Korrektur des mechanischen und biologischen Umfelds Knorpeldefekte bei Kindern aus eigener Kraft abheilen können.

Was direkte Schäden am Knorpel anbelangt, so gibt es bei Kindern Abscherfrakturen des Knorpels in teilweiser oder ganzer Dicke von der subchondralen Lamelle [11]. Im Gegensatz zum Erwachsenen können diese Defekte mit Erfolg direkt refixiert werden [19]. Das Gegenteil zeigt sich jedoch für den Ellbogen, wo die OCD des Capitellum die besten klinischen Ergebnisse hat, wenn eine Mosaikplastik vorgenommen wird, anstatt einer Refixation (s.o.) [56].

Konklusion

Die gängige Literatur bietet Evidenz zur Knorpeltherapie für Knie und Sprunggelenk, und etwas weniger zu Schulter, Ellbogen und Hüfte. In Hinblick auf den Effekt der verschiedenen Therapieformen gibt es verhältnismäßig gute Evidenz, ebenso für die komparative Effektivität an einzelnen Gelenken. In Summe ist die Evidenzlage aber nicht besonders stark, was aber für orthopädische Therapien nicht ungewöhnlich ist. Somit können sicherlich Trends abgeleitet werden, welche Therapien das beste Ergebnis produzieren, aber noch keine allgemeingültigen Empfehlungen getroffen werden, bis die Datenlage weiter gewachsen ist.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- [1] M. Aurich, D. Albrecht, P. Angele, C. Becher, S. Fickert, J. Fritz, P.E. Müller, P. Niemeyer, M. Pietschmann, G. Spahn, M. Walther, [Treatment of Osteochondral Lesions in the Ankle: A Guideline from the Group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU)], *Z. Orthopädie Unfallchirurgie*. 155 (2017) 92–99.
- [2] Y.M.K. Baghdadi, B.F. Morrey, J. Sanchez-Sotelo, Anconeus interposition arthroplasty: mid- to long-term results, *Clin. Orthop.* 472 (2014) 2151–2161.
- [3] R. Barco, P. Streubel, B. Morrey, J. Sanchez-Sotelo, Total Elbow Arthroplasty for Distal Humeral Fractures: A Ten-Year-Minimum Follow-up Study, *J. Bone Jt. Surg.* 99 (2017) 1524–1531.
- [4] R. Bexkens, C.J.A. van Bergen, M.P.J. van den Bekerom, G.M.M.J. Kerkhoffs, D. Eygendaal, Decreased Defect Size and Partial Restoration of Subchondral Bone on Computed Tomography After Arthroscopic Debridement and Microfracture for Osteochondritis Dissecans of the Capitellum, *Am. J. Sports Med.* 46 (2018) 2954–2959.

- [5] C. Camathias, M.T. Hirschmann, P. Vavken, E. Rutz, R. Brunner, M.S. Gaston, Meniscal suturing versus screw fixation for treatment of osteochondritis dissecans: clinical and magnetic resonance imaging results *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 30 (2014) 1269–1279.
- [6] C.L. Camp, J.S. Dines, R.M. Degen, A.L. Sinatro, D.W. Altchek, Arthroscopic Microfracture for Osteochondritis Dissecans Lesions of the Capitellum, *Arthrosc. Tech.* 5 (2016) e477–e481.
- [7] T. Claßen, K. Körsmeier, M. Kamminga, S. Beck, J. Rekowski, M. Jäger, S. Landgraeber, Is early treatment of cam-type femoroacetabular impingement the key to avoiding associated full thickness isolated chondral defects? *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 24 (2016) 2332–2337.
- [8] C. Egloff, J. Paul, G. Pagenstert, P. Vavken, B. Hintermann, V. Valderrabano, M. Müller-Gerbl, Changes of density distribution of the subchondral bone plate after supramalleolar osteotomy for valgus ankle osteoarthritis, *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* 32 (2014) 1356–1361.
- [9] F. Elser, S. Braun, C.B. Dewing, P.J. Millett, Glenohumeral joint preservation: current options for managing articular cartilage lesions in young, active patients, *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 26 (2010) 685–696.
- [10] C. Erggelet, P. Vavken, Microfracture for the treatment of cartilage defects in the knee joint - A golden standard? *J. Clin. Orthop. Trauma.* 7 (2016) 145–152.
- [11] P.D. Fabricant, Y.-M. Yen, D.E. Kramer, M.S. Kocher, L.J. Micheli, J.T.R. Lawrence, T.J. Ganley, B.E. Heyworth, Fixation of Traumatic Chondral-Only Fragments of the Knee in Pediatric and Adolescent Athletes: A Retrospective Multicenter Report, *Orthop. J. Sports Med.* 6 (2018), 2325967117753140.
- [12] A. Fiege, D.P. Leland, C.D. Bernard, A.J. Krych, J.D. Barlow, D.L. Dahm, C.L. Camp, Articular Cartilage Defects of the Glenohumeral Joint: A Systematic Review of Treatment Options and Outcomes, *Cartilage*. (2019), 1947603519870858.
- [13] S. Giannini, M. Battaglia, R. Buda, M. Cavallo, A. Ruffilli, F. Vannini, Surgical treatment of osteochondral lesions of

- the talus by open-field autologous chondrocyte implantation: a 10-year follow-up clinical and magnetic resonance imaging T2-mapping evaluation, *Am. J. Sports Med.* 1 (37 Suppl) (2009), 112S–85.
- [14] L. de Girolamo, E. Jannelli, A. Fioruzzi, A. Fontana, Acetabular Chondral Lesions Associated With Femoroacetabular Impingement Treated by Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis or Microfracture: A Comparative Study at 8-Year Follow-Up *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 34 (2018) 3012–3023.
- [15] G.C. Gracitelli, V.Y. Moraes, C.E. Franciozi, M.V. Luzo, J.C. Belloti, Surgical interventions (microfracture, drilling, mosaicplasty, and allograft transplantation) for treating isolated cartilage defects of the knee in adults, *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016).
- [16] C.J. Green, A. Beck, D. Wood, M.H. Zheng, The biology and clinical evidence of microfracture in hip preservation surgery, *J. Hip Preserv. Surg.* 3 (2016) 108–123.
- [17] V. Gulani, F. Calamante, F.G. Shellock, E. Kanal, S.B. Reeder, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations, *Lancet Neurol.* 16 (2017) 564–570.
- [18] A. Guney, E. Yurdakul, I. Karaman, O. Bilal, I.H. Kafadar, M. Oner, Medium-term outcomes of mosaicplasty versus arthroscopic microfracture with or without platelet-rich plasma in the treatment of osteochondral lesions of the talus, *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 24 (2016) 1293–1298.
- [19] R.M. Jeuken, G.F. Vles, E.J.P. Jansen, D. Loeffen, P.J. Emans, The Modified Hedgehog Technique to Repair Pure Chondral Shear-off Lesions in the Pediatric Knee, *Cartilage.* (2019), 1947603519855762.
- [20] M.A. Jordan, G.S. Van Thiel, J. Chahal, S.J. Nho, Operative treatment of chondral defects in the hip joint: a systematic review, *Curr. Rev. Musculoskelet. Med.* 5 (2012) 244–253.
- [21] J. Kircher, T. Patzer, P. Magosch, S. Lichtenberg, P. Habermeyer, Osteochondral autologous transplantation for the treatment of full-thickness cartilage defects of the shoulder: results at nine years, *J. Bone Joint Surg. Br.* 91 (2009) 499–503.
- [22] M.S. Kocher, F.A. Tepolt, P. Vavken, Meniscus transplantation in skeletally immature patients, *J. Pediatr. Orthop. Part B.* 25 (2016) 343–348.
- [23] K.T.A. Lambers, J. Dahmen, M.L. Reilingh, C.J.A. van Bergen, S.A.S. Stufkens, G.M.M.J. Kerkhoffs, No superior surgical treatment for secondary osteochondral defects of the talus, *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 26 (2018) 2158–2170.
- [24] S. Landgraeber, M. Jäger, S. Fickert, [Cartilage regeneration surgery on the hip?: What is feasible?], *Orthopaed.* 46 (2017) 928–937.
- [25] A. Leumann, M. Horisberger, O. Buettner, M. Mueller-Gerbl, V. Valderrabano, Medial malleolar osteotomy for the treatment of talar osteochondral lesions: anatomical and morbidity considerations, *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 24 (2016) 2133–2139.
- [26] E.B. Lewine, P.E. Miller, L.J. Micheli, P. M. Waters, D.S. Bae, Early Results of Drilling and/or Microfracture for Grade IV Osteochondritis Dissecans of the Capitellum, *J. Pediatr. Orthop.* 36 (2016) 803–809.
- [27] J.H. Lubowitz, Editorial Commentary: Shoulder Arthroscopy, Shoulder Hemiarthroplasty, and Total Shoulder Arthroplasty for Glenohumeral Osteoarthritis, *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 31 (2015) 1167–1168.
- [28] M. Maruyama, M. Takahara, M. Harada, H. Satake, M. Takagi, Outcomes of an open autologous osteochondral plug graft for capitellar osteochondritis dissecans: time to return to sports, *Am. J. Sports Med.* 42 (2014) 2122–2127.
- [29] A. Mehrkens, A.M. Müller, V. Valderrabano, S. Schären, P. Vavken, Tissue engineering approaches to degenerative disc disease—a meta-analysis of controlled animal trials, *Osteoarthritis Cartilage.* 20 (2012) 1316–1325.
- [30] P.J. Millett, B.H. Hufferd, M.P. Horan, R.J. Hawkins, J.R. Steadman, Outcomes of full-thickness articular cartilage injuries of the shoulder treated with microfracture *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 25 (2009) 856–863.
- [31] R. Mundi, A. Bedi, L. Chow, S. Crouch, N. Simunovic, E. Sibilsky Enselman, O. R. Ayeni, Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies, *Am. J. Sports Med.* 44 (2016) 1888–1895.
- [32] P. Niemeyer, G. Salzmann, H. Schmal, H. Mayr, N.P. Südkamp, Autologous chondrocyte implantation for the treatment of chondral and osteochondral defects of the talus: a meta-analysis of available evidence *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 20 (2012) 1696–1703.
- [33] C. Nüesch, V. Valderrabano, C. Huber, G. Pagenstert, Effects of supramalleolar osteotomies for ankle osteoarthritis on foot kinematics and lower leg muscle activation during walking *Clin. Biomech. Bristol Avon.* 29 (2014) 257–264.
- [34] P. Orth, J. Duffner, D. Zurakowski, M. Cucchiari, H. Madry, Small-Diameter Awns Improve Articular Cartilage Repair After Microfracture Treatment in a Translational Animal Model, *Am. J. Sports Med.* 44 (2016) 209–219.
- [35] J. Paul, S. Hinterwimmer, P. Vavken, K. Wörtler, A.B. Imhoff, [Association between Hindfoot Alignment and Localisation of Osteochondral Lesions of the Talus], *Z. Orthopädie Unfallchirurgie.* 152 (2014) 389–392.
- [36] R.W. Poolman, I.N. Sierevelt, F. Farrokhhyar, J.A. Mazel, L. Blankevoort, M. Bhandari, Perceptions and competence in evidence-based medicine: Are surgeons getting better? A questionnaire survey of members of the Dutch Orthopaedic Association, *J. Bone Joint Surg. Am.* 89 (2007) 206–215.
- [37] B. Proffen, A. von Keudell, P. Vavken, [Evidence-based therapy for cartilage lesions in the knee - regenerative treatment options], *Z. Orthopädie Unfallchirurgie.* 150 (2012) 280–289.
- [38] T.A. Roberson, J.C. Bentley, J.T. Griscorn, M.J. Kissenberth, S.J. Tolan, R.J. Hawkins, J.M. Tokish, Outcomes of total shoulder arthroplasty in patients younger than 65 years: a systematic review, *J. Shoulder Elbow Surg.* 26 (2017) 1298–1306.
- [39] C.M.E. Rustenburg, K.S. Emanuel, M. Peeters, W.F. Lems, P.-A. Vergroesen, T.H. Smit, Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar, *JOR Spine.* 1 (2018) e1033.
- [40] E.T. Sayegh, R. Mascarenhas, P.N. Chalmers, B.J. Cole, A.A. Romeo, N.N. Verma, Surgical Treatment Options for Glenohumeral Arthritis in Young Patients: A Systematic Review and Meta-analysis *Arthrosc. J. Arthrosc. Relat. Surg. Off. Publ. Arthrosc. Assoc. N. Am. Int. Arthrosc. Assoc.* 31 (2015) 1156–1166, e8.

- [41] B.S. Schoch, J.-D. Werthel, J. Sánchez-Sotelo, B.F. Morrey, M. Morrey, Total elbow arthroplasty for primary osteoarthritis, *J. Shoulder Elbow Surg.* 26 (2017) 1355–1359.
- [42] K. Shimada, H. Tanaka, T. Matsumoto, J. Miyake, H. Higuchi, K. Gamo, T. Fuji, Cylindrical costal osteochondral autograft for reconstruction of large defects of the capitellum due to osteochondritis dissecans, *J. Bone Joint Surg. Am.* 94 (2012) 992–1002.
- [43] J.A. Singh, J. Sperling, R. Buchbinder, K. McMaken, Surgery for shoulder osteoarthritis: a Cochrane systematic review, *J. Rheumatol.* 38 (2011) 598–605.
- [44] G.C.S. Smith, J.P. Pell, Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomised controlled trials, *BMJ.* 327 (2003) 1459–1461.
- [45] N.A. Streich, T. Gotterbarm, A. Barié, H. Schmitt, Prognostic value of chondral defects on the outcome after arthroscopic treatment of acetabular labral tears *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. Off. J. ESSKA.* 17 (2009) 1257–1263.
- [46] E. Trepman, F.C. Ewald, Early failure of silicone radial head implants in the rheumatoid elbow. A complication of silicone radial head implant arthroplasty, *J. Arthroplasty.* 6 (1991) 59–65.
- [47] V. Valderrabano, M. Miska, A. Leumann, M. Wiewiorski, Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis, *Am. J. Sports Med.* 41 (2013) 519–527.
- [48] J. Vavken, Bio-augmented spinal fusion-the best is yet to come, *J. Spine Surg. Hong Kong.* 2 (2016) 345–347.
- [49] J. Vavken, A. Mameghani, P. Vavken, S. Schaeren, Complications and cancer rates in spine fusion with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2), *Eur. Spine J.* 25 (2016) 3979–3989.
- [50] P. Vavken, Ellbogenbeschwerden des adoleszenten Sportlers, *Lead. Opin.* 1 (2019) 6–9.
- [51] P. Vavken, G. Culen, R. Dorotka, [Clinical applicability of evidence-based orthopedics—a cross-sectional study of the quality of orthopedic evidence], *Z. Orthopädie Unfallchirurgie.* 146 (2008) 21–25.
- [52] P. Vavken, R. Dorotka, A Systematic Review of Conflicting Meta-Analyses in Orthopaedic Surgery, *Clin. Orthop.* 467 (2009) 2723–2735.
- [53] P. Vavken, D. Samartzis, Effectiveness of autologous chondrocyte implantation in cartilage repair of the knee: a systematic review of controlled trials, *Osteoarthritis Cartilage.* 18 (2010) 857–863.
- [54] P. Vavken, F.A. Tepolt, M.S. Kocher, Concurrent Meniscal and Chondral Injuries in Pediatric and Adolescent Patients Undergoing ACL Reconstruction, *J. Pediatr. Orthop.* 38 (2018) 105–109.
- [55] P. Vavken, J. Vavken, S. Demarmels, D. Rikli, [Associated Injuries in Radial Head Fractures], *Z. Orthopädie Unfallchirurgie.* 155 (2017) 220–225.
- [56] R.W. Westermann, K.J. Hancock, J.A. Buckwalter, B. Kopp, N. Glass, B.R. Wolf, Return to Sport After Operative Management of Osteochondritis Dissecans of the Capitellum: A Systematic Review and Meta-analysis, *Orthop. J. Sports Med.* 4 (2016), 2325967116654651.
- [57] R.L.-H. Yim, J.T.-Y. Lee, C.H. Bow, B. Meij, V. Leung, K.M.C. Cheung, P. Vavken, D. Samartzis, A systematic review of the safety and efficacy of mesenchymal stem cells for disc degeneration: insights and future directions for regenerative therapeutics, *Stem Cells Dev.* 23 (2014) 2553–2567.
- [58] N. Zhang, F. Tian, Y. Gou, T. Chen, Q. Kong, Q. Lv, H. Li, L. Zhang, Protective Effect of Alendronate on Lumbar Facet Degeneration in Ovariectomized Rats, *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 25 (2019) 4907–4915.

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. P. Vavken, Alphaclinic Zürich,
Kraftstrasse 29, 8032 Zürich.
Tel.: +0041 44 388 84 11.
fax: +0041 44 388 84 21.
E-Mail: vavken@alphaclinic.ch

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect