

**Zusammenfassung**

Markraum-stimulierende Verfahren für knorpelregenerative Verfahren sind etablierte Optionen für Fälle kleiner, umschriebener osteo-chondraler Läsionen von ca. $\leq 2,5$ cm². Entwicklungen der klassischen Mikrofrakturierung führten zu microdrilling und vergleichbaren Anwendungen. Die guten klinischen Ergebnisse sind jedoch meist nach einem 6 monatigen Beobachtungszeitraum wieder verschlechtert. Die Weiterentwicklung führte vor diesem Hintergrund zu augmentierten Verfahren wobei durch Matrizmaterial der stimulierte Defekt gedeckt wird um Zellen darin zu fixieren und deren Wachstum zu fördern. Die aktuelle Forschung ist fokussiert auf den zusätzlichen Einsatz von biologics wie autologen Blutprodukten oder Knochenmarks-Aspirat-Konzentrat. Der

medizinische Hintergrund dabei ist die regenerationsfeindliche Micro-Umgebung aus Inflammation und Zell-Desintegration des verletzten Gelenks in Richtung pro-regenerativ zu verändern durch die Bereitstellung von anti-inflammatorischen Faktoren, Wachstumsfaktoren sowie (Stamm-)Zellmaterial. Diese Bemühungen sind bestrebt die Wahrscheinlichkeit in Richtung hyalinen Gelenkknorpel Regenerat zu bewegen. Die Datenlage bezogen auf diese neuartigen Ansätze ist gering, wodurch eine abschließende Beurteilung im Vergleich zur klassischen Mikrofrakturierung derzeit nicht gegeben werden kann. Empfehlungen für Defekte über 2,5cm² gehen in Richtung autologer Chondrozytentransplantation.

Knochenmark-stimulierende Verfahren – Augmentierte Verfahren – Kleine osteo-chondrale Defekte – Biologics

M. Neubauer, S. Nehrer

Cartilage-regenerative procedures using bone marrow stimulation and augmented procedures**Summary**

Bone-marrow-stimulating techniques in cartilage regeneration and joint-

REVIEW / SPECIAL ISSUE

Knorpelregenerative Verfahren mittels Knochenmarkstimulation und augmentierter Verfahren

Markus Neubauer^{1,2}, Stefan Nehrer^{1,2}

¹Donau Universität Krems, Zentrum für Regenerative Medizin und Orthopädie, Krems, Austria

²Universitätsklinikum Krems, Abteilung für Orthopädie, Krems, Austria

Eingegangen/submitted: 03.09.2019; überarbeitet/revised: 01.11.2019; akzeptiert/accepted: 04.11.2019

Online verfügbar seit/Available online: 23.11.2019

Einführung

Die meisten Daten zum Thema «knochenmarkstimulierende Verfahren» existieren zur Mikrofrakturierung, wobei das Kniegelenk das am meisten untersuchte Gelenk ist, gefolgt vom Talus.

Knochenmarkstimulierende Verfahren sind gemäß dem aktuellen Stand der Literatur für «kleinere» osteo-chondrale Läsionen – $\leq 2,5$ cm² – chirurgische Therapie der Wahl (Abbildung 1).

Ätiologie und Pathogenese kleiner Knorpelläsionen

Unabhängig von der Läsionsgröße besteht weitgehend Konsens, dass die knorpelchirurgische Defektbehandlung bei symptomatischen PatientInnen indiziert ist. Hintergrund sind zum einen grundlagenwissenschaftliche Erkenntnisse und zum zweiten vorliegende, klinische Daten. Auch kleine, volumenrelevante Knorpelläsionen triggern die Kaskade hin zur irreversiblen Gelenkdestruktion. Auslösend dabei ist die Übertragung unphysiologischer Druckbelastungen aufgrund verminderter, funktioneller Knorpelmasse auf den subchondralen Knochen. In-

sofern kann der Knorpel mit dem subchondralen Knochen als funktionelle Einheit verstanden werden [1]. Entsprechende Druckbelastungen sind bei aktiven Athleten vermehrt, insbesondere bei «high-impact» Sportarten wie Tennis etc. [2,3]. Diese unphysiologische Druckbelastung akkumuliert den (Chondrozyten-) Zelltod und triggert in weiterer Folge durch proinflammatorische Cytokine sowie Matrixmetalloproteasen die Knorpelmatrixdestruktion. Folge ist die «Chondromalazie» (Knorpelschwellung durch vermehrte Wasserbindung), welche die biomechanischen Gelenkeigenschaften weiter reduziert [4–6]. Klinische Untersuchungen zeigen ebenso, dass sich sowohl symptomatische als auch asymptomatische Knorpelläsionen zwar nicht immer vergrößern, aber in jedem Fall das Knorpelgesamtvolumen im Sinne einer Arthroseentstehung abnimmt [7,8].

Epidemiologie

Die Datenlage zur Inzidenz und Prävalenz von Knorpelläsionen unter Sportlern bzw. Athleten ist wenig fundiert. Flanigan et al. beschrieben im Rahmen ihres systematischen Reviews eine durchschnittliche

preservative surgery is an established treatment option for small osteo-chondral lesions in between $\leq 2,5$ cm². Developments in microfracturing lead to microdrilling approaches. However, good clinical results were not long lasting decreasing after 6 months generally. Novel approaches augmented the stimulated bone-marrow with scaffolds to trap and support growth of cells. The recent research is focused on further enhancement of regeneration using "biologics" as supplements such as blood-products or bone-marrow-aspirate-concentrate. The primary rationale is to change the hostile microenvironment of inflammation and cell disintegration towards a supportive surrounding by providing anti-inflammatory factors, growth signals and stem/progenitor-cells for engrafting processes to increase the likelihood for hyaline cartilage regenerats. However, data supporting these approaches is scanty, warranting further research in the field.

Keywords

Bone-marrow-stimulating procedures – Augmented procedures – Small osteo-chondral lesions – "Biologics"

Prävalenzrate von 36% (2,4%-75% der insgesamt 11 eingeschlossen Studien mit 931 Athleten) osteo-chondraler Defekte des Knies bei Athleten. Dabei waren 14% asymptomatisch bei Diagnose und 40% der PatientInnen Profisportler. Daraus wurde eine höhere Prävalenzrate osteo-chondraler Defekte bei Sportlern im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung geschlossen. Unglücklicherweise machte keine der 11 eingeschlossenen Studien Angaben zur durchschnittlichen Defektgröße [9]. Ein weiterer Weg, sich an einen «sophisticated guess» über die Epidemiologie osteo-chondraler Defekte bei Sportlern bzw. Athleten anzunähern ist, die Inzidenzrate der vergesellschafteten Gelenkpathologien heranzuziehen. So wurden bei bis zu 50% der VKB-Plastiken osteo-chondrale Läsionen beschrieben [10]. Basierend auf einer Inzidenz von 200 000 VKB-Verletzungen weltweit pro Jahr kann mit annäherungsweise 100 000 neuen Knorpelläsionen pro Jahr unter Athleten gerechnet werden [11]. Konsens besteht somit über die epidemiologische Bedeutung von Knorpelläsionen bei Athleten, auch wenn die wenigen, unexakten Daten sich primär auf das Kniegelenk beziehen und auch keine Angaben der zur Grunde liegenden Defektgröße vorhanden sind.

Überblick knochenmarkstimulierender Verfahren

Knochenmarkstimulierende Verfahren sind gemäß dem aktuellen Stand der Literatur für «kleinere» osteo-chondrale Läsionen – $\leq 2,5$ cm² – chirurgische Therapie der Wahl (s. Abb.1, Details zur Indikation s.u.) und sind neben den «Transplantationsverfahren» eine Säule knorpelrekonstruktiver, chirurgischer Therapieoptionen. Dazu zählen die Abrasionsarthroplastik, die Mikrofrakturierung sowie An-

bohrungs-Verfahren. **Abbildung 2** gibt einen Überblick.

Abrasion

Die arthroskopische Abrasions-Arthroplastik bezeichnet im Wesentlichen ein umfassendes Debridement geschädigten Knorpelgewebes sowie der gesamten subchondralen Knochenlamelle. Insofern wird dies oft als Therapieoption bei Arthrose eingesetzt, da hier meist eine ausgeprägte subchondrale Sklerose besteht und damit ein Anwachsen des Regenerats nicht möglich ist [12]. Die Intention dabei ist, den totalen Gelenkersatz zumindest zu verzögern und den Defekt mit einem fibrocartilaginären Gewebe zu füllen [13]. Die Abrasions-Arthroplastik ist in gewissem Maße von den knochenmarkstimulierenden Verfahren abzugrenzen, da sie primär als Therapieoption bei Arthrose gilt, somit also ein anderes Indikationsprofil hat.

Mikrofrakturierung und Bohrverfahren (Microdrilling etc.)

Die prominenteste Rolle unter knochenmarkstimulierenden Verfahren nimmt die Mikrofrakturierung ein, da sie wissenschaftlich am besten fundiert ist. Erstmals wurde die Mikrofrakturierung durch Steadman et al. 1994 beschrieben und soll historisch auf die «Pridie-Bohrung» zurückgehen. Wobei Pridie tiefe Bohrlöcher mit 45 mm Durchmesser durchgeführt hat und die Mikrofrakturierung deutlich kleinere, oberflächlichere Perforationen setzt, sodass sich die Behandlungskonzepte doch deutlich unterscheiden [14,15].

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass kleinere Bohrungen mit Tiefen bis zu 10 mm deutlich verbesserte Regenerationsgewebe bedingen [16].

Das Wirkprinzip von Anbohrungs-Verfahren und der Mikrofrakturierung ist dasselbe. Durch Eröffnen

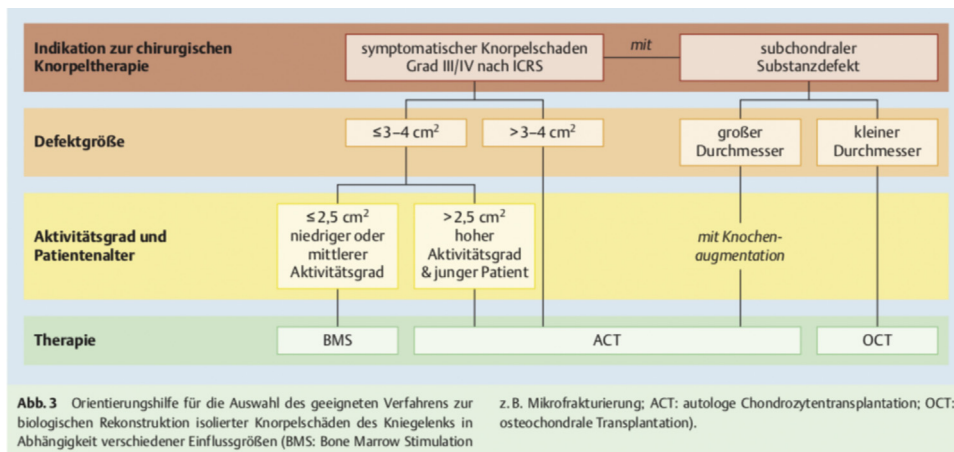


Abbildung 1
Orientierungshilfe nach Niemeyer et al [49] (BMS = bone marrow stimulation = knochenmarkstimulierende Verfahren).

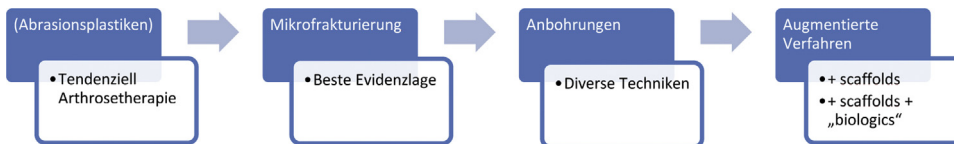


Abbildung 2
Übersicht knochenmarkstimulierender Verfahren.

der subchondralen Knochenlamelle kommt es zu einer Einblutung in den Defekt. Insofern ist der Metabegriff «knochenmarkstimulierend» fraglich exakt, da das Knochenmark eigentlich nicht stimuliert wird, sondern eine Blutung in den Defekt initiiert wird. Ergebnis der Einblutung aus dem subchondralen Knochen ist ein Koagulum aus Knochenmark und Blut. Dieses führt zur chondrogenen Differenzierung der eingewanderten Stamm- bzw. Progenitorzellen und bildet ein fibrocartilaginäres Mischgewebe [17]. Dieses ist dem originären, hyalinen Gelenknorpel in Bezug auf die biomechanischen Eigenschaften unterlegen und führt zu einer inkonstanten Defektfüllung [18].

Augmentierte Verfahren

Um die Nachteile der knochenmarkstimulierenden Verfahren auszugleichen, wurden Biomaterialien zur Un-

terstützung der Defektheilung eingesetzt. Erster Schritt der Weiterentwicklung war die Kombination der Mikrofrakturierung mit einer Matrix. Der medizinische Hintergrund dieser AMABMS («autologous matrix-augmented bone marrow stimulation») war, durch die Matrix das Blutgerinnsel in der Defektzone zu stabilisieren und im Sinne eines Geweberegenerations-Ansatzes die chondrogene Differenzierung der, primär mesenchymalen Stamm- bzw. Progenitorzellen (MSCs), zu unterstützen. Diese Unterstützung geschieht zum einen durch einen mechanischen Schutz des Defekts durch die Matrix und zum anderen durch die bessere Konzentration von Wachstumsfaktoren und Zellen im Defekt [19]. Der in der Literatur gebräuchlichere Begriff «AMIC» (autologe matrix-induzierte Chondrogenese) bezeichnet dieselbe Technik, ist jedoch ein von der Firma

«Geistlich» etablierter Begriff. Bevorzugtes Matrizen-Material besteht aus einem Kollagen-I/III-Geflecht. Weiterhin wurden auch Hyaluronsäurebasierte Matrizen (wie beispielsweise HyaloFast©) zusammen mit knochenmarkstimulierenden Verfahren und Knochenmarkaspiraten erfolgreich angewandt [20]. Die AMIC© Methode wurde 2010 von Benthien und Behrens publiziert [21].

Biologics

Ein nächster Schritt der Weiterentwicklung war die Kombination der Matrixaugmentation mit «biologics» wie autologe Blutprodukte (PRP) oder Gewebekonzentrate (BMAC, Fett etc.). Am meisten verwendete Quelle für die Gewinnung zusätzlicher MSCs sind konzentriertes Knochenmarkaspirat (BMAC) und Fett. Die Überlegung dabei ist, die absolute Zahl mesenchymaler Stamm- bzw. Progenitorzellen und damit die Zahl von

Zellen mit dem Potential zu chondrogenen Differenzierung zu erhöhen und die (Wachstums-)Faktoren, die ebenfalls die chondrogene Differenzierung positiv beeinflussen, zu erhöhen. Zudem wird plättchenreiches Plasma (PRP) gerne additiv verwendet, um den Effekt der diversen Wachstumsfaktoren, der Mikrovesikel, des autologen Fibrins etc. nutzen zu können. Diese Verfahren können mit oder ohne Perforation der Knochenlamelle angewandt werden. Inwiefern die oben angesprochenen »parakrinen« Faktoren, allen voran lösliche Faktoren sowie Microvesikel und Exosomen, nicht eine deutlich prominentere Rolle in der durch »biologics« dokumentiert, mediierten Effekte spielen, ist Gegenstand aktueller Diskussion in der Literatur [22].

Festzuhalten bleibt, dass »biologics«, insbesondere in Kombination mit Matricen, für die Behandlung kleiner bis mittlerer ($<3,5 \text{ cm}^2$) Läsionen zu empfehlen sind, jedoch durch Langzeitergebnisse untermauert werden müssen.

Abschließen bleibt festzuhalten, dass augmentierte Techniken in Kombination mit BMAC auch für größere Knorpeldefekte anwendbar sind und somit eine »Brücke« bzw. einzeitige Alternative hin zur ACT darstellen.

Indikationen, Kontraindikationen und Risikofaktoren

Indikationen

Die Datenlage bezüglich des Spontanverlaufs osteochondraler Läsionen ist, unabhängig von der Läsionsgröße eingeschränkt, wobei in klinischen Studien gezeigt werden konnte, dass auch asymptomatische Knorpelläsionen zur Progression neigen. Das klinische Erscheinungsbild ist auch bei kleinen Läsionen unterschiedlich und reicht von asympto-

matisch bis stark schmerzhaft; dies erschwert die Indikationsstellung. Dennoch besteht weitgehend Konsens, dass die symptomatische, vollständige Knorpelläsionen Indikation zur chirurgischen Therapie darstellt. Zur Klassifikation wird die ICRS-Einteilung priorisiert [23].

Als erster Schritt jeder Intervention ist die exakte Ursachenanalyse bezüglich der Geometrie (Beinachse etc.), der subchondralen Knochenqualität [1] (Zyste, Ödem etc.) sowie der Morphologie des Knorpelschadens. Die ersten beiden Punkte sind Gegenstand anderer Kapitel (s. Kapitel 1), wobei hier Augenmerk auf die Morphologie des Knorpelschadens gelegt werden soll.

Die typische Indikation stellt die isolierte, also von gesundem Gewebe umgebene Knorpelläsion von $\leq 2,5 \text{ cm}^2$ dar. Im klinischen Alltag kann dies auch auf isolierte, von degenerativem Gewebe umgebene, Knorpelläsionen ausgeweitet werden [24]. Abgegrenzt muss diese Genese jedoch zu diffusen Schäden – im Sinne einer diffusen Früharthrose – werden, die keine Indikation für knochenmarkstimulierende Verfahren darstellen. Große Meta-Analysen zeigten die Defektgröße als wesentlichsten, einschränkenden Faktor [25]. Zudem korreliert ein Patientenalter über 40 mit einer ungünstigeren Prognose [26]. Daher sind die Indikationskriterien für Mikrofrakturierung bzw. knochenmarkstimulierende Verfahren wie folgt:

- Symptomatische, vollständig-isolierte Knorpelläsion $\leq 2,5 \text{ cm}^2$
- Ausreichende Patienten-Compliance/Adherence
- Patientenalter, idealtypisch < 40 a

Technik

Die klassische Mikrofrakturierung wurde 1994 von Steadman et al. erstpubliziert. Bei dieser Technik wird

zuerst der Knorpeldefekt arthroskopisch dargestellt, vermessen und debridert, sodass klare Wundränder entstehen. In einem zweiten Schritt werden mit einer Ahle bzw. mit einem kubischen Stößel 2–4 mm tiefe Löcher in einem ungefähren Abstand von 3–4 mm gesetzt. Diese Tiefe ermöglicht ausreichende Einblutung, ohne die Knochenlamelle zu sehr zu destruieren. Der Abstand stellt sicher, dass zwischen den Stanzlöchern genug Knochenmaterial bestehen bleibt, um ausreichend Stabilität zu gewährleisten [15].

Die Überlegung, dass es durch die von Steadman et al. (2002) verwendeten Stößel zu einer Verdichtung der Knochenlamelle und somit zu einem suboptimalen Ergebnis kommen kann, war Anlass, diverse Bohrtechniken mit demselben Zweck zu untersuchen. Welche Methode überlegen ist lässt sich mit den gegenwärtigen Daten jedoch noch nicht abschließend beantworten [27,28]. Bei den augmentierten Verfahren wird das Procedere komplexer. Zum einen kann es herausfordernd sein, die Matrix unzerstört über ein arthroskopisches Portal einzubringen. Zum anderen muss, wenn es angewandt wird, das zusätzliche Präparat – wie BMAC, PRP, autologer Fibrinkleber etc. – gewonnen, prozessiert und korrekt appliziert werden.

Um die Matrix unbeschadet ins Gelenk einzubringen, muss oft eine »mini-open“-Arthrotomie durchgeführt werden. Manchmal genügt das kontrollierte Einbringen der Matricen über Kanülen durch die meist erweiterten, arthroskopischen Portale. Für das korrekte Zuschneiden der Matrix wird oftmals, wie bei ACTs, eine Schablone aus Alufolie der Nahtmaterialverpackung geformt. Nach dem Einbringen der Matrix muss das Gelenk langsam und kontrolliert unter arthroskopischer Kontrolle bewegt werden, um die Stabilität und die korrekte Position

der Matrix zu überprüfen. Manche Operateure fixieren die Matrix mit – vorzugsweise – autologem Fibrinkleber, von dem zusätzlich angenommen werden kann, dass durch die darin vorhandenen Wachstumsfaktoren der Regenerationsprozess unterstützt wird.

BMAC harvesting and processing

Für eine 2x2 cm Hyaluronsäurematrix wie beispielsweise HyaloFast® werden ca. 2 ml BMAC benötigt, um diese suffizient zu beimpfen. Aus 60–70 ml Knochenmarkaspirat können nach der Zentrifugation ca. 6 ml BMAC gewonnen werden. Daraufhin wird die Matrix wie oben beschrieben in den Defekt eingebracht. Um Knochenmarkaspirat gewinnen zu können, wird die PatientIn in Rückenlage positioniert. Meist wird Knochenmarkaspirat aus dem ipsilateralen Beckenkamm, knapp hinter der Spina iliaca superior anterior entnommen. Alternativ können auch andere Lokalisationen zum BMAC-Gewinn verwendet werden, beispielsweise der distale Femur im Rahmen einer parallel angewandten Umstellungsosteotomie. Nach einer kleinen Hautinzision ebendort, wird ein scharfer Trocher mit einer Aspirationsnadel zwischen der Kortikalis ungefähr 3–5 cm tief in den Knochen eingebracht. Ziel sind 60–70 ml Aspirat. Häufig verwendete Systeme sind beispielsweise die „Harvest Technologies system“ (Plymouth, MA), the „Cobe 2991 Cell Processor“ (Terumo BCT, Paris, France) or the „Smart-Prep“ System (Smart PRP, Harvest Technologies Corp, Plymouth, Massachusetts) [29]. Die anschließende Zentrifugation entfernt Erythrozyten und Plasma und erhöht die Konzentration mesenchymaler Stamm- bzw. Progenitorzellen, da diese im nicht zentrifugierten Konzentrat ca. 0,001–0,01% beträgt [30]. Zudem ist auch die Konzentration von Thrombozyten und deren Wachstumsfaktoren höher,

wodurch der Regenerationsprozess im Verdacht steht, weiter unterstützt zu werden. Eine durchschnittliche Knochenmarksaspirat-Zentrifugation dauert 15 Minuten. Ein neues System (Marrow Cellution®) mit lateralen Aspirationslöchern und fragmentierter Aspirationsstechnik konnte die Stammzellkonzentration ohne Zentrifugation erhöhen und somit die Prozesszeit drastisch verkürzen. Ein weiterer Vorteil dieses Systems besteht darin, dass Probleme durch EU-Regulationen im Zusammenhang mit Zellmanipulation durch Zentrifugation vermieden werden.

Klinische Ergebnisse

Mikrofrakturierung und augmentierte Verfahren

Einige klinische Studien konnten eine Überlegenheit der augmentierten Verfahren im Vergleich zur klassischen Mikrofrakturierung zeigen [31,32].

Klinische Ergebnisse der additiv zur Mikrofrakturierung ohne Matrix zugefügten MSCs aus Fettgewebe im Vergleich zu Mikrofrakturierung alleine zeigten bessere Outcomes des KOOS Scores (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) und dem MOCART Score (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue Score) im Verlauf von 24 Monaten [33]. Zu keinen klinisch signifikant besseren Ergebnissen nach additiver Applikation von PRP im Vergleich mit Mikrofrakturierung alleine kam es im Verlauf von 24 Monaten bezogen auf Schmerz (via «Visual Analogue Scale») und IKDC («International Knee Documentation Committee Score») [34].

Etwas besser untersucht ist die Verwendung von «biologics» in Zusammenhang mit augmentierten Verfahren. Vannini et al. augmentierten ihre Matrizen mit Knochenmarkaspirat, wobei die Regeneratqualität in

Richtung hyaliner Gelenkknorpel verbessert werden konnte [35]. Gobbi et al. verglich Mikrofrakturierung mit einer HA-BMAC (Hyaluronsäure Matrix und BMAC) wobei bessere klinische Outcomes bei einer 2- bis 5-jährigen Nachbeobachtungszeit bezogen auf den IKDC Score, den Tegner Score und KOOS Score der HA-BMAC Gruppe gezeigt werden konnten [20]. Murawski et al. empfehlen in ihrem Konsensus meeting von 2018 die zusätzliche Gabe von BMAC auf verwendete Matrizen bei osteochondralen Läsionen des Talus mit Evidenzniveau C [36]. Hintergrund für diese Empfehlung sind Untersuchungen von Giannini et al., die in einem Beobachtungszeitraum von bis zu 24 Monaten signifikante Verbesserungen des AOFAS Scores und der histologischen Ergebnisse zeigten konnten [37]. Jedoch zeigte eine Folgeuntersuchung, dass diese Ergebnisse sich nach 36–48 Monaten wieder verschlechtern [38]. Somit kann zusammengefasst werden, dass die klinischen Ergebnisse zwar gut sind, meist aber inkonstant und variabel über die Zeit (Tabelle 1). In einer großen Review-Arbeit von Vavken et al. wird abschließend jedoch in Frage gestellt, Mikrofrakturierung per se als Goldstandard anzusehen. Die Gründe dafür sind vielschichtig. Zum einen stammen alle vorhandenen Daten aus wenigen RCTs und zum anderen gibt es Hinweise, dass vor allem kleine Knorpelläsionen sich selbst regenerieren. Auch scheinen individuelle Risikofaktoren wie Ausmaß der Inflammation oder genetische Prädisposition prominente Rollen für das klinische Outcome zu spielen. Vavken et al. verweisen somit auf neuere Methoden wie matrixaugmentierte Verfahren in Kombination mit «biologics», auch wenn derzeit dazu keine ausreichenden Daten verfügbar sind [39]. Gao et al. zeigen in ihrer systematischen Übersichtsarbeit von 2019 die

Tabelle 1. Abkürzungen.

ACT	“autologous chondrocyte transplantation” = “autologe Knorpelzelltransplantation”
AMABMS	“autologous matrix-augmented bone marrow stimulation” “autologe matrix-augmentierte Knochenmarkstimulation”
AMIC®	“autologe – matrix induzierte Chondrogenese” = AMABMS CAVE: Markenname “Geistlich”
BMAC	“bone marrow aspirate concentrate” = “konzentriertes Knochenmarkaspirat”
BMS	„Bone Marrow Stimulation“, entspricht im Deutschen „knochenmarkstimulierenden Verfahren“
HA-BMAC	„hyaluronic acid (scaffold) and bone-marrow-aspirate concentrate“
IKDC	«International Knee Documentation Committee Score»
KOOS	«Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score»
MOCART	«Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue Score»
MSC	„mesenchymal stem cells“/ “mesenchymale Stammzellen“
PRP	„platelet rich plasma“ = „plättchenreiches Plasma“
VAS	«Visual Analogue Scale»

aktuell vorhandene Evidenz für rein augmentierte Verfahren gelenkspezifisch. Von den 28 eingeschlossenen Arbeiten untersuchen 12 das Kniegelenk, 12 das Sprunggelenk und 4 das Hüftgelenk [40]. Dabei war nur eine Level-1-Studie, die bei mittleren Defektgrößen von 3,6cm² eine 5-Jahres-Überlegenheit von augmentierten Verfahren versus Mikrofrakturierung alleine zeigen konnte [41]. In Summe schlossen die Autoren auf zu wenig vorhandene, hoch-qualitative Arbeiten unabhängig vom Gelenk um wissenschaftliche harte-fundierte Aussagen treffen zu können.

Komplikationen, potentielle

Nach Mikrofrakturierungen treten gehäuft intraläsionale Osteophyten (bis zu 25% der PatientInnen) und Zysten (bis zu 33% der PatientInnen) auf [42]. Zudem ist die Nachhaltigkeit der Methode über mehrere Jahre hinweg meist nicht gegeben bzw. es kommt nach ca. 1,5 bis 5 Jahren wieder zu einer Verschlechterung der klinische Outcome Scores [43,44]. Zudem konnte gezeigt werden, dass postoperativ auftretende, subchondrale Knochenmarködeme

negativ mit der Quantität an Regeneratgewebe korrelieren [42].

Sportrückkehr

Postoperative Sportfähigkeit

In einer Meta-Analyse von Krych et al. konnte eine durchschnittliche «return-to-sports»-Rate von 76% nach knorpelregenerativen Eingriffen am Knie gezeigt werden. Die Rückkehrate nach einer Mikrofrakturierung betrug im Mittel 58%, wobei durchschnittlich 9,1 Monate dazu benötigt wurden [45].

In einem Review von Campbell et al. wurde eine «return-to-sports»-Rate von 75% gefunden, wobei definiert war, dass Athleten auf das präoperative Leistungsniveau zurückkehren mussten. Dennoch zeigten die osteochondrale Transplantation (84%) und die autologe Chondrozytentransplantation (88%) bessere «return-to-sports»-Raten. Die Autoren schlossen somit, dass es nach Mikrofrakturierung durchaus eine Rückkehr zum präoperativen Sportniveau gibt, diese jedoch verglichen mit anderen knorpelchirurgischen Verfahren am wenigsten wahrscheinlich ist. Zudem

zeigten sich Faktoren wie eine kurze präoperative Symptombdauer, jüngerer Alter, keine vorangehenden Knie OPs, rigorosere Reha-Programme und allgemein kleinere Läsionen als prognostisch günstig für die «return-to-sports»-Rate [46].

Eine rezente Studie von Vannini et al. für den Talus zeigte, dass bei nahezu alle PatientInnen nach Matrix-BMAC Behandlung zu einer «daily activity» zurückkehrten und 73% davon auf das präoperative Sportniveau [47].

Mithoefer et al. kam zu einem ähnlichen Schluss, dass die «return to sports»-Rate bei der Mikrofrakturierung unter verglichenen Standardknorpelchirurgischen Eingriffen mit nur knapp über 50% am geringsten war, wohingegen diese bei der ACT am höchsten war. Zudem reduzierte die Mikrofrakturierung das allgemeine Aktivitätsniveau und führte nicht zu nachhaltigen Langzeitergebnissen [48].

Conclusio

Knochenmarkstimulierende Verfahren, allen voran die Mikrofrakturierung bzw. (Mikro-)Anbohrungen zeigen bei kleinen Knorpeldefekten zufriedenstellende klinische Ergebnisse. Diese können in vielen Fällen nicht langfristig erhalten werden. Die return-to-activity-Rate und return-to-sport-Rate ist, verglichen mit anderen knorpelchirurgischen Verfahren, deutlich geringer. Das klinische Ergebnis scheint oftmals von dem Zusammenspiel individueller Risikofaktoren wie genetischer Prädisposition oder dem individuellen Ausmaß der Inflammation abzuhängen. Diese Überlegungen bedingen eine Empfehlung in Richtung augmentierter Verfahren in Kombination mit «biologics», wobei die Datenlage derzeit für eine abschließende Beurteilung nicht ausreichend ist. Bei größeren

Defekten geht die Empfehlung in Richtung der autologen Knorpelzell-plantation.

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Appendix A. Zusätzliche Daten

Zusätzliche Daten verbunden mit diesem Artikel finden sich in der Online-Version unter: <https://doi.org/10.1016/j.orthtr.2019.11.003>.

Literatur

- [1] H. Madry, The subchondral bone: a new frontier in articular cartilage repair, *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* 18 (4) (2010) 417–418. , <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-010-1071-y>.
- [2] I.R. Murray, M.T. Benke, B.R. Mandelbaum, Management of knee articular cartilage injuries in athletes: chondroprotection, chondrofacilitation, and resurfacing, *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-015-3509-8>.
- [3] P.N. Chalmers, H. Vigneswaran, J.D. Harris, B.J. Cole, Activity-Related Outcomes of Articular Cartilage Surgery: A Systematic Review, *Cartilage.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1177/1947603513481603>.
- [4] C. Gaissmaier, J. Fritz, B. Schewe, K. Weise, J. Mollenhauer, W. Aicher, Cartilage Defects: Epidemiology and Natural History, *Osteosynthesis Trauma Care.* 14 (3) (2006) 188–194. , <http://dx.doi.org/10.1055/s-2006-942234>.
- [5] E. Peña, B. Calvo, M.A. Martínez, M. Doblaré, Effect of the size and location of osteochondral defects in degenerative arthritis. A finite element simulation, *Comput Biol Med.* 37 (3) (2007) 376–387. , <http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2006.04.004>.
- [6] D.D. Anderson, S. Chubinskaya, F. Guilak, et al., Post-traumatic osteoarthritis: improved understanding and opportunities for early intervention, *J Orthop Res.* 29 (6) (2011) 802–809. , <http://dx.doi.org/10.1002/jor.21359>.
- [7] F. Cicuttini, C. Ding, A. Wluka, S. Davis, P.R. Ebeling, G. Jones, Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study, *Arthritis Rheum.* 52 (7) (2005) 2033–2039. , <http://dx.doi.org/10.1002/art.21148>.
- [8] C. Ding, F. Cicuttini, F. Scott, C. Boon, G. Jones, Association of prevalent and incident knee cartilage defects with loss of tibial and patellar cartilage: a longitudinal study, *Arthritis Rheum.* 52 (12) (2005) 3918–3927. , <http://dx.doi.org/10.1002/art.21474>.
- [9] D.C. Flanigan, J.D. Harris, T.Q. Trinh, R. A. Siston, R.H. Brophy, Prevalence of chondral defects in Athletes' Knees: A systematic review, *Med Sci Sports Exerc.* (2010), <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181d9eea0>.
- [10] D.P. Piasecki, K.P. Spindler, T.A. Warren, J.T. Andrich, R.D. Parker, Intra-articular injuries associated with anterior cruciate ligament tear: Findings at ligament reconstruction in high school and recreational athletes. An analysis of sex-based differences, *Am J Sports Med.* (2003), <http://dx.doi.org/10.1177/03635465030310042101>.
- [11] S. Bollen, Epidemiology of knee injuries: Diagnosis and triage, *Br J Sports Med.* (2000), <http://dx.doi.org/10.1136/bjism.34.3.227>.
- [12] L.L. Johnson, Arthroscopic abrasion arthroplasty: A review, In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.*; (2001), <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-200110001-00028>.
- [13] P. Siparsky, M. Ryzewicz, B. Peterson, R. Bartz, Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: are there any evidence-based indications? *Clin Orthop Relat Res.* (2007), <http://dx.doi.org/10.1097/BL0.0b013e318c1802>.
- [14] K.H. Pridie, A method of resurfacing osteoarthritic knee joints, *J Bone Jt Surg.* (1959), <http://dx.doi.org/10.1186/ar4301>.
- [15] J.R. Steadman, W.G. Rodkey, K.K. Briggs, Microfracture to Treat Full-Thickness Chondral Defects: Surgical Technique, Rehabilitation, and Outcomes. *J Knee Surg.* (2002).
- [16] M. Eldracher, P. Orth, M. Cucchiari, D. Pape, H. Madry, Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects, *Am J Sports Med.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1177/0363546514547029>.
- [17] F. Shapiro, S. Koide, M.J. Glimcher, Cell origin and differentiation in the repair of full thickness defects of articular cartilage, *J Bone Jt Surg.* (1993).
- [18] K. Mithoefer, R.J. Williams, R.F. Warren, et al., The Microfracture Technique for the Treatment of Articular Cartilage Lesions in the Knee, *J Bone Jt Surg Am.* (2005), <http://dx.doi.org/10.2106/JBJS.D.02846>.
- [19] J. Gille, U. Meisner, E.M. Ehlers, A. Müller, M. Russlies, P. Behrens, Migration pattern, morphology and viability of cells suspended in or sealed with fibrin glue: A histomorphologic study, *Tissue Cell.* (2005), <http://dx.doi.org/10.1016/j.tice.2005.05.004>.
- [20] A. Gobbi, G.P. Whyte, One-stage cartilage repair using a hyaluronic acid-based scaffold with activated bone marrow-derived mesenchymal stem cells compared with microfracture: five-year follow-up, *Am J Sports Med.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1177/0363546516656179>.
- [21] J.P. Benthien, P. Behrens, Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) A one-step procedure for retro-patellar articular resurfacing, *Acta Orthop Belg.* (2010), <http://dx.doi.org/10.1177/1947603509360044>.
- [22] S. Keshtkar, N. Azarpira, M.H. Ghahremani, Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Novel frontiers in regenerative medicine, *Stem Cell Res Ther.* (2018), <http://dx.doi.org/10.1186/s13287-018-0791-7>.
- [23] M. Brittberg, Evaluation of cartilage injuries and cartilage repair, *Osteologie.* (2000), <http://dx.doi.org/10.2106/00004623-200300002-00008>.
- [24] T. Minas, A.H. Gomoll, S. Solhpour, R. Rosenberger, C. Probst, T. Bryant, Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis, In: *Clinical Orthopaedics and Related Research.*; (2010), <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-009-0998-0>.
- [25] K. Mithoefer, T. Mcadams, R.J. Williams, P.C. Kreuz, B.R. Mandelbaum, Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: An evidence-based systematic analysis, *Am J Sports Med.* (2009), <http://dx.doi.org/10.1177/0363546508328414>.
- [26] P.C. Kreuz, C. Erggelet, M.R. Steinwachs, et al., Is Microfracture of Chondral Defects in the Knee Associated With Different Results in Patients Aged 40 Years or Younger? *Arthrosc J*

- Arthrosc Relat Surg. (2006), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2006.06.020>.
- [27] H. Chen, C.D. Hoemann, J. Sun, et al., Depth of subchondral perforation influences the outcome of bone marrow stimulation cartilage repair, *J Orthop Res.* (2011), <http://dx.doi.org/10.1002/jor.21386>.
- [28] H. Chen, J. Sun, C.D. Hoemann, et al., Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair, *J Orthop Res.* (2009), <http://dx.doi.org/10.1002/jor.20905>.
- [29] I.R. Murray, P.G. Robinson, C.C. West, et al., Reporting Standards in Clinical Studies Evaluating Bone Marrow Aspirate Concentrate: A Systematic Review, *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* (2018), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2017.11.036>.
- [30] P. Kasten, I. Beyen, M. Egermann, et al., Instant stem cell therapy: characterization and concentration of human mesenchymal stem cells in vitro, *Eur Cell Mater.* (2008), <http://dx.doi.org/10.22203/eCM.v016a06>.
- [31] J. Gille, P. Behrens, P. Volpi, et al., Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: Data of the AMIC Registry, *Arch Orthop Trauma Surg.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1007/s00402-012-1621-5>.
- [32] M. Volz, J. Schaumburger, H. Frick, J. Grifka, S. Anders, A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years, *Int Orthop.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-016-3391-0>.
- [33] Y.-G. Koh, O.-R. Kwon, Y.-S. Kim, Y.-J. Choi, D.-H. Tak, Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells With Microfracture Versus Microfracture Alone: 2-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial, *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2015.09.010>.
- [34] A. Mancò, R. Goderecci, A. Ruggetti, et al., Microfracture versus microfracture and platelet-rich plasma: Arthroscopic treatment of knee chondral lesions. A two-year follow-up study, *Joints.* (2016), <http://dx.doi.org/10.11138/jts/2016.4.3.142>.
- [35] F. Vannini, M. Battaglia, R. Buda, M. Cavallo, S. Giannini, "One step" treatment of juvenile osteochondritis dissecans in the knee: clinical results and T2 mapping characterization, *Orthop Clin North Am.* (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.joc.2012.02.003>.
- [36] B.B. Rothrauff, C.D. Murawski, C. Anghong, et al., Scaffold-Based Therapies: Proceedings of the International Consensus Meeting on Cartilage Repair of the Ankle, *Foot Ankle Int.* 39 (1_suppl) (2018), <http://dx.doi.org/10.1177/1071100718781864>, 41S–47S..
- [37] S. Giannini, R. Buda, F. Vannini, M. Cavallo, B. Grigolo, One-step bone marrow-derived cell transplantation in talar osteochondral lesions, *Clin Orthop Relat Res.* (2009), <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-009-0885-8>.
- [38] S. Giannini, R. Buda, M. Battaglia, et al., One-step repair in talar osteochondral lesions: 4-Year clinical results and T2-mapping capability in outcome prediction, *Am J Sports Med.* (2013), <http://dx.doi.org/10.1177/0363546512467622>.
- [39] C. Erggelet, P. Vavken, Microfracture for the treatment of cartilage defects in the knee joint – A golden standard? *J Clin Orthop Trauma.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcot.2016.06.015>.
- [40] L. Gao, P. Orth, M. Cucchiari, H. Madry, Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence, *Am J Sports Med.* 47 (1) (2019) 222–231. , <http://dx.doi.org/10.1177/0363546517740575>.
- [41] S. Anders, M. Volz, H. Frick, J. Gellissen, A Randomized, Controlled Trial Comparing Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC®) to Microfracture: Analysis of 1- and 2-Year Follow-Up Data of 2 Centers. *Open Orthop J.* 7 (1) (2013) 133–143. , <http://dx.doi.org/10.2174/1874325001307010133>.
- [42] W.E. Brown, H.G. Potter, R.G. Marx, T.L. Wickiewicz, R.F. Warren, Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee, *Clin Orthop Relat Res.* (2004) 4f, <http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000129162.36302>.
- [43] P.C. Kreuz, M.R. Steinwachs, C. Erggelet, et al., Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee, *Osteoarthr Cartil.* (2006), <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2006.05.003>.
- [44] J.R. Steadman, K.K. Briggs, J.J. Rodrigo, M.S. Kocher, T.J. Gill, W.G. Rodkey, Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: Average 11-year follow-up, *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* (2003), <http://dx.doi.org/10.1053/jars.2003.50112>.
- [45] A.J. Krych, A. Pareek, A.H. King, N.R. Johnson, M.J. Stuart, R.J. Williams, Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis, *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1007/s00167-016-4262-3>.
- [46] A.B. Campbell, M. Pineda, J.D. Harris, D.C. Flanagan, Return to Sport after Articular Cartilage Repair in Athletes' Knees: A Systematic Review, *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.arthro.2015.08.028>.
- [47] F. Vannini, M. Cavallo, L. Ramponi, et al., Return to Sports After Bone Marrow-Derived Cell Transplantation for Osteochondral Lesions of the Talus, *Cartilage.* (2017), <http://dx.doi.org/10.1177/1947603516642574>.
- [48] K. Mithoefer, K. Hambly, S. Della Villa, H. Silvers, B.R. Mandelbaum, Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence, *Am J Sports Med.* (2009), <http://dx.doi.org/10.1177/0363546509351650>.
- [49] P. Niemeyer, S. Andereya, P. Angele, et al., Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks - Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU, *Z Orthop Unfall.* 151 (1) (2013) 38–47. , <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1328207>.

Korrespondenzadresse:

E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect