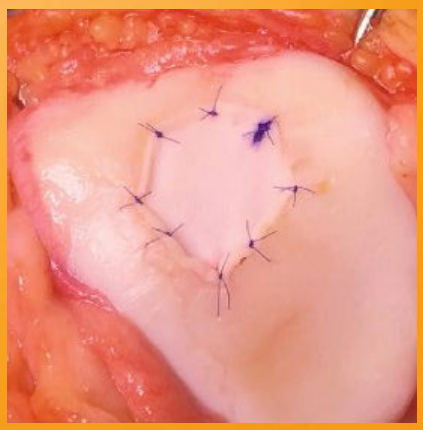
12 2018
7. Jahrgang

OUP

Orthopädische und Unfallchirurgische Praxis
www.online-oup.de

Vereinigung Süddeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen e.V.
www.vsou.de

THEMENSCHWERPUNKT
Knorpeltherapie



Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Regulation und Erstattung zellbasierter Therapien

KnorpelRegister DGOU: Was können wir aus der Versorgungsforschung lernen?

Stammzellen als Perspektive

Vor- und Nachbehandlung knorpelregenerativer Operationen am Kniegelenk

VSOU

Deutscher Ärzteverlag

This journal is regularly listed in CCMED/LIVIVO.

DP AG Postvertriebsstück – Entgelt bezahlt – 24751– Heft 12/2018
Deutscher Ärzteverlag GmbH – Postfach 40 02 65 – 50832 Köln

Vereinigung
Süddeutscher Orthopäden
und Unfallchirurgen e.V.

GESUNDHEIT
DURCH
BEWEGUNG.

67. JAHRESTAGUNG

2.–4. Mai 2019 | Baden-Baden

THEMEN 2019

Endoprothetik | Alterstraumatologie
Rheuma- und Tumororthopädie
Sportverletzungen und Sportschäden
Digitale Medizin | Freie Themen

KONGRESSPRÄSIDENTEN

Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees, Mainz
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Christian Heiß, Gießen

KONGRESSSEKRETÄRE

Dr. med. Thomas Klonschinski, Mainz
Dr. med. Ulrich Thormann, Gießen

www.vsou-kongress.de

conventus

Knorpeltherapie

Knorpelschäden führen zu einer Einschränkung der Gelenkfunktion, Reduktion der Lebensqualität und können im weiteren Verlauf die Grundlage für die Entwicklung einer Arthrose darstellen. Auch wenn die Pathophysiologie und die zugrunde liegenden Mechanismen einer Knorpelschädigung und deren Auswirkung auf das Gelenk noch nicht abschließend bekannt sind, so stellen Knorpelschäden ein Krankheitsbild mit hoher medizinischer und sozioökonomischer Relevanz dar. Das hat dazu geführt, dass innerhalb der vergangenen 25 Jahre innovative und moderne Verfahren zur operativen Behandlung von Knorpelschäden eingeführt und etabliert werden konnten. Hierzu gehören neben der autologen Knorpelzelltransplantation weiterhin die knochenmarkstimulierenden Techniken. Vor allem am Kniegelenk, aber auch an der Hüfte und dem Sprunggelenk sind die Techniken gut etabliert und es besteht hohe Einigkeit in der Indikation. So stellen die Mitglieder der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU um Christoph Becher im ersten Artikel des vorliegenden Hefts die aktuellen Empfehlungen der DGOU für die Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Hüfte und Sprunggelenk dar und berichten über die jeweiligen Besonderheiten des betroffenen Gelenks.

Auch und gerade die knochenmarkstimulierenden Techniken haben sich in den vergangenen Jahren durch die Kombination mit Biomaterialien weiterentwickelt. Hier ist eine große Zahl unterschiedlicher Materialien verfügbar, die sich in Bezug auf die Anwendung, aber auch durch die verfügbare Evidenz erheblich voneinander unterscheiden. Einen Überblick über die aktuell verfügbaren Produkte und den Hintergrund der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation (Matrix-BMS) geben Martin Volz und Co-Autoren, während wir im folgenden Artikel Autoren eines Herstellers autologer Knorpelzellen die Möglichkeit geboten haben, aus Firmensicht die aktuellen Probleme der Regulation und des Reimbursement autologer Knorpelzellen zu thematisieren. So stellt die Gruppe um Christoph Gaissmaier, Andre Roeder und Kristin Schindler den Einfluss dieser Punkte auf die Anwendung autologer Knorpelzellprodukte dar, die trotz hervorragender Evidenz weiterhin in Bezug auf Verfügung nicht unproblematisch erscheinen.

Zur guten Evidenz tragen eine große Anzahl prospektiv-randomisierter Studien bei, aber auch Registerdaten. So wurde

Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Jörg Jerosch
Hauptschriftleiter OUP

Prof. Dr. Philipp Niemeyer

im Oktober 2013 das KnorpelRegister DGOU gegründet, in welchem inzwischen mehr als 6000 Patienten registriert sind. Der Artikel zum Thema KnorpelRegister DGOU berichtet über das Prinzip und erste spannende Ergebnisse aus der Versorgungsforschung, bevor die Autoren Bode et al. einen Blick auf die Potenziale und Schwierigkeiten humaner adulter Stammzellen und deren mögliche Rolle im Rahmen der knorpelregenerativen Therapien in der Zukunft werfen.

Abgerundet wird der Themenblock durch einen Blick weg von der Operation. Nicht nur die klassische Rehabilitation, sondern auch die Vorbereitung auf die Operationen und die Begleitung bis zur Wiederaufnahme von Beruf und Sport spielen gerade bei Knorpeltherapien eine essenzielle Rolle, weshalb ein solches Heft nicht ohne den Beitrag von Wolfgang Schoch, Anja Hirschmüller und Heiner Bauer auskommen kann.

Wir hoffen, zu diesen spannenden Themen mit den vorliegenden Beiträgen einen interessanten aber auch inhaltlich nützlichen Überblick zum Thema „Knorpeltherapie“ zu geben und hoffen, dass Sie das Lesen genießen.

Prof. Dr. Philipp Niemeyer
OCM Orthopädische Chirurgie München
und Universitätsklinikum Freiburg

577 THEMENSCHWERPUNKT KNORPELTHERAPIE

WISSENSCHAFT / *RESEARCH*

ÜBERSICHTSARBEITEN / REVIEW

580 *Christoph Becher, Stefan Landgraeber, Stefan Fickert, Philipp Niemeyer, Peter Angele*
Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte
Treatment of cartilage defects in the knee, ankle and hip joint

588 *Martin Volz, Wolfgang Zinser, Daniel Guenther*
Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation
Matrix-augmented bone marrow stimulation

598 *Christoph Gaissmaier, Kristin Schindler, André Roeder, Klaus Maleck*
Regulation und Erstattung zellbasierter Therapien
Regulation and reimbursement of cell therapies

604 *Philipp Niemeyer, Gunther Spahn*
KnorpelRegister DGOU: Was können wir aus der Versorgungsforschung lernen?
German Cartilage Registry: What can we learn from registry data?

611 *Gerrit Bode, Bernd Rolauffs, Lisa Hohloch, Helge Eberbach, Norbert P. Südkamp, Michael T. Hirschmann*
Stammzellen als Perspektive
Mesenchymal stroma cells as a new perspective

615 *Anja Hirschmüller, Wolfgang Schoch*
Vor- und Nachbehandlung im Kontext knorpelregenerativer Operationen am Kniegelenk
Pre- and rehabilitation of patients with surgical treatment of cartilage defects of the knee

Freier Beitrag / Free topic

620 *Olaf T. Beck*
Knorpelinduktion mittels zellfreier Kollagenmatrix (Chondrofiller liquid)
Cartilage repair with cell-free collagen (Chondrofiller liquid)

AKTUELLES / *NEWS*

626 ARZT UND RECHT / MEDICINE AND LAW
Heiko Schott: Welches Verhalten ist im Falle einer Abmahnung angezeigt?

628 MARKT / MARKET

GESELLSCHAFTSMITTEILUNGEN / *SOCIETY NOTES*

629 DKOU-Kongresspräsidenten: Bäume pflanzen in Berlin
630 Tagungskalender
632 Impressum

Online-Ausgabe der OUP
www.online-oup.de

Alle wichtigen Ansprechpartner inkl. Kontaktdaten sowie das Impressum finden Sie auf **Seite 632**

Autorenrichtlinien
Bitte beachten Sie:
Die ausführlichen Autorenrichtlinien finden Sie im Internet unter
www.online-oup.de
zum Herunterladen.

Titelbildhinweis: Abbildungen 2a und 2d aus dem Beitrag Seite 580, © C. Becher

* bezogen auf Glucosaminhemisulfat

1 Rashkar J et al. Semin Arthritis Rheum 2016; 45(4): 542–548 • 2 Bruyère O et al. Osteoarthritis Cart 2008; 16: 254–260 • 3 Herrero-Beaumont G et al. Arthritis Rheum 2007; 56: 555–567

dona® 750 mg Filmtabletten, dona® 1500 mg Pulver zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen, dona® 250 mg überzogene Tabletten Wirkstoff: Glucosaminhemisulfat. Zusammensetzung: dona® 750: 1 Filmtablette enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 750 mg Glucosaminhemisulfat. *Sonstige Bestandteile:* Mikrokristalline Cellulose, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Talkum, Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1), Titandioxid, Ammoniummethacrylat-Copolymer, Triacetin. dona® 1500: 1 Beutel enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 1500 mg Glucosaminhemisulfat. *Sonstige Bestandteile:* Aspartam, Sorbitol (Ph. Eur.), Citronensäure, Macrogol 4000. dona® 250: 1 überzogene Tablette enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 250 mg Glucosaminhemisulfat. *Sonstige Bestandteile:* Carmellose-Natrium, Macrogolglycerolricinoleat, Croscarmellose-Natrium, Methacrylsäure-Ethacrylat Copolymer (1:1), Macrogol 6000, Magnesiumstearat, Maisstärke, mikrokristalline Cellulose, Natriumchlorid, hochdisperses Siliciumdioxid, Glucosesirup, Sucrose, Povidon 25, Dimeticon-alpha-Octadecyl-omega-hydroxypolyoxyethylen-o-Sorbitansäure-Wasser (35:1.5:0.1:63.4), Talkum, Triethylcitrat, Weißer Ton, Triacetin, Montanglycolwachs.
Anwendungsgebiete: Zur Linderung von Symptomen leichter bis mittelschwerer Arthrose des Kniegelenks. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen Glucosamin oder eines der sonstigen Bestandteile, Schwangerschaft, Stillzeit, Allergie gegen Schalentiere **Nebenwirkungen:** Häufig: Übelkeit, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen, Flatulenz, Verstopfung, Durchfall, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Somnolenz. Gelegentlich: Ödeme, Juckreiz, Hautrötung und Ausschlag, Hitzegefühl. Vereinzelt: Hypercholesterinämie. Nicht bekannt: allergische Reaktion, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Asthma und Verschlimmerung von Asthma, Erbrechen, Ikterus, Angioödem, Urticaria, Ödem, Periphere Ödeme, Erhöhung der Leberenzyme. Stand: März 2018, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 61352 Bad Homburg, www.medapharma.de

Mylan
Better Health for a Better World™

Christoph Becher[1], Stefan Landgraeber[2], Stefan Fickert[3, 4], Philipp Niemeyer[5, 6], Peter Angele[3, 7]

Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte

Zusammenfassung der Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration

Treatment of cartilage defects in the knee, ankle and hip joint

Guidelines from the group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU)

Zusammenfassung: Knorpelregenerative Therapieansätze zur Behandlung von fokalen traumatischen und degenerativen Knorpelschäden haben in den letzten Jahren an Stellenwert gewonnen. Mittlerweile ist das Verständnis für die Biologie des Knorpelschadens, die Relevanz in Bezug auf die Funktionseinschränkung, aber auch die Bedeutung für die Entstehung einer Arthrose deutlich gewachsen. Es konkurrieren unterschiedliche Strategien zur operativen Behandlung, welche grundsätzlich in knochenmarkstimulierende Verfahren und Transplantationstechniken unterschieden werden. Die Bedeutung des subchondralen Knochens und der Begleittherapien hat ebenfalls an Stellenwert gewonnen. Der vorliegende Artikel gibt eine Übersicht über die aktuellen Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU zur Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Hüfte und Sprunggelenk.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Knie, Hüfte, Sprunggelenk, Therapie, Operation

Zitierweise
Becher C, Landgraeber S, Fickert S, Niemeyer P, Angele P: Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte. Aktuelle Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration
OUP 2018; 7: 580–587 **DOI** 10.3238/oup.2018.0580–0587

Summary: In recent years, regenerative therapy options in the treatment of focal traumatic and degenerative cartilage defects have gained increasing significance. The understanding of the biology of cartilage defects, its relevance in terms of decreasing function and the development of osteoarthritis has considerably increased. Existing strategies have generally to be distinguished in bone marrow stimulation and transplantation techniques. Accordingly, the importance of the subchondral bone and additional procedures have been increasingly acknowledged. This article provides an overview on the current guidelines from the group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU) for the treatment of cartilage defects in the knee, ankle and hip joint.

Keywords: cartilage defect, knee, hip, ankle, therapy, surgery

Citation
Becher C, Landgraeber S, Fickert S, Niemeyer P, Angele P: Treatment of cartilage defects in the knee, ankle and hip joint. Guidelines from the Group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Traumatology (DGOU)
OUP 2018; 7: 580–587 **DOI** 10.3238/oup.2018.0580–0587

Knorpelchirurgie am Kniegelenk

Einleitung

Der Gelenkknorpel erfüllt wichtige funktionelle Aufgaben im Kniegelenk. Knorpelverletzungen, z.B. durch einen Unfall oder eine Sportverletzung ausgelöst, führen ohne adäquate Behandlung zur Arthrose.

In den letzten Jahren haben sich eine Vielzahl an erfolgreichen Therapieverfahren zur Behandlung von lokalen traumatischen Knorpeldefekten (Abb. 1) entwickelt, die den Gelenkknorpel früh nach Schädigung wieder regenerieren und somit die Arthrose verzögern oder sogar vermeiden können.

Die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens für den einzelnen Patienten hängt ab vom Knorpelschaden (u.a. Defektgröße, Defekttiefe), Anspruch des

[1] HKF – Internationales Zentrum für Hüft-, Knie- und Fußchirurgie, ATOS Klinik Heidelberg
[2] Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie Essen
[3] Sporthopaedicum Regensburg, Straubing, Berlin
[4] Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Universität Heidelberg
[5] OCM | Orthopädische Chirurgie München
[6] Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg
[7] Klinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg

Patienten sowie von eventuell vorliegenden zusätzlichen Gelenkverletzungen wie Bandinstabilitäten, Meniskuseinrissen und Abweichungen der mechanischen Beinachse. Diese Verletzungen müssen im Sinne einer multimodalen regenerativen Gelenktherapie mit korrigiert werden, um ein erfolgreiches Ergebnis für das entsprechende Knorpeltherapieverfahren zu ermöglichen.

Ätiologie und Epidemiologie

16 % der Knieverletzungen sind mit Knorpelschäden verbunden. Die Rate an vollschichtigen Knorpelschäden kann bei Profisportlern bis zu 40 % betragen. Die Prävalenz von Osteoarthrose ist bei Fußballspielern 5-fach vergrößert im Vergleich zur Kontrollpopulation. Neben rein traumatischen Ursachen führen Überbelastung von Gelenkanteilen sowie eine genetisch bedingte Schwächung des Knorpels zu Knorpelschäden.

Nicht jeder Knorpelschaden führt zur Arthrose, jedoch ist bekannt, dass das Risiko zur Ausbildung einer Arthrose mit der Größe des initialen Knorpelschadens korreliert. Daher stellen insbesondere große vollschichtige Knorpeldefekte für den Patienten Relevanz dar.

Bildgebung und Klassifikation

Eine konventionelle Röntgenaufnahme des Kniegelenks pa in 45°-Beugeposition stehend sowie eine streng seitliche Röntgenaufnahme des Kniegelenks erlauben die Beurteilung von eher fortgeschrittenen Degenerationen des Kniegelenks. Zur Klassifizierung dient hierbei im klinischen Alltag das Klassifizierungssystem nach Kellgren-Lawrence. Fortgeschrittene Schäden in den konventionellen Röntgenaufnahmen, wie Gelenkspaltverschmälerung, stellen zumeist für regenerative Knorpeltherapieverfahren eine Kontraindikation dar. Daher helfen konventionelle Röntgenaufnahmen als ein wichtiges initiales Bewertungskriterium für oder gegen regenerative Behandlung von Knorpeldefekten. Die Ganzbeinstandaufnahme erlaubt eine präzise Beurteilung der Beinachse und gehört daher zur Standarddiagnostik vor einer möglichen Knorpeltherapiebehandlung, um eine mögliche pathologische Überlastung des zu behandelnden Gelenkkompartiments zu erkennen.

Die Kernspintomografie ist das am häufigsten genutzte nicht invasive Verfahren, um Knorpelläsionen zu bewerten [1]. Vorteil ist dabei, dass neben der Knorpeldefekterkennung und -beurteilung eine gesamte Gelenkanalyse einschließlich des subchondralen Knochens möglich ist. Insbesondere für die frühzeitige Erkennung von Knorpelläsionen spielt die Kernspintomografie eine bedeutende Rolle, da klinische Symptome beim betroffenen Patienten unspezifisch und in Episoden vorliegen können.

Zur Klassifizierung von Knorpelschäden wird häufig der ICRS-Score verwendet, der initial für die makroskopische Bewertung entwickelt wurde [2]. Daher hat sich für die präoperative Defektbeurteilung ein neuer Bewertungsscore etabliert, das AMADEUS-Score-System (Area Measurement And DEpth & Underlying Structures). Mit AMADEUS werden 3 wichtige Parameter des Knorpeldefekts beschrieben: die Knorpeldefektgröße (area measurement), die Knorpeldefektmorphologie (depth) und die Beschreibung des subchondralen Knochens (underlying structures) [1].

Die Computertomografie (CT) erlaubt die Beurteilung des subchondralen Knochens. Insbesondere bei osteochondralen Läsionen lassen sich subchondrale Sklerosierung und Zystenbildung genau analysieren. Vor Behandlung von Knorpeldefekten des patellofemoralen Kompartiments stellt das Rotationsanalyse-CT ein wichtiges Beurteilungskriterium für knöchern bedingte Rotationsabweichungen in Femur und Tibia dar.

Therapie

In der modernen Gelenktherapie des Kniegelenks stehen eine Vielzahl von konservativen und operativen regenerativen Therapieoptionen bei Knorpelschäden zur Verfügung. Die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens hängt von Knorpeldefekt- und Patienten-spezifischen Parametern ab. Bei den Knorpeldefekt-spezifischen Parametern sind die jeweilige Ätiologie der Knorpelschädigung (traumatisch oder nicht traumatisch), die Symptomdauer (akut oder chronisch), die Knorpeldefektgröße sowie Knorpeldefekttiefe und die Ausdehnung des Knorpeldefekts in den subchondralen Knochen (ICRS-Klassifikation) zu nennen [2]. Anspruch des Patienten, sein Alter und Gewicht sowie vorliegende systemische Erkrankungen (z.B. Knochenstoffwechselstörungen) stellen bei den Patienten-spezifischen Parametern wichtige Entscheidungskriterien dar.

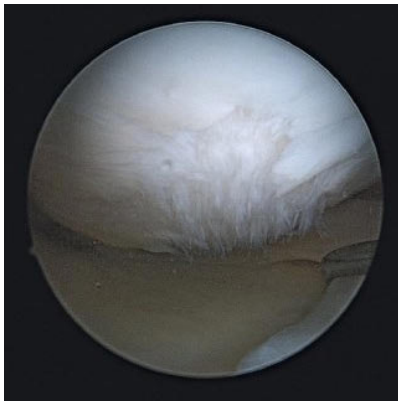


Abbildung 1 Fokal degenerativer Knorpelschaden am Kniegelenk: Während initial knorpelregenerative Techniken für die Behandlung traumatischer Knorpelschäden entwickelt wurden, stellen fokal degenerative Defekte eine zunehmende Indikation dar. Interessant erscheint aus wissenschaftlicher Sicht zu sein, die Grenze der Verfügbarkeit knorpelregenerativer Therapien bei früher Arthrose weiter zu untersuchen.

Erfolgreiche Knorpeltherapie ist nur bei gleichzeitiger Behandlung der zugrunde liegenden Ursache (z.B. Kreuzbandriss, Meniskusschaden) zu erwarten. Daher sind das Erkennen und die Behandlung der auslösenden Ursache dringend erforderlich, um eine Regeneration des Knorpelschadens und damit eine langfristige Wiederherstellung der Knorpelfunktion zu ermöglichen. Instabile Bandverhältnisse im Kniegelenk führen zu entsprechenden Scherbelastungen und reduzieren die Regeneratbildung nach Knorpeltherapie und Erhöhen das Transplantatversagen. Auch pathologische Belastungsspitzen, bedingt durch Abweichung der Beinachse, müssen behoben werden, um die Knorpelregeneration zum Erfolg zu führen. Daher wird bei Knorpelschaden und Achsabweichung das entsprechende Knorpeltherapieverfahren mit einer Korrektur der Achsabweichung verbunden.

Grundsätzlich sollten nur symptomatische Knorpeldefekte behandelt werden. Beschwerdefreie Patienten mit

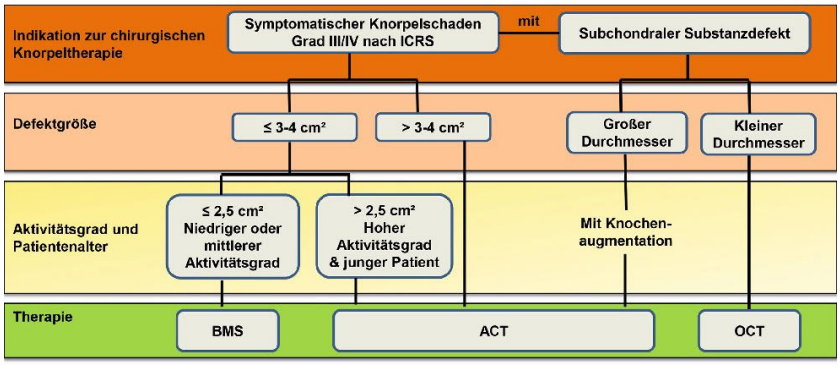


Abbildung 2 Aktuelle Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration zur Behandlung fokaler Knorpelschäden am Kniegelenk. Ergänzt zur der 2013 publizierten Empfehlung [3] wird ein Stellenwert der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation im Grenzbereich zwischen BMS und ACT gesehen, der in der damaligen Empfehlung noch keine Berücksichtigung gefunden hat [18].

zufällig radiologisch festgestellter chondraler oder osteochondraler Läsion sollten nicht operiert werden.

Konservative Therapie

Für die konservative Therapie bei Knorpelschäden stehen Physiotherapie und orthopädische Hilfsmittel, wie z.B. Einlagen und Gelenksorthesen, zur Verfügung, um den entsprechenden Gelenkbereich zu entlasten. Durch physikalische Therapie (Kälte-, Wärmeanwendung, Lymphdrainage, Ultraschall) können entzündliche Begleitveränderungen an Sehnen und Gelenkkapsel positiv beeinflusst werden.

Nicht steroidale Antiphlogistika, z.B. Diclofenac, führen zur Reduktion von Gelenkschmerzen und -entzündung und sind gerade akut nach Verletzung und nach operativem Eingriff eine gute therapeutische Ergänzung. Intraartikuläre Injektionen mit Hyaluronsäure oder Eigenblut (platelet rich plasma) können zudem Symptome wie Gelenkschmerzen und -erguss für eine Zeit von bis zu einem Jahr reduzieren. Eine kausale Behandlungsoption des Knorpeldefekts stellt dies jedoch nicht dar.

Bei subchondralen Ödemen mit Minderdurchblutung findet die Gabe von Vitamin D in Verbindung mit entlastenden Orthesen Anwendung. Hierbei sollte der Behandlungserfolg nach 6 Wochen durch eine Kontroll-Kernspintomografie überprüft werden.

Eine Vielzahl von Knorpelpräparaten und Nahrungsergänzungssubstanzen sind erhältlich. Da sie zeitweilig Beschwerden lindern können, sind sie geeignete Ergänzungspräparate. Jedoch können sie keine Regeneration eines Knorpelschadens erzielen.

Operative Therapie

Bei der operativen Versorgung von Gelenkknorpelschäden ist bei akut traumatischen Abscherverletzungen die frühzeitige Refixation des chondralen oder osteochondralen Fragments zu empfehlen.

Nur wenn eine Refixation nicht mehr möglich ist, stehen zur Behandlung von tiefgreifenden Knorpeldefekten (ICRS Grad III–IV) unterschiedliche biologische Knorpel-regenerative Verfahren zur Verfügung. Evidenzbasierte Empfehlungen wurden in den Behandlungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie) zusammengefasst (Abb. 2) [3]. Entscheidend für eine erfolgreiche Knorpelbehandlung ist hierbei eine möglichst frühzeitige Therapie beim Vorliegen von lokalisierten Knorpelschäden, um die Arthrose zu vermeiden.

Knorpelrefixation

Bei Verletzungen wie z.B. Kniescheibenluxation kommt es häufig zur Abscherung von Knorpel-Knochenanteilen. Im Akutfall können diese Fragmente, wenn sie gut erhalten sind, in den Defekt eingepasst und mit selbst auflösenden Pins fixiert werden. Die erfolgreiche Einheilung ist abhängig von der soliden Verbindung des Knorpel-Knochenanteils mit dem knöchernen Defektgrund.

Tissue-Response-Verfahren

Für chondrale Defekte unter 2,5 cm² empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU eine Anwendung von knochenmarkstimulierenden Techniken (z.B. Mikrofraktur) [3].

Während einer Gelenkspiegelung (Arthroskopie) wird mit Küretten ein steil abfallender und stabiler Knorpeldefektrand präpariert. Am Knorpeldefektgrund wird die kalzifizierende Schicht entfernt und anschließend die Knochenlamelle im Defektgrund mit Bohrern oder Meißeln durchbrochen. Dies führt zum Austritt von Blut, das Regenerationszellen (Stammzellen) in den Defektbereich einbringt. Um die Zellzahl im Defekt zu erhöhen, wird neuerdings versucht, die Mikrofrakturierung mit einer Abdeckung des Knorpeldefekts durch zellfreie Biomaterialien zu kombinieren [4]. Ob sich dies langfristig bewährt, kann mit den bisherigen Studien noch nicht abschließend beurteilt werden.

Unter geeigneter Nachbehandlung füllen die Regenerationszellen den defekten Bereich im Laufe der nächsten Monate mit einem Knorpel-/Narbenmischgewebe auf. Dieses unterscheidet sich in den biomechanischen Eigenschaften erheblich vom normalen hyalinen Gelenkknorpel; es ist weich und deutlich weniger stoßfest. Nach zunächst deutlicher klinischer Verbesserung fallen klinische Scores nach 3–5 Jahren wieder ab. Ursache sind die eingeschränkte Gewebequalität und die Ausbildung von intraläsionalen Osteophyten.

Osteochondrale Transplantation (OCT)

Die osteochondrale Transplantation hat ihre Indikation bei kleineren osteochondralen Defekten. Es stellt das einzige regenerative Knorpelverfahren dar, bei dem hyaliner Knorpel in den Knorpeldefekt transferiert wird.

Bei der osteochondralen Transplantation (OCT, Knorpel-Knochen-Transplantation) werden Knorpel-Knochen-Zylinder aus einer wenig belasteten Fläche des Gelenks entnommen und in den passend ausgebohrten Defektbereich

verpflanzt. Der Zylinder benötigt einen ausreichend großen knöchernen Anteil (10–15 mm Zylindertiefe), um in den umliegenden Knochen solide einzuheilen. Der Knorpelanteil des Zylinders führt zu einer Auffüllung der Defektfläche mit hochwertigem, hyalinem Knorpel. Die zwischen den Zylindern verbleibenden Lücken werden mit einem minderwertigen Narbengewebe gedeckt.

In prospektiv randomisierten Studien konnten durch die osteochondrale Transplantation im Vergleich zur Mikrofraktur signifikant niedrigere Versagensraten nachgewiesen werden: (OCT: 14 %; Mikrofraktur: 38 %) und signifikant höhere „Return-to-sport"-Raten (OCT: 93 %; Mikrofraktur: 52 %) [5].

Nachteilig ist bei dieser Technik die Zerstörung von gesunden Knorpelflächen aus dem Entnahmegebiet. Um diese Entnahmebeschwerden in Grenzen zu halten, sollten für die OCT nur maximal 2 Zylinder der Größe 10 mm Durchmesser entnommen werden, daher liegt die Hauptindikation bei kleinen und mittleren osteochondralen Läsion bis ungefähr 3 cm^2.

Autologe Chondrozyten-Transplantation (ACT)

Seit über 15 Jahren wird die Transplantation Patienten-eigener Knorpelzellen (autologe Chondrozyten-Transplantation) erfolgreich zur Rekonstruktion des Knorpels vor allem bei traumatischen Defekten oder bei Osteochondrosis Dissecans (OCD/OD) eingesetzt [6]. Eine ACT ist indiziert bei lokalisierten, vollschichtigen Knorpeldefekten über 2,5 cm^2. Bei Vorliegen von großen osteochondralen Läsionen wird die Knorpelzelltransplantation mit einem geeigneten Knochenaufbau kombiniert. Es stellt kein Therapieverfahren bei Arthrose dar.

In der Anfangsphase der Knorpelzelltransplantation wurden die Knorpelzellen in einer hochkonzentrierten Suspension unter einen Periostlappen oder einen zellfreien Träger gespritzt. In der Weiterentwicklung der Technik werden heute die Knorpelzellen in ein Trägermaterial (schwammartig oder gelbasiert; NOVOCART 3D, NOVOCART inject; Firma TETEC, Aesculap) eingebracht und im Defekt fixiert oder als Sphäroide in den Knorpeldefekt appliziert (Spherox, Firma Co.don), das sind kleine Knorpelzellkonglomerate. Die Kultivierungszeit der Knorpelzellen dauert 3–6 Wochen und wird in einem dafür zertifizierten Speziallabor durchgeführt.

Bei osteochondralen Defekten erfolgt die knöcherne Defektfüllung mit autologem oder homologem Knochen. Autolog werden Spongiosachips oder ossäre Zylinder aus dem Tibiakopf oder aus dem Beckenkamm verwendet. Die Implantation von einem individuell geformten Beckenkammblock ist insbesondere zum Aufbau von großen ossären Defekten geeignet, z.B. bei fortgeschrittener Osteochondrosis dissecans [7].

Bei traumatischen chondralen Defekten ist nach Knorpelzelltransplantation mit einer Versagensrate von 6–8 % zu rechnen. Die Knorpelzelltransplantation ist auch zur Behandlung von fokal degenerativen Defekten geeignet, hierbei ist jedoch eine 2-fach höhere Transplantatversagerrate zu erwarten. Besonders niedrig ist die Versagensrate nach Knorpelzelltransplantation bei Behandlung von osteochondralen Defekten, wie der Osteochondrosis dissecans.

Nachbehandlung

Bei Durchführung regenerativer Knorpeltherapieverfahren ist die Nachbehandlung von immenser Bedeutung, um den Erfolg der Knorpeltherapie nicht zu gefährden. Unabhängig von dem jeweiligen Verfahren benötigt Gelenkknorpel nach operativer regenerativer Versorgung Bewegung bei reduzierter Druckbelastung. Diese beiden Parameter müssen in die Nachbehandlung nach Knorpeltherapie implementiert und in Abhängigkeit der Defektlokalisierung und des gewählten regenerativen Therapieverfahrens angepasst werden. In der Nachbehandlung eines Knorpeldefekts in der Hauptbelastungszone des Kniegelenks ist für 6 Wochen auf eine Teilbelastung der betroffenen Extremität (10–20 kg Belastung) zu achten. Eine Einschränkung der Beweglichkeit ist zumeist nicht erforderlich. Bei Therapie eines Knorpeldefekts im patellofemoralen Kompartiment ist eine Teilbelastung von 2 Wochen (halbes Körpergewicht) in der Regel ausreichend. Eine Einschränkung der Beweglichkeit in Beugung auf maximal 40–60° in den ersten 6 Wochen wird durch Orthesen hergestellt. Während der Teilbelastungsphase ist eine Thromboseprophylaxe notwendig. Bei osteochondraler Transplantation kann die Vollbelastung zumeist schneller erreicht werden, da hyaliner Knorpel transplantiert wurde. Hingegen ist bei der Knorpelzelltransplantation mit einer schrittweisen Steigerung der Belastung 6 Wochen postoperativ (Hauptbelastungszone alle 2 Wochen 20 kg mehr; patellofemoral alle 2 Wochen 20° mehr Beweglichkeit) zu empfehlen. Geeignete Schmerztherapie und Lymphdrainage sind allgemein anzuwendende Maßnahmen in den ersten Wochen. Besonders die Verwendung von „continuous passive motion" (CPM) für die geführte passive Bewegung des operierten Gelenks hat sich bewährt. Je nach Schwell- und Schmerzgrad kann schrittweise die Anwendung auf 4–6 Stunden pro Tag gesteigert werden. Der „Return to sport (RTP)" dauert nach regenerativer Knorpeltherapie lange. Bei der Knorpelzelltransplantation ist mit dem Beginn von Drehrichtungswechsel-Sport nicht vor 12 Monaten zu rechnen. Die kürzeste Dauer an RTP ist für die osteochondrale Transplantation beschrieben.

Knorpeltherapie am Sprunggelenk

Einleitung

Der Knorpelschaden am Talus muss vom Knorpelschaden des Kniegelenks und der Hüfte aus mehreren Gründen abgegrenzt werden. In der Regel besteht eine osteochondrale Läsion, welche primär den subchondralen Knochen betrifft. Zudem bestehen Unterschiede in der Biomechanik durch die weitaus größere Kongruenz des gesunden oberen Sprunggelenks und in der Physiologie und Pathophysiologie des Knorpelgewebes [8].

Das Beschwerdebild stellt sich häufig unspezifisch dar. In den meisten Fällen klagen die Patienten über belastungsabhängige Schmerzen, insbesondere bei oder nach der Sportausübung. Die Schmerzintensität korreliert nicht automatisch mit der Schwere der Läsion. Die Schmerzen werden durch den Anstieg des intraossären Drucks im subchondralen Knochen häufig als dumpfer, tiefer Gelenkschmerz empfunden. Gelegentlich finden sich auch durch den Anstieg des intraartikulären Drucks bei Schwellungen und Synovialitis auch Ruheschmerzen, dann häufig be-

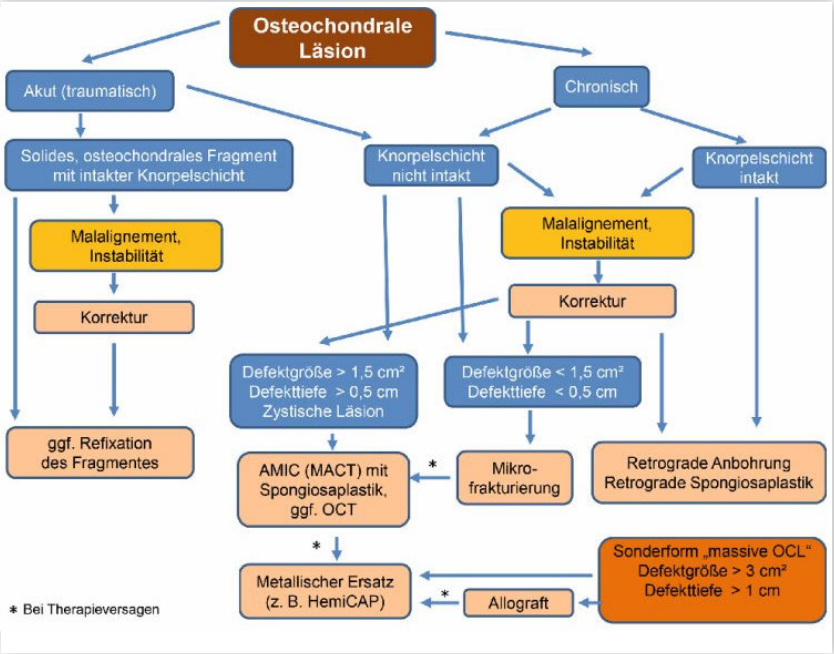


Abbildung 3 Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration zur Entscheidungsfindung und Therapieempfehlungen bei osteochondralen Läsionen am Talus [11].

gleitet von einem Steifheitsgefühl. Begleitend finden sich auch rezidivierende Blockaden und ein Instabilitätsgefühl.

Eine genaue Analyse der Pathologie und Kenntnisse der Therapieoptionen sind für die richtige Strategie der Behandlung unabdingbar. Im Rahmen der Bildgebung müssen die Ätiologie sowie das Ausmaß der Schädigung sorgfältig bestimmt und klassifiziert werden. Besonders beachtet werden müssen die Lokalisation und Größe der Läsion sowie der subchondrale Knochen in Bezug auf Vorliegen eines Knochenmarködems und zystischen Veränderungen.

Ätiologie und Epidemiologie

Unter osteochondralen Läsionen (OCL) werden die osteochondralen Frakturen und die Osteochondrosis dissecans zusammengefasst. Die Ätiologie osteochondraler Läsionen ist multifaktoriell. Es besteht allerdings Konsens, dass die wichtigste Ursache hauptsächlich in einer traumatischen Ätiologie durch wiederholte Mikrotraumata bei chronischer Instabilität, hoher sportlicher Belastung oder akutem Trauma darstellt. Darüber hinaus werden auch eine genetische Prädisposition und metabolische Erkrankungen diskutiert [9].

Laterale Läsionen entstehen meist durch ein akutes Trauma mit dorsalflektiertem und invertiertem Sprunggelenk, was zum Anschlag des Talus an der Fibula führt, und sind meist am vorderen Anteil der Talusrolle zu finden. Mediale Läsionen sind eher mit wiederholten Supinationtraumata verbunden oder treten aus ungeklärter Ursache auf. Insgesamt sind mediale Läsionen häufiger und meist im mittleren und hinteren Drittel des Talus zu finden. Laterale Läsionen sind von ihrer Konfiguration her eher flach und „waffelförmig" (wafer-shaped), während sich mediale Läsionen eher tiefer und „tassenförmig" (cup-shaped) darstellen.

Da ein Teil der betroffenen Patienten keine Symptome entwickelt, ist die Inzidenz der chondralen und osteochondralen Läsionen am Talus nicht eindeutig bestimmbar. Auf die Gesamtbevölkerung betrachtet, wird eine Inzidenz der Erkrankung von 0,09 % und eine Prävalenz von 0,002 % angenommen [9]. Am häufigsten betroffen von einer Symptomatik sollen junge Erwachsene im 2. bis 3. Lebensjahrzehnt sein. In den veröffentlichten Therapiestudien befindet sich das Durchschnittsalter der behandelten Patienten allerdings häufig zwischen 30–40 Jahren.

Bildgebung und Klassifikation

Ziel der Bildgebung ist primär die Entdeckung der Pathologie, Feststellung der Lokalisation und Größe der Läsion, die Beurteilung des darüber liegenden Knorpels sowie des subchondralen Knochens in Bezug auf Vorliegen eines Knochenmarködems und zystischen Veränderungen. Zudem sollten mögliche sekundäre Begleitpathologien wie Band- und Sehnenverletzungen sowie Fehlstellungen mitbeurteilt werden. Zur präoperativen Planung und Klassifizierung der Läsion muss ein Schnittbildverfahren vorliegen. Anerkannte Klassifikationen zur stadiengerechten Einteilung der chondralen oder osteochondralen Läsion können bei der Entscheidungsfindung hilfreich sein.

Die konventionell im Stehen durchgeführte Röntgenaufnahme des oberen Sprunggelenks in 2 Ebenen (a.p. mit 20° Innenrotation und seitlich) besitzt nur eine geringe Sensitivität zur Detektion einer Läsion, insbesondere bei geringgradigen oder kleinen Läsionen. Bei Fußdeformitäten oder Achsabweichungen sollten weitere Aufnahmen (z.B. Ganzbeinstehaufnahme, Rückfußaufnahme (Saltzman view), ganzer Fuß in 2 Ebenen im Stehen) angefertigt werden um evtl. ursächliche Pathologien besser beurteilen zu können. Die klassische Röntgeneinteilung osteochondraler Läsionen geht auf die 1959 publizierte Klassifikation nach Berndt & Harty zurück [10]. Dabei werden 4 Stadien beschrieben. Loomer et al. fügten basierend auf CT-Daten der Röntgeneinteilung später ein fünftes Stadium hinzu, um die OCL mit subchondraler Zystenbildung zu erfassen. Diese Klassifikation ist zwar eher deskriptiv, jedoch international weit verbreitet und kann daher weiterhin empfohlen werden [11].

Mit der Magnetresonanztomografie (MRT) können prinzipiell alle geforderten Eigenschaften der Pathologie, inklusive der Veränderungen des subchondralen Knochens und des darüberliegenden Knorpels sowie der gelenkumgebenden Weichteilstrukturen visualisiert werden. Trotz der vielfältigen Möglichkeiten der MRT ist die Beurteilung des Ausmaßes der knöchernen Läsion teilweise schwierig. Die Ausdehnung des Knochenmarködems führt dabei manchmal zu einer Überschätzung der Läsionsgröße. Verschiedene Autoren [8,

9] beschreiben eine MRT-Klassifikation für osteochondrale Läsionen in 4 Stadien, basierend auf der radiologischen Einteilung nach Berndt und Harty.

Für rein chondrale Läsionen wird standardmäßig die ebenfalls 4 Stadien umfassende ICRS-Klassifikation verwendet (ICRS: International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society), welche sich nach der traditionellen Einteilung nach Outerbridge richtet [12].

Die Stärken der Computertomografie (CT) zeigen sich insbesondere in der Beurteilung des subchondralen Knochens. In der Diagnostik kleiner Risse mit zystischen Veränderungen, in welche Synovialflüssigkeit eindringen kann und die daher klinisch bedeutsam ist, zeigt sich eine Überlegenheit gegenüber der MRT-Diagnostik [13]. Die im CT abschätzbare Ausdehnung der subchondralen Zyste entspricht im Gegensatz zur MRT mit Abbildung des perifokalen Knochenmarködems besser dem intraoperativ zu erwartenden Befund. Allerdings ist eine Beurteilung des Knorpels ohne die Applikation von Kontrastmittel nicht möglich. Der Einsatz von SPECT-CT ist Einzelfällen vorbehalten, z.B. bei unklarer Beschwerdesymptomatik.

Therapie

Bei jeglicher Therapie muss grundsätzlich an ursächliche Pathologien gedacht werden, wie z.B. an eine Instabilität oder ein Malalignment, welche im Rahmen der Behandlung entsprechend mit adressiert werden müssen. Weiterhin sind Einflussfaktoren bei der Wahl der Therapieoptionen zu bedenken. Dazu gehören die Ätiologie der Läsion (traumatisch oder nicht traumatisch), Symptomdauer (akut oder chronisch), Größe der Läsion, Klassifikation, Alter und Gewicht des Patienten, sonstige Erkrankungen (z.B. Knochenstoffwechselstörungen) sowie Ziele des Patienten in Bezug auf sportliche und berufliche Aktivitäten. Grundsätzlich sollten beschwerdefreie Patienten mit „akzidentell“ nur radiologisch festgestellter osteochondraler Läsion nicht operiert werden.

Konservative Therapie

Die konservative Therapie spielt insgesamt nur eine geringe Rolle. Sie kommt hauptsächlich bei Adoleszenten ohne Ablösung des osteochondralen Fragments bei der Osteochondrosis dissecans und bei akuten osteochondralen Läsionen mit weitgehend intakter Knorpeloberfläche in den Stadien 1 und 2–3 zum Einsatz sowie allgemein bei geringer Beschwerdesymptomatik.

Ob und wie lange eine Teilbelastung erfolgen sollte, ist in der Literatur nicht eindeutig geklärt. Bei akuten, neu aufgetretenen Beschwerden und fehlenden begleitenden Pathologien erachten wir eine Teilbelastung von 6–12 Wochen mit konsekutiver Steigerung der Belastung bei Beschwerdefreiheit als sinnvoll. Dies gilt v.a. für Kinder und Adoleszenten. Physiotherapeutische, physikalische und medikamentöse Maßnahmen werden begleitend verordnet. Der Einsatz und die Auswahl der Therapiemittel basiert dabei auf empirischen Überlegungen und Erfahrungen bei fehlendem Nachweis einer spezifischen Wirksamkeit. Entsprechend erscheint derzeit eine symptomorientierte Therapie sinnvoll.

Wenn sich die Symptome trotz konservativer Therapie nicht innerhalb von 3 Monaten bessern, erscheint der Wechsel auf eine operative Behandlung gerechtfertigt [11].

Operative Therapie

Evidenzbasierte Empfehlungen können – basierend auf der verfügbaren Literatur – nicht gegeben werden. In Zusammenschau der Literatur richtet sich die Verfahrenswahl nach folgenden Grundprinzipien:

- Keine akute traumatische Läsion mit intakter Knorpeloberfläche (Stadium 1–2): Revitalisierung des subchondralen Knochens durch ein retrogrades Vorgehen (retrograde Anbohrung mit/ohne retrograde Spongiosaauffüllung).
- Akute traumatische osteochondrale Läsion Stadium > 2–3 oder bei vitalem osteochondralen Fragment bei Adoleszenten: Refixation des osteochondralen Fragments.
- Osteochondrale Läsion Stadium > 2 und/oder nicht mehr intakte Knorpeloberfläche: Debridement der Läsion mit Entfernung des pathologisch veränderten Knorpels und Knochens und Stimulierung des subchondralen Knochens zur Bildung von Ersatzgewebe (z.B. anterograde Anbohrung, Mikrofrakturierung). Bei Läsionen > 1,5 cm^2 evtl. Anwendung eines matrixassoziierten Verfahrens (Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese, AMIC).
- Osteochondrale Läsion Stadium > 2–3 mit Knochendefekttiefe > 0,5 cm und/oder subchondraler Zystenbildung: Debridement der Läsion mit Entfernung des pathologisch veränderten Knorpels und Knochens, Stimulierung des subchondralen Knochens mit anterograder Anbohrung oder Mikrofrakturierung, Spongiosaplastik und matrixassoziiertes Verfahren (AMIC). Alternativ Transplantation eines autologen Knorpel-Knochen-Zylinders (OATS, Mosaikplastik) mit Ersatz des hyalinen Gelenkknorpels.
- Osteochondrale Läsion Stadium > 2–3 mit Knochendefekttiefe > 0,5 cm und/oder subchondraler Zystenbildung sowie fehlgeschlagener biologischer Knorpelersatztherapie: Implantation eines lokalen metallischen Oberflächenersatzes (HemiCAP®)
- Die matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation (MACT) spielt bei aktuell nicht möglicher Kostenübernahme der Gesetzlichen Krankenversicherung außer im Rahmen von genehmigten klinischen Studien in der Knorpeltherapie am Talus keine Rolle.

Die Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie) empfiehlt folgenden Behandlungsalgorithmus für osteochondrale Läsionen (OCL) des Sprunggelenks/Talus (Abb. 3) [11] .

Nachbehandlung

Das Rehabilitationsprogramm ist bei allen beschriebenen knorpelrekonstruktiven Verfahren vergleichbar. Eine Gipslongette oder Fußlagerungsschiene in 90°-Stellung sollte 48 h belassen werden. Bei erfolgter Malleolarosteotomie ist die Osteotomie als übungsstabil anzusehen.

Folgende Prinzipien sind zu beachten:

- Thromboseprophylaxe, Hochlagerung, Schmerztherapie und Lymphdrainage sind allgemein anzuwendende Maßnahmen.
- Passive und aktive Beübung des OSG in Dorsalextension/Plantarflexion ab dem 2.–3. postoperativen Tag.

Abbildung 4 Typischer randständiger azetabulärer Knorpelschaden im Rahmen des Impingementsyndromes vom CAM-Typ an der Hüfte

- Verwendung einer Motorschiene zur CPM (Continuous Passive Motion) mit Steigerung der Dauer der Nutzung je nach Schmerz- und Schwellungszustand auf möglichst 4–6 Stunden/Tag.
- Teilbelastung von 10–20 kg für 6 Wochen, nach 6 Wochen erfolgt ein stufenweiser Belastungsaufbau bis zum Erreichen der Vollbelastung. Nach ca. 9–12 Wochen ist die Vollbelastung unter Alltagsbedingungen möglich. Bei beschwerdefreien Patienten kann der Belastungsaufbau ggf. auch schneller erfolgen. Radfahren und Schwimmen können beschwerdeadaptiert nach 9–12 Wochen begonnen werden.
- Impact- und Kontaktsportarten sollten ca. 6–9 Monate postoperativ unterlassen werden.

Knorpelschäden am Hüftgelenk

Ätiologie

Für die Entstehung lokalisierter Knorpelschäden am Hüftgelenk sind überwiegend präarthrotische Deformitäten wie das femoroazetabuläre Impingement (FAI) und dysplastische Fehlstellungen am Azetabulum oder proximalen Femur verantwortlich. Traumatische, genetische oder inflammatorische Ursachen spielen gegenüber der mechanischen Ätiologie eine nur untergeordnete Rolle. Dies zeigen auch die aktuellen Zahlen des Knorpelregisters. Lokalisierte Knorpelschäden sind bedingt durch die mechanische Pathogenese vor allem im Bereich des Azetabulums zu finden. Die überwiegende Anzahl von Studien, die sich mit der Entstehung und Behandlung von lokalisierten Knorpelschäden des Hüftgelenks beschäftigen, widmen sich dem FAI-Typ Cam, also einem verminderten Offset am Kopf-Hals-Übergang (Abb. 4). Frühzeitig führen diese repetitiven Traumata zu einer mit der Pathogenese korrelierenden Abfolge von morphologisch charakteristischen Knorpelschäden.

So konnte gezeigt werden, dass eine Beschwerdedauer von 9,5 Monaten als positiver Prädiktor für das Auftreten lokalisierter Knorpelschäden angesehen werden kann [14]. Während Knorpelläsionen beim FAI-Typ CAM meist im anterosuperioren Anteil des Azetabulums zu finden sind, sind sie beim FAI vom Typ Pincer eher zirkumferent und dabei schmaler ausgebildet. Man geht beim Pincer-Typ von einer langsameren Entstehung aus als beim FAI vom Typ CAM. Für die residuelle Dysplasie ist nicht bekannt, nach welcher Symptomdauer es zum Auftreten von Knorpelläsionen kommt. Wenn sie auftreten, sind sie eher im anteromedialen Anteil des Acetabulums lokalisiert.

Therapie

Voraussetzung jeder Knorpeltherapie am Hüftgelenk ist die Beseitigung der auslösenden biomechanischen Pathologie. Die ursächliche Therapie wie reorientierende Operationen am Azetabulum oder dem proximalen Femur sowie die Beseitigung der Kopf-Schenkelhals- oder Pfannenrand-Störungen sollten möglichst zeitnah zur Knorpeltherapie erfolgen.

Die verschiedenen spezifischen Therapieoptionen zur Behandlung lokalisierter Knorpelschäden am Hüftgelenk wurden zuletzt in 2 Übersichtsarbeiten zusammengetragen und bewertet [15, 16]. Dabei zeigte sich, dass in der aktuellen Literatur 3 Arten von Knorpeltherapien zu finden sind, die am Hüftgelenk Verwendung finden: Knochenmarkstimulierende Verfahren mit bzw. ohne Matrix und die autologe Knorpelzelltransplantation. Für alle Verfahren gilt, dass sich die Evidenzlage auf einem noch niedrigen Niveau befindet, sich aber in den letzten Jahren deutlich verbessert hat. Dies ist der Tatsache geschuldet, dass entsprechende Therapien am Hüftgelenk erst später Einzug in die klinische Praxis gefunden haben als am Kniegelenk oder OSG, was einerseits auf die anatomischen Besonderheiten des Hüftgelenks zurückzuführen ist und die damit erschwerte praktische Umsetzung, sowie andererseits auf das erst in den letzten Jahren entwickelte Verständnis der zugrunde liegenden pathomechanischen Prozesse.

Am technisch einfachsten sind die knochenmarkstimulierenden Verfahren ohne Matrixdeckung durchzuführen. Allerdings stellt bei der Mikrofrakturierung die Konkavität und die häufig bestehende Hypersklerose des Azetabulums ein Problem dar, da die Ahlen hierdurch abrutschen und Furchen hinterlassen können. Aus diesem Grund und auch zur Schonung der subchondralen Knochenlamelle wird von vielen Operateuren in jüngster Zeit das Debridement mit einer Curette bevorzugt. Bei einer zusätzlichen Deckung mit einer Matrix, wie z.B. einer Collagenmembran in der AMIC-Technik, zeigen sich im mittleren Verlauf bessere Ergebnisse im Vergleich zur Mikrofrakturierung [17]. Dies liegt daran, dass die Ergebnisse der MFx nach den ersten Jahren wieder kontinuierlich schlechter werden, was vermutlich auf die qualitativ ungünstigere Regeneratqualität zurückzuführen ist. Von Seiten der Praktikabilität erfordert die arthroskopische Knochenmarkstimulation mit einem Biomaterial hohe operative Geschicklichkeit, speziell für die korrekte Größenkonfektionierung und die arthroskopische Fixierung.

Das Aufbringen von Membranen auf den Knorpeldefekt geht mit dem relevanten Risiko einer Membrandislokation einher. Auch bei der autologen Knorpelzelltransplantation (ACT) fanden anfänglich Membranen Verwendung. Die Nachteile der membrangestützten autologen Chondrozytentransplantation wurde mithilfe verschiedener Biomaterialien als Träger der Chondrozyten weiterentwickelt, was zu einer besseren Redifferenzierung, Verteilung und Protektion der Zellen im Defekt führt, deutlich verringerter Invasivität und weniger Komorbiditäten der Eingriffe verbunden mit einer erheblichen Reduktion unerwünschter Nebenwirkungen. Diese Weiterentwicklungen mit injizierbaren und in-situ-polymerisierbaren MACT-Verfahren ermöglichen

eine zellschonende, arthroskopische Anwendung bei den schwierigen Platzverhältnissen im Hüftgelenk und vereinfachen technisch die Anwendung.

In einem Konsensuspaper der AG Geweberegeneration und des AGA-Hüftkomitees wurde die bisherige Studienlage zu den verschiedenen Therapieverfahren evaluiert [16]. Auch wenn für alle genannten Verfahren die Evidenzlage schwach ist, zeigt sich eine Tendenz, dass die Erfahrungen vom Knie- auf das Hüftgelenk übertragen werden können.

Als Fazit wurde festgehalten, dass bei noch umschriebenen, vollschichtigen Knorpelschäden ab 1,5–2 cm^2 die MACT das zu bevorzugende Therapieverfahren darstellt, sofern keine wesentliche Gelenkdegeneration besteht. Sollte der Patient ein einzeitiges Vorgehen wünschen oder andere Gründe gegen eine MACT sprechen, so sind knochenmarkstimulierende Techniken mit Membrandeckung der einfachen Mikrofrakturierung vorzuziehen. Bei Defekten unter 1,5–2 cm^2 kann dem Konsensus nach die Indikation zu einzeitigen Verfahren großzügiger gestellt werden. Altersgrenzen wurden hingegen nicht festgelegt, da das numerische Patientenalter nicht zwangsläufig mit dem biologischen Alter bzw. Gelenkzustand übereinstimmen muss.

Nachbehandlung

Die Nachbehandlungsschemata nach knorpelchirurgischen Eingriffen am Hüftgelenk werden in den verschiedenen Publikationen noch sehr unterschiedlich benannt. Zumindest nach zellbasierten Knorpelersatztherapien sollte eine Teilbelastung von 20 kg für 6 Wochen postoperativ eingehalten werden und anschließend eine schmerzadaptierte Aufbelastung und isometrische Beübung der Muskulatur erfolgen. Das Training auf einem Standfahrrad stellt eine gute Ergänzung dar, wobei zunächst ein geringer Widerstand gewählt werden sollte. Die Rückkehr zum Sport ist von der Sportart und vielen anderen Faktoren abhängig. Kompaktsportarten sollten nach einer ACT frühestens 12 Monate nach der OP wiederaufgenommen werden. OUP

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Christoph Becher
HKF – Internationales Zentrum für Hüft-, Knie- und Fußchirurgie
ATOS Klinik Heidelberg
Bismarckstraße 9–15
69115 Heidelberg
becher.chris@web.de

Literatur

1. Jungmann PM, Welsch GH, Brittberg M et al.: Magnetic Resonance Imaging Score and Classification System (AMADEUS) for Assessment of Preoperative Cartilage Defect Severity. Cartilage. 2017; 8: 272–82
2. Roos EM, Engelhart L, Ranstam Jet al.: ICRS Recommendation Document: Patient-Reported Outcome Instruments for Use in Patients with Articular Cartilage Defects. Cartilage. 2011; 2: 122–36
3. Niemeyer P, Andereya S, Ateschrang A et al.: Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks – Empfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU; Z Orthop Unfall 2013; 151: 38–47
4. Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S: A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. Int Orthop. 2017; 41: 797–804
5. Gudas R, Gudait A, Mickevicius T et al.: Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up. Arthroscopy. 2013; 29: 89–97
6. Brittberg M: Autologous chondrocyte implantation--technique and long-term follow-up. Injury. 2008; 39 Suppl 1: S40–9
7. Zellner J, Grechenig S, Pfeifer CG et al.: Clinical and Radiological Regeneration of Large and Deep Osteochondral Defects of the Knee by Bone Augmentation Combined With Matrix-Guided Autologous Chondrocyte Transplantation. Am J Sports Med. 2017; 45: 3069–80
8. Kuettner KE, Cole AA: Cartilage degeneration in different human joints. Osteoarthritis Cartilage. 2005; 13: 93–103
9. Plaaß C, Valderrabano V, Wiewiorski M, Leumann A: Ätiologie und Pathophysiologie der osteochondralen Läsion des Talus. Fuß & Sprunggelenk 2012; 10; 96–105
10. Berndt AL, Harty M: Transchondral fractures (osteochondritis dissecans) of the talus. J Bone Joint Surg Am. 1959; 41-A: 988–1020
11. Aurich M, Albrecht D, Angele P et al.: 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 Orthop Unfall. 2017; 155: 92–9
12. Brittberg M, Winalski CS: Evaluation of cartilage injuries and repair. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2: 58–69
13. Linklater JM: Imaging of Talar Dome Chondral and Osteochondral Lesions. Top Magn Reson Imaging. 2010; 21: 3–13
14. Claßen T, Körsmeier K, Kamminga M et al.: Is early treatment of cam-type femoroacetabular impingement the key to avoiding associated full thickness isolated chondral defects? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24: 2332–7
15. Landgraeber S, Jäger M, Fickert S: Knorpelregenerative Eingriffe am Hüftgelenk. Orthopade. 2017; 46: 928–37
16. Fickert S, Aurich M, Albrecht D et al.: Biologische Rekonstruktion lokalisiert vollschichtiger Knorpelschäden des Hüftgelenks: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration" der DGOU und des Hüftkomitees der AGA. Z Orthop Unfall 2017; 155: 670–82
17. Fontana A, de Girolamo L: Sustained five-year benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis for femoral acetabular impingement-induced chondral lesions compared with microfracture treatment. Bone Joint J. 2015; 97-B: 628–35
18. Niemeyer P, Becher C, Brucker PU et al.: Stellenwert der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenks: Konsensusempfehlungen der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU. Z Orthop Unfall 2018; 156: 513–32

Martin Volz[1], Wolfgang Zinser[2], Daniel Guenther[3]

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Lösung für die Schwächen der Mikrofrakturierung?

Matrix-augmented bone marrow stimulation

Cracking the problems of arthroscopic microfracturing?

Zusammenfassung: In der Therapie rein chondraler Defekte gelten die Mikrofrakturierung/Anbohrungen bei unter 2,5 cm² Defektfläche am Knie und bei unter 1,5 cm² am oberem Sprunggelenk und am Hüftgelenk als Verfahren der ersten Wahl. Mittel- bis Langzeitergebnisse am Kniegelenk zeigten jedoch, dass der entstandene Ersatzknorpel bei Knorpeldefekten vor allem ab 2,5 cm² häufig keine langfristige Stabilität gewährleistet. Bei der Anwendung der Mikrofrakturierung/Knochenmarkstimulation sind zur Sicherung des Erfolgs und zur Vermeidung von häufigen Komplikationen strenge und sorgfältige Operationstechniken zu beachten unter Verwendung geeigneter Instrumentarien. Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation bietet ein Verfahren, durch welches zum einen das initiale Blutkoagel durch ein Biomaterial geschützt wird und zum anderen den Knochenmarkzellen ein Gerüst geboten wird, in welchem sie sich differenzieren können. Außerdem bieten die verfügbaren Biomaterialien unterschiedliche biologische Effekte, die Syntheseleistung, Zelldifferenzierung und damit auch die Knorpelersatzqualität positiv beeinflussen können. Ihre klinische Anwendung liegt derzeit überwiegend im Grenzbereich zwischen der Indikation zur autologen Chondrozytentransplantation und den matrixfreien knochenmarkstimulierenden Techniken. Randomisierte, kontrollierte Studien mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren sind vorhanden, die eine Überlegenheit der autologen matrix-induzierten Knochenmarkstimulation über die isolierte Mikrofrakturierung/Knochenmarkstimulation zeigen. Weitere prospektive klinische Studien sind notwendig, um die Indikation der verschiedenen knorpelregenerativen Verfahren weiter sinnvoll einzugrenzen.

Schlüsselwörter: matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation, Mikrofrakturierung, Knorpelschaden, Knorpeltherapie, Pridie-Bohrung, Mikrobohrung

Summary: Arthroscopic microfracturing is considered the gold standard for the treatment of full-thickness cartilage defects of the knee < 2.5 cm² and of the hip and ankle < 1.5 cm². Mid- to long-term results have shown that the resulting repair tissue is lacking long-term stability, especially in cartilage defects > 2.5 cm². Matrix-augmented bone marrow stimulation is an option to keep the initial blood clot in place, saving the bloodclot using a biomaterial, and securing it and at the same time offering a scaffold for differentiation of bone marrow derived stem cells. Its clinical application is currently reserved for indications between cell transplantation and non-augmented bone marrow stimulation techniques. Randomized controlled trials have shown sustained benefit of matrix-augmented bone marrow stimulation over isolated arthroscopic microfracturing. In the future, more prospective, randomized clinical trials are necessary to clarify clinical indications of different surgical principles for regenerative cartilage therapies.

Keywords: matrix-augmented bone marrow stimulation, microfracturing, microdrilling, cartilage injury, cartilage therapy

Zitierweise
Volz M, Zinser W, Guenther D: Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation. Lösung für die Schwächen der Mikrofrakturierung? OUP 2018; 7: 588–596 **DOI** 10.3238/oup.2018.0588–0596

Citation
Volz M, Zinser W, Guenther D: Matrix-augmented bone marrow stimulation. Cracking the problems of arthroscopic microfracturing? OUP 2018; 7: 588–596 **DOI** 10.3238/oup.2018.0588–0596

[1] Sportklinik Ravensburg, [2] Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Vinzenz-Hospital Dinslaken, [3] Klinik für Unfallchirurgie, Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Historie

Die regenerative Knorpeltherapie hat ihre Wurzeln Mitte des letzten Jahrhunderts. Bereits 1959 beschrieb Pridie [42] die Anbohrung des subchondralen Gewebes mit dem Ziel, einen Regeneratknorpel zu schaffen. In den 80er-Jahren wurde dann die Abrasionsarthroplastik [26] populär. Aus diesen Verfahren ging Ende der 90er-Jahre die Mikrofrakturierung hervor [51, 52]. Die Mikrofrakturierung ist eine der am häufigsten angewandten Methoden in der operativen Behandlung artikularer Knorpelschäden und galt lange Zeit als Goldstandard [19]. Sie stellt ein kostengünstiges und leicht zu erlernendes Verfahren dar. Durch die Perforation des subchondralen Knochens mittels spezieller Ahlen kommt es zur Einblutung in das zuvor präparierte Defektbett. Die im Blutkoagel potenziell enthaltenen autologen Stammzellen können sich differenzieren und helfen, Knorpelersatzgewebe auszubilden [24, 27]. In der Therapie rein chondraler Defekte am Kniegelenk unter 2,5 cm² Defektfläche gilt die Mikrofrakturierung als Verfahren der ersten Wahl [38]. Mittel- bis Langzeitergebnisse zeigten jedoch, dass der entstandene Ersatzknorpel insbesondere bei Knorpeldefekten ab 2,5 cm² häufig keine langfristige Stabilität gewährleistet [28, 31, 33, 34]. Eine Ursache dafür ist in der fehlenden biomechanischen Stabilität des initialen Blutkoagels zu suchen, denn das zunächst weiche Knorpelersatzgewebe ist Scher- und Druckkräften ungeschützt ausgesetzt. Außerdem treten nach Mikrofrakturierung in 30–50 % intraläsionale Osteophyten und Zysten auf, die die Erfolgschancen einer Revisionsoperation wie z.B. einer autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT) verschlechtern. Am oberen Sprunggelenk hingegen, wo es sich in den allermeisten Fällen um osteochondrale Läsionen handelt, scheint die Mikrofrakturierung bei Defektgrößen unter 1,5 cm² in 80 % der Fälle zufriedenstellende Ergebnisse zu bringen [48]. Am Hüftgelenk, wo die Mehrzahl der lokalisierten Knorpeldefekte in Zusammenhang mit einem femoro-azetabulärem Impingement am anterolateralen Pfannenrand zu finden sind, ist die Mikrofrakturierung allein technisch äußerst schwierig auszuführen. Ob eine Mikrofrakturierung am Hüftgelenk überhaupt als Knochenmarkstimulation bei lokalisierten Defekten < 1,5 cm² erforderlich ist, ist laut aktueller Studienlage nicht vollständig geklärt. Durch die Korrektur des femoro-azetabulären Impingements am Schenkelhals oder der Hüftpfanne werden meist mehr Knochenmarkzellen im Gelenk freigesetzt und gelangen an den Defekt als durch eine Mikrofrakturierung.

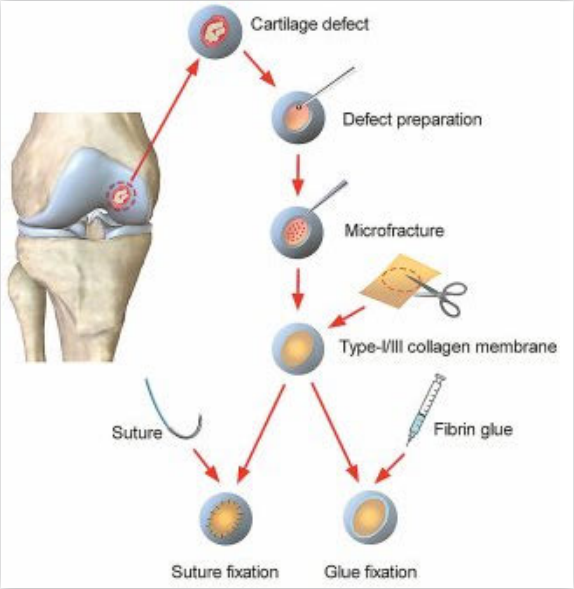


Abbildung 1 Schematische Darstellung der matrix-augmentierten Knochenmarkstimulation [59]

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation bietet an allen Gelenken ein Verfahren, durch welches zum einen der initiale Blutkoagel durch eine Membran oder Matrix geschützt wird und zum anderen den autologen Stammzellen ein Gerüst geboten wird, in welchem sie sich differenzieren können. Außerdem bieten die verfügbaren Matrixprodukte unterschiedliche biologische Effekte, die einen zusätzlichen positiven Einfluss auf die Knorpelregeneration haben können.

Indikationsstellung

Die Indikationen der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation wurden durch die Arbeitsgemeinschaft (AG) Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) im Rahmen eines Konsensusprozesses nach dem Delphi-Verfahren [20] vorläufig eingegrenzt. Gemäß dieser Orientierung wird ihre Anwendung im Grenzbereich zwischen zelltransplantations- und knochenmarkstimulierenden Techniken sowie als Verbesserung der klassischen Mikrofrakturierung und überwiegend in deren Indikationsbereich gesehen [39].

In der Literatur existieren erste Hinweise, dass das Verfahren der matrixaugmentierten Mikrofrakturierung bei Defekten im Grenzbereich zwischen Mikrofrakturierung und ACT der klassischen Mikrofrakturierung überlegen ist [39]. Dabei scheinen die vorhandenen klinischen Studien für eine abschließende Beurteilung der Effektivität allerdings noch nicht ausreichend zu sein. Die Defektgröße gilt als wichtigster Parameter für die Entscheidungsfindung, welches Verfahren zur Knorpeltherapie anzuwenden ist. Klare Definitionen einer Unter- und Obergrenze in Bezug auf die geeignete Defektgröße liegen bisher nicht vor. Als präferiertes Indikationsspektrum werden am Kniegelenk Defekte im Grenzbereich (2,5 cm²) zwischen der bisherigen Indikation zur Knochenmarkstimulation und ACT angesehen. Auch das klassische Indikationsspektrum der Mikrofrakturierung am Kniegelenk (< 2,5 cm²) kann mit schwächerem Empfehlungsgrad indiziert sein.

Bei großen Knorpeldefekten kann bei limitierter Datenlage die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation nicht als sichere Alternative zur ACT empfohlen werden. Des Weiteren spielt die Integrität des subchondralen Knochens im Defektbereich eine wichtige Rolle [39]. Lediglich bei Traumata mit frischen osteochondralen Defekten kann

Produktname / Information	BST Cargel®	Cares1S®	Chondro-Gide® und AMIC®	Chondrofiller Liquid®
Hersteller/ Vertrieb	Smith&Nephew	Arthrokinetics/ SpongioTech	Geistlich	Amedrix/Trimedicales
Zulassung	CE-Zulassung 2012, Medizinprodukt Klasse III	CE-Zulassung 2009, Medizinprodukt Klasse III	CE-Zulassung für ACT seit 1999 und für AMIC seit 2004, Medizinprodukt Klasse III	CE-Zulassung 2013, Medizinprodukt Klasse III
Zusammensetzung	Chitosan-Polymer-Lösung (1,2 ml) + Dinatrium-ß-Glycerinphosphat-Lösung + Patientenvollblut	Kollagen Typ 1 neutralisiert mit Gelneutralisationslösung, Zugabe von PBS-Puffer	2-schichtige (Bilayer) Membran aus porcinem Kollagen, Gelenkoberfläche glatt, Knochenfläche porös	Reines natives Kollagen Typ I
Ursprung	Exoskelett von Krustentieren	Rattenschwanz (kontrollierte Züchtung)	Porcin	Rattenschwanz (kontrollierte Züchtung)
Lagerung	Lagerung bei 2–8 °C im Kühlschrank, Haltbarkeit 3 Jahre	Raumtemperatur (2–25 °C), Haltbarkeit 2 Jahre	Raumtemperatur 15–25 °C, Haltbarkeit 3 Jahre	Ab –15 °C im Tiefkühler 2 Jahre haltbar, im klass. Kühlschrank 4 Wochen
Mechanische Eigenschaften	Flüssig mit langsamem „Clotting“, „Gelierung“	Gel kann verarbeitet und geschnitten werden	Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft	Flüssiges Gel, das nach Applikation polymerisiert und bei Körperwärme aushärtet
Verfügbare Größen	Einheitsgröße: reicht für bis zu 7 cm^2	Rund: 11–36 mm Durchmesser, 4–6 mm Dicke	20 x 30 mm; 30 x 40 mm; 40 x 50 mm	1,0 ml, 1,5 ml, 2 ml, 3 ml
Vom Hersteller empfohlene Indikation	Indikation: fokale Gelenkknorpelläsionen Grad 3 und 4 mit einer Fläche von 0,3–7 cm^2	Zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Defekten Grad III–IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG	Behandlung von traumatischen chondralen und osteochondralen Läsionen Knie, Hüfte, Sprunggelenk, keine Einschränkung der versorgbaren Defektgrößen	Klar begrenzte Knorpelschäden für alle Gelenke, Outerbridge Klassifikation Grad III und IV bei partiellen Verletzungen des Gelenkknorpels oder tiefen und/oder subchondralen Defekten oder osteochondralen Defekten mit einer Fläche von ≤ 3 cm^2
Knorpeldefektpräparation	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, Mikrofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, KEINE Mikrofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, Immer Mikrofrakturierung oder Nanofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, KEINE Mikrofrakturierung
Technische Produktanwendung	2 Durchstechfläschchen, (rote und blaue Kappe) welche miteinander gemischt werden: „Mix“ wird dann mit Patientenblut gemischt, dann bereit für Implantation per Injektion in den Defekt	Keine Mikro-/Nanofrakturierung, Zelleinwanderung aus Umgebung, Größenschablone aus Aluminium und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, ggf. Fibrinkleber, Einbringen in Defekt	Größenschablone aus Aluminium und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, ggf. Fibrinkleber, Einbringen in Defekt und Eindrücken unter Knorpelschultern oder Einnähen mit PDS 5–0	Keine Mikro-/Nanofrakturierung, Zelleinwanderung, Nach Erwärmung Injektion in den Defekt bis zur Auffüllung, Selbstadhärenz
Applikation	Arthroskopie/ Miniarthrotomie	Miniarthrotomie; kleine Größen arthroskopisch (in Entwicklung)	Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Arthroskopie/ Miniarthrotomie
Fixation	Selbstadhärenz (Knorpel: negativ geladen, BST-CARGEL positiv geladen)	Fibrinkleber oder Selbstadhärenz	Fixierung erforderlich mit Fibrinkleber, Nähten oder Pins	Selbstadhärenz

Tabelle 1 Eigenschaften der auf dem deutschen Markt erhältlichen Matrices zur matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation

Chondro-tissue®	**JointRep®**	**Hyalofast®**	**NOVOCART® Basic**
Biotissue/ Ivy Sports Medicine	Oligomed/ 2med GmbH	Anikatherapeutics/ Plasmaconcept	TETEC/Aesculap
CE-Zulassung seit 2007, Medizinprodukt Klasse III	Vertrieb seit 2017, Medizinprodukt Klasse III	Seit 2009 CE, Medizinprodukt Klasse III	CE, Medizinprodukt Klasse III
2 Komponenten resorbierbarer Polyglycolsäure Filz und Natriumhyaluronat (Hyaluronsäure)	Hydrogel aus Sodium Carbonat (Chitosan) und Glucosamin	HYAFFâ-basierte 3-dimensionale Matrix aus purer Hyaluronsäure	Biphasisches, 3-dimensionales Kollagen-Typ-I/III-Produkt, Gelenkoberfläche glatt, Knochenfläche porös
Synthetisch/fermentativ	Krustentiere und zusätzl. Biomaterial	Fermentativ	Bovin (Neuseeland)
Raumtemperatur, Haltbarkeit 3 Jahre ab Herstell- datum	2–8 °C, Haltbarkeit 2 Jahre	Kühl und trocken (Temp. < 40 °C) aufbewahren, Haltbar- keit ab Herstelldatum 4 Jahre	25 ± 5 °C
Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft	Formstabiles Gel	An Läsion anpassbar/formbar, nähbar, nassstabil, selbstadhärent	Hohe Reißfestigkeit, Nassstabilität und Fadenausreißkraft
20 x 30 x 1 mm	Größe: 4,2 ml	2 verfügbare Größen: 2 x 2 cm; 5 x 5 cm	30 x 40 mm
Zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Defekten Grad III–IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG, Hüfte, Schulter usw.	Defektgrößen zwischen 2 cm^2 und 4 cm^2 (Kombination mit NanoFX)	Zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Defekten Grad III–IV (ICRS-Klassifizierung), Knie, OSG, Hüfte	Lokale Knorpelschäden (Grad III–IV°) bis ca. 3 cm^2
Steil abfallende Ränder, vor- sichtige Entfernung Calcified Layer am Defektgrund, ggf. Knochenaufbau, Kann mit Mikrofrakturierung oder Nano- frakturierung, Pridie-Bohrung verwendet werden	Säuberung und ggf. Nanofracture, trocken vor Applikation	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defekt- grund, ggf. Knochenaufbau, Mikrofrakturierung oder Nanofrakturierung	Steil abfallende Ränder, vorsichtige Entfernung Calcified Layer am Defekt- grund, Mikrofrakturierung, oder Nanofrakturierung
Größenschablone aus Aluminium im Set enthalten und exaktes Ausschneiden gemäß Schablone, 2 min rehydrieren mit 2–3 ml Nacl, PRP oder autologem Humanserum, Einbringen in Defekt und Fixation s.u.	Applikation mit Nanofrakur-Tool	Größenschablone aus Aluminium oder Abschätzung der Defektgeometrie, ungefähres Ausschneiden mit leichter Überdimensionierung, Einbringen in Defekt, ggf. Befeuchten und Eindrücken unter Knorpelschultern.	Die geeignete Größe wird entsprechend der Größe der bereits mit NOVOCART- Implantationsinstrumentarium präparierten Knorpeldefekt- kammer ausgestanzt oder zugeschnitten.
Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Miniarthrotomie/ Arthroskopie wo möglich	Arthroskopie/ Miniarthrotomie	Arthroskopie/ Miniarthrotomie/Arthrotomie
Fibrinkleber, SmartNails® (Conmed/Linvatec), Knorpelnaht, transossäre Knotentechnik	Fixierung selbstadhärent	Hyalofast ist selbsthaftend und anpassungsfähig an die jewei- lige Läsionsform. Eine Fixie- rung durch Nähen oder Kle- ben ist meist nicht notwendig.	Resorbierbare Naht/ resorbierbare Minipins/ Fibrinkleber

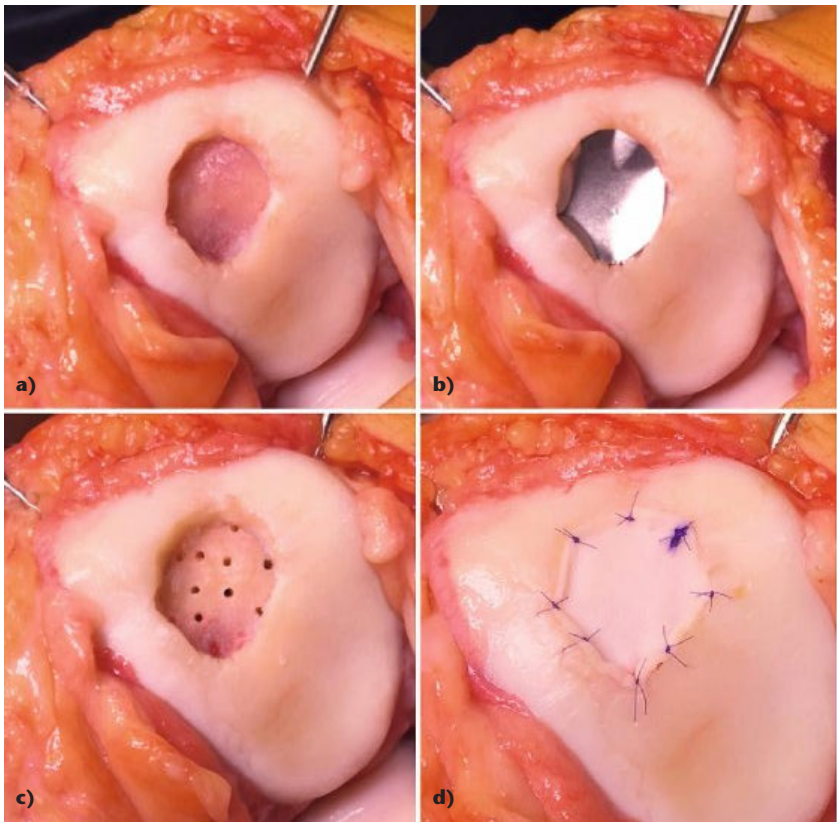


Abbildung 2a–d Einbringen einer Kollagen-Membran mittels Nähten nach erfolgter Mikrobohrung. **a)** gesäubertes Defektbett, **b)** Abdruck zur Bestimmung der Defektgröße mit Übertragung auf die Membran, **c)** Mikrobohrung 1,5 mm, **d)** Fixierung durch 6–0 Vicryl-Nähte

eine Abdeckung solcher mit autologem Knochen aufgefüllter Gelenkdefekte mit einem stabilen chondrogenen Biomaterial sinnvoll sein, um die knöcherne Rekonstruktion zu schützen und die Chondrogenese zu unterstützen [39]. Am oberen Sprunggelenk, wo es sich meist um osteochondrale Defekte handelt, werden Matrices in Kombination mit einem spongiösen Knochenaufbau zunehmend häufiger eingesetzt. Auch hier gibt es erste Hinweise, dass die Verwendung von Matrices der reinen Mikrofrakturierung überlegen ist. Dagegen ist die Verwendung von Membranen am Hüftgelenk technisch herausfordernder und die Datenlage hierzu noch uneinheitlich. An der Hüfte werden jedoch zunehmend auch gelartige Matrices verwendet, die technisch einfacher zu applizieren sind.

Operatives Vorgehen

Das schematische Vorgehen bei matrixaugmentierter Knochenmarkstimulation zeigt Abbildung 1.

- Defektpräparation – Debridement
- Eröffnung des Markraumes/Knochenmarkstimulation
- Einbringen der Matrix
- Fixierung mit Nähten, Fixierung mit Fibrinkleber als Gel

Nachfolgend wird detailliert auf die Technik der subchondralen Eröffnung und Fixierung der Matrix eingegangen.

Debridement

Eine sorgfältige Präparation des Defektbetts ist wichtig, um das Blutkoagel sicher auffangen und schützen zu können. Tierstudien konnten zeigen, dass die sorgfältige Entfernung der kalzifizierten Schicht vor der Mikrofrakturierung zu besserer Regeneratknorpelqualität führt. Die Verankerung des Blutkoagels war im Pferdeversuch nach Resektion des mineralisierten Knorpels deutlich besser als auf einer belassenen kalzifizierten Schicht [14].

Allerdings kann ein zu aggressives Debridement mit Einbrechen in spongiöse Strukturen zu den gefürchteten Komplikationen der Mikrofrakturierung führen – knöcherne Bumps, intraläsionale Osteophyten oder Zysten. Außerdem kann die stabile Unterlage für das Regenerat gefährdet werden. Mit einem Tasthaken sollten das Defektareal und der Umgebungsknorpel auf Schäden untersucht werden. Eine intakte Knorpelschulter verteilt die einwirkenden Kräfte bei Belastung und reduziert die Gefahr eines Abscherens des Blutkoagels aus dem Defekt. Die Präparation wird mit scharfen Löffeln und Küretten durchgeführt. Es sollte in das unterminierbare Knorpelgewebe eingestochen und der geschädigte Knorpel mit leichtem Druck vom Knochen abgezogen werden. Eine Änderung des Kniebeugewinkels kann helfen, ein orthogrades Aufsetzen der Instrumente auf den Knorpel zu ermöglichen. Gegebenenfalls können zusätzlich zu den arthroskopischen Standardportalen weitere Inzisionen notwendig werden.

In mini-offener Technik kann der Knorpeldefekt zunächst mit einem Skalpell umschnitten werden, was das sukzessive Abtragen des geschädigten Knorpels erleichtert.

Knochenmarkstimulation

Im Anschluss an die Defektpräparation erfolgt die Eröffnung des Markraums. Bei der konventionellen Mikrofrakturierung werden mit einer feinen Ahle, deren Spitze nicht breiter als 1–1,2 mm sein sollte, 3–4 mm tiefe Löcher angefertigt, die einen ebenso großen Abstand voneinander haben, wobei der dazwischen liegende Knochen für eine bessere Abstützfunktion erhalten bleibt [3]. Da bei dieser Vorgehensweise durch räumliche Verdrängung knöcherne Ausziehungen entstehen und diese impaktiert werden können, besteht die Gefahr, dass die eröffneten Kanäle durch freie Knochenfragmente wieder verstopft werden. Deshalb ist es wichtig, dass überstehender Knochen mit einem Shaver entfernt und das Austreten von Blut aus dem Markraum aus allen eröffneten Perforationskanälen überprüft wird. Als Vorteil der Mikrofrakturierung gegenüber der Bohrung wurde dabei stets das Ausbleiben von Hitzenekrosen angeführt. Die Mikrobohrung mit geringer Umdrehungsfrequenz und kleinem Bohrdurchmesser (1–1,5 mm) bietet ein Verfahren mit reduziertem Hitzenekro-

senrisiko [7, 8]. Im Vergleich zur herkömmlichen Mikrofrakturierung wird der subchondrale Knochen weniger geschädigt, und es können tiefere subchondrale Schichten erreicht werden, was zu einer Eröffnung größerer Gefäßkanäle und damit zur Bildung eines stammzellreicheren Blutkoagels führen kann [10]. Bei subchondralen Ödemen kann zudem eine Dekompression des venösen Poolings und eine Revaskularisation des Knochens erzielt werden. Als Alternative zur Bohrung bietet sich als Weiterentwicklung die Nanofrakturierung (NFX) an, bei der das Risiko von Hitzeschäden am Knochen ausgeschlossen werden kann [3]. Zusammenfassend sollten die durch Bohrungen oder Ahlen gefertigten Löcher ungefähr 1 mm Durchmesser haben und ca. 9 mm tief sein, um ein möglichst gutes Knorpelregenerat zu erhalten [2]. Brüche zwischen den Löchern sind dringend zu vermeiden, da durch diese vermutlich die Kallusreaktion mit intraläsionaler Osteophytenbildung und die Zystenbildung gefördert wird.

Fixierung der Matrix

Für die Fixierung der Matrices haben sich im Wesentlichen 2 Verfahren etabliert:
1. Fibrinkleber,
2. Naht mittels 6–0 Vicryl-Nähten.

Des Weiteren kommen resorbierbare Pins und Anker oder selbstadhäsive und gelartige Matrices zur Anwendung. Für die Wahl des Verfahrens ist sowohl die operative Technik als auch der umgebende Knorpel ausschlaggebend. Ein arthroskopisches Vorgehen ist bei der Fibrinklebung und selbstadhäsiven/gelartigen Matrices möglich, eine Naht muss meist mini-offen erfolgen. Für die Fixierung der Matrix mittels Nähten ist eine stabile Knorpelschulter notwendig, ist diese nicht vorhanden, stellt die Fibrinklebung das geeignete Verfahren dar. Eine Kombination beider Verfahren ist möglich.

Die Abbildung 2a–d zeigt das Einbringen und Fixieren einer Matrix mittels Naht.

Produkte zur matrix-augmentierten Knochenmarkstimulation

Mittlerweile werden verschiedenste Biomaterialien zur Abdeckung der Mikrofrakturierung angeboten. Auch Matrices, die keine Mikrofrakturierung fordern und auf eine Einwanderung von chondrogenen Zellen aus den Knorpelrändern und der Synovialflüssigkeit bauen, sind auf dem Markt und zeigen in Fallserien vielversprechende Ergebnisse [9, 17, 18, 43, 45–47]. Die auf dem europäischen Markt erhältlichen Produkte divergieren in ihrer Form (membran-, vlies-, schwamm- oder gelartig) und Substrat-Zusammensetzung. Es kommen Stoffe natürlicher Herkunft, wie Kollagen, Chitosan, Alginsäure, Hyaluronsäure zur Anwendung sowie synthetisch hergestellte Materialien, wie Polycaprolacton, Polylactid-co-Glycolid oder Polyvinylalkohol, entweder einzeln oder in Kombination (Tab. 1).

Einige dieser Materialien wurden vergleichend in Tierversuchen getestet, und es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Struktur und den histologischen Ergebnissen für die untersuchten Biomaterialien gefunden werden. Es gibt jedoch Hinweise, dass Matrices mit besseren Ergebnissen einhergehen, die zusätzlich „Biologicals“ wie Bone morphogenic Proteins (BMPs), Fibroblast Growth Factors (FGFs), Transforming Growth Factors (TGFs) oder Platelet Rich Plasma (PRP) enthalten [41].

Die AG Klinische Geweberegeneration der DGOU [39] hat im Rahmen des bereits beschriebenen Konsensusprozesses folgende Empfehlungen gegeben: Die verfügbare klinisch-wissenschaftliche Evidenz ist für unterschiedliche Produkte heterogen. Diese unterscheiden sich auch in Bezug auf ihre Applikation. Aufgrund dessen bestehen in Abhängigkeit von der Defektlokalisation auch Unterschiede in der Anwendungsfreundlichkeit der jeweiligen Produkte. Für eine ausführliche Auflistung der aktuell verfügbaren Produkte samt ihren Eigenschaften und Verfügbarkeiten möchten wir auf die Publikation der AG verweisen [39].

Begleitpathologien

Für eine erfolgreiche Knorpeltherapie ist es essenziell, die Ursache des Knorpelschadens mitzubehandeln. Beinachsenfehlstellungen (> 5°) sollten bei korrelierender Lokalisation des Knorpeldefekts ein- oder zweizeitig, aber immer zeitnah zur Knorpeltherapie korrigiert werden. Meniskusläsionen sollten – sofern möglich – rekonstruiert werden. Ein vollständig entfernter Meniskus im selben Gelenkkompartiment stellt eine Kontraindikation dar. Bei Knorpeldefekten im Patellofemoralgelenk sollte ein Patellamaltracking korrigiert werden. Ligamentäre Läsionen oder chronische ligamentäre Instabilitäten sollten operativ therapiert werden, sofern konservativ mittels entsprechender Orthesen keine stabile Gelenkfunktion hergestellt werden kann. Chronisch entzündliche Gelenkerkrankungen oder rezidivierend inflammatorische Gelenkaffektionen gelten als Kontraindikation, da unter diesen Bedingungen meist von einer unzureichenden Regenerationsfähigkeit auszugehen ist. Korrespondierende Knorpelschäden („kissing lesions“) sind beim jungen Patienten in Ermangelung von Therapiealternativen kein grundsätzliches Ausschlusskriterium. Eine manifeste Gonarthrose stellt eine Kontraindikation dar.

Nachbehandlung

Die Rehabilitation wird von diversen Faktoren beeinflusst. Dazu gehören Patientenalter, Body-Mass-Index (BMI), Defektgröße, Lokalisation des Knorpeldefekts, Aktivitätsniveau, Dauer der Symptome sowie Begleitpathologien und -operationen. Eine wichtige Rolle spielen die Erwartungen der Patienten und ihr sportliches Leistungsniveau [22, 32]. Ein stufenweises auf den Patienten individuell abgestimmtes Rehabilitationsprogramm und die Kooperationsbereitschaft des Patienten haben einen entscheidenden Einfluss auf den Erfolg der Knorpeltherapie.

Die Wertigkeit additiver Therapieverfahren wird kontrovers diskutiert. Es gibt erste Hinweise, dass nach der chirurgischen Maßnahme eine Vitamin-D-Substitution (1000–2000 IE tgl.) [5, 15, 16, 25, 29, 40, 50, 58], Hyaluronsäureinjektionen [48] oder PRP-Gaben und ggf. Chondroitin-/Gukosaminsulfatgaben (1500 mg/d) das Potenzial haben, die Qualität des Knorpelregenerats sowie das Outcome zu verbessern [4, 6, 21, 23, 30, 35–37, 53, 54].

Die biologischen Phasen der Bildung des Knorpelersatzgewebes (Integration und Stimulation, Matrixpro-

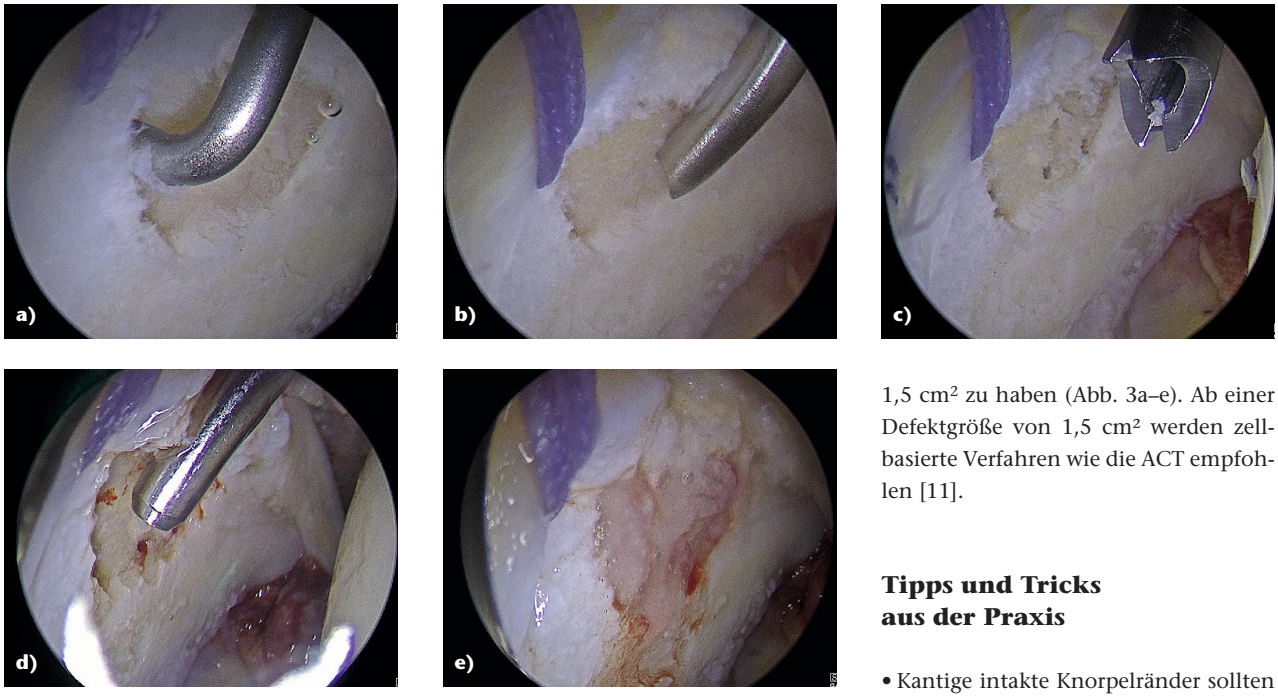


Abbildung 3a–e Intraoperative Befunde einer matrixinduzierten Knochenmarkstimulation am anterolateralen Pfannenrand der Hüfte nach erfolgter Labrumrefixation. **a)** Knorpelschaden Grad IV anterolateraler Pfannenrand nach erfolgter Labrumrefixation, **b)** Beginn der Bohrungen mittels 1,5 mm Nitinol-Bohrdraht, **c)** Zustand nach Applikation der Bohrungen, **d)** Einbringen des Gelapplikators nach Absaugen der Spülflüssigkeit. Blutungen aus den Bohrlöchern, **e)** Defekt mit selbstadhärentem Gel aufgefüllt.

duktion, Organisation, Reifung und Adaption) – gehen mit den Rehabilitationsphasen (Schutzphase, funktionelle Phase und Aktivitätsphase) einher [32]. Die initiale Phase der Teilbelastung sollte mit früher passiver Beübung einhergehen [44]. Bis zum Erlangen der vollen Belastbarkeit sollte mit einem Zeitraum von 8–12 Monaten gerechnet werden.

Outcome

Für die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation kommen diverse Biomaterialien zur Anwendung. Die klinische Evidenz der jeweiligen Matrices ist entsprechend heterogen mit deutlichen Unterschieden in Datenqualität und -menge. Grundsätzlich sind randomisiert-kontrollierte Studien mit einem Nachuntersuchungszeitraum von 5 Jahren vorhanden, die eine Überlegenheit der autologen matrixinduzierten Knochenmarkstimulation über die isolierte Mikrofrakturierung zeigen [13, 49, 56].

Anwendung an Hüft- und Sprunggelenk

Die Studienlage für die Anwendung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation am Sprunggelenk ist bisher gering, aber erfolgsversprechend und wird bei den meist osteochondralen Läsionen in Zusammenhang mit einem spongiösen Aufbau inzwischen häufig verwendet [55, 57]. Wir möchten hier auf eine Publikation der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU [1] verweisen. Zur Anwendung der matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation an der Hüfte existieren wenige Studien [12, 13]. Eine Knochenmarkstimulation wird schon alleine durch die Knochenmarkeröffnung bei der Korrektur des femoro-azetabulären Impingements durchgeführt – ohne Mikrofrakturierung oder Bohrung. Die aktuelle Studienlage hierzu ist in dem jüngst veröffentlichten Positionspapier der AG Klinische Geweberegeneration beschrieben. Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation scheint ihren Stellenwert hier bei Knorpeldefekten um 1,5 cm² zu haben (Abb. 3a–e). Ab einer Defektgröße von 1,5 cm² werden zellbasierte Verfahren wie die ACT empfohlen [11].

Tipps und Tricks aus der Praxis

- Kantige intakte Knorpelränder sollten mittels Kürette geschaffen werden, um die Fixierung der Matrix zu erleichtern und den Blutkoagel in Lokalisation zu halten.
- Kalzifizierende Schicht sorgfältig entfernen, ein Spongiosaeinbruch sollte vermieden werden.
- In Revisionsfällen findet man häufig eine verdickte Zone des kalzifizierten Knorpels. In diesen Fällen eignen sich Kugelfräsen, die eine präzise Entfernung überschießender Knochenstrukturen ermöglichen [28].
- Nur dünne Ahlen oder Bohrdrähte 1,2–1,5 mm verwenden. Brüche zwischen den Löchern unbedingt vermeiden. Knochenwälle entfernen.
- Mikrochirurgische Instrumente können bei der Naht der Matrices helfen. Selbstadhäsive Matrices oder Gele können häufig arthroskopisch appliziert werden.
- Bei der retropatellaren mini-offenen Stimulation kann die Patella mittels eingebrachter 2,0er-K-Drähte evertiert werden.

Ausblick

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation ist als Ergänzung zu den bisher etablierten Techniken wie der Mikrofrakturierung oder der Anbohrung zu sehen. Ihre klinische Anwendung liegt derzeit überwiegend im Grenzbereich zwischen der Indikation zur ACT und den matrixfreien knochen-

markstimulierenden Techniken. Sie wird zur Ergebnisverbesserung der klassischen Mikrofrakturierung eingesetzt und ist vor allem für Knorpeldefekte im Größenbereich von 2,5 cm² am Knie und 1,5 cm² an Sprung- und Hüftgelenk indiziert und bietet hier als einzeitiges, relativ einfach durchzuführendes und kostengünstiges Verfahren eine mögliche Behandlungsalternative.

Die matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation kann auch bei subchondralen Pathologien, wie einer Osteochondrosis dissecans oder bei sekundären Osteonekrosen, in modifizierter Form angewendet werden. Neben einem Débridement der Nekrosezone und tiefen antegraden Mikrofrakturen/Bohrungen sollte zudem eine autologe Spongiosaplastik durchgeführt werden, die dann mittels Matrix abgedeckt wird.

In Zukunft werden weitere prospektive klinische Studien notwendig sein, um die Indikation der verschiedenen regenerativen Knorpeltherapien weiter sinnvoll einzugrenzen. OUP

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Daniel Guenther
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Klinik für Unfallchirurgie
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
Guenther.daniel@mh-hannover.de

Literatur

1. Aurich M, Albrecht D, Angele P et al.: [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 Orthop Unfall. 2017; 155: 92–9
2. Benthien JP, Behrens P: Nanofractured autologous matrix induced chondrogenesis (NAMIC(c)) – Further development of collagen membrane aided chondrogenesis combined with subchondral needling: A technical note. Knee. 2015; 22: 411–5
3. Benthien JP, Behrens P: Reviewing subchondral cartilage surgery: considerations for standardised and outcome predictable cartilage remodelling: a technical note. Int Orthop. 2013; 37: 2139–45
4. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A: Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. Carbohydr Polym. 2014; 109: 126–38
5. Boyan BD, Hyzy SL, Pan Q et al.: 24R,25-Dihydroxyvitamin D3 Protects against Articular Cartilage Damage following Anterior Cruciate Ligament Transection in Male Rats. PLoS One. 2016; 11: e0161782
6. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B et al.: Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. Arthritis Res Ther. 2010; 12: R138
7. Chen H, Sun J, Hoemann CD, Lascau-Coman V et al.: Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. J Orthop Res. 2009; 27: 1432–8
8. Chen H, Sun J, Hoemann CD et al.: A Comparative Study of Drilling Versus Microfracture for Cartilage Repair in a Rabbit Model. European Cells and Materials. 2008; 16: 7
9. Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S et al.: Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012; 20: 1915–22
10. Eldracher M, Orth P, Cucchiarini M, Pape D, Madry H: Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. Am J Sports Med. 2014; 42: 2741–50
11. Fickert S, Aurich M, Albrecht D et al.: [Biologic Reconstruction of Full Sized Cartilage Defects of the Hip: A Guideline from the DGOU Group „Clinical Tissue Regeneration" and the Hip Committee of the AGA]. Z Orthop Unfall. 2017; 155: 670–82
12. Fontana A: Autologous Membrane Induced Chondrogenesis (AMIC) for the treatment of acetabular chondral defect. Muscles Ligaments Tendons J. 2016; 6: 367–71
13. Fontana A, de Girolamo L: Sustained five-year benefit of autologous matrix-induced chondrogenesis for femoral acetabular impingement-induced chondral lesions compared with microfracture treatment. Bone Joint J. 2015; 97-B (5): 628–35
14. Frisbie DD, Morisset S, Ho CP, Rodkey WG, Steadman JR, McIlwraith CW: Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. Am J Sports Med. 2006; 34: 1824–31
15. Gao XR, Chen YS, Deng W: The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Surg. 2017; 46: 14–20
16. Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK: Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. Orthop J Sports Med. 2017; 5: 2325967117711376
17. Gavenis K, Schmidt-Rohlfing B, Andereya S, Mumme T, Schneider U, Mueller-Rath R: A cell-free collagen type I device for the treatment of focal cartilage defects. Artif Organs. 2010; 34: 79–83
18. Gavenis K, Schneider U, Maus U et al.: Cell-free repair of small cartilage defects in the Goettinger minipig: which defect size is possible? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012; 20: 2307–14
19. Hancock KJ, Westermann RR, Shamrock AG, Duchman KR, Wolf BR, Amendola A: Trends in Knee Articular Cartilage Treatments: An American Board of Orthopaedic Surgery Database Study. J Knee Surg. 2018
20. Hasson F, Keeney S, McKenna H: Research guidelines for the Delphi survey technique. J Adv Nurs. 2000; 32: 1008–15
21. Henrotin Y, Lambert C, Richette P: Importance of synovitis in osteoarthritis: evidence for the use of glycosaminoglycans against synovial inflammation. Semin Arthritis Rheum. 2014; 43: 579–87
22. Hirschmuller A, Baur H, Braun S, Kreuz PC, Sudkamp NP, Niemeyer P: Rehabilitation after autologous chondrocyte implantation for isolated cartilage defects of the knee. Am J Sports Med. 2011; 39: 2686–96
23. Hwang NS, Varghese S, Theprungsirikul P, Canver A, Elisseeff J: Enhanced chondrogenic differentiation of murine embryonic stem cells in hydrogels with glucosamine. Biomaterials. 2006; 27 (36): 6015–23
24. Jaiswal PK, Wong K, Khan WS: Current cell-based strategies for knee cartilage injuries. J Stem Cells. 2010; 5: 177–85
25. Jiang X, Huang B, Yang H et al.: TGF-beta1 is Involved in Vitamin D-Induced Chondrogenic Differentiation of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells by Regulating the ERK/JNK Pathway. Cell Physiol Biochem. 2017; 42: 2230–41
26. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. Arthroscopy. 1986; 2: 54–69

27. Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE: The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. Knee. 2010; 17: 369–74
28. Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C et al.: Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. Osteoarthritis Cartilage. 2006; 14: 1119–25
29. Li S, Niu G, Wu Y et al.: Vitamin D prevents articular cartilage erosion by regulating collagen II turnover through TGF-beta1 in ovariectomized rats. Osteoarthritis Cartilage. 2016; 24: 345–53
30. Lippiello L: Glucosamine and chondroitin sulfate: biological response modifiers of chondrocytes under simulated conditions of joint stress. Osteoarthritis Cartilage. 2003; 11: 335–42
31. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T: Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. Am J Sports Med. 2009; 37: 902–8
32. Mithoefer K, Hambly K, Logerstedt D, Ricci M, Silvers H, Della Villa S: Current concepts for rehabilitation and return to sport after knee articular cartilage repair in the athlete. J Orthop Sports Phys Ther. 2012; 42: 254–73
33. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF et al.: Chondral resurfacing of articular cartilage defects in the knee with the microfracture technique. Surgical technique. J Bone Joint Surg Am. 2006; 88 Suppl 1 Pt 2: 294–304
34. Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF et al.: The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. J Bone Joint Surg Am. 2005; 87: 1911–20
35. Mroz PJ, Silbert JE: Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. Arthritis Rheum. 2004; 50: 3574–9
36. Nakatani S, Mano H, Im R, Shimizu J, Wada M: Glucosamine regulates differentiation of a chondrogenic cell line, ATDC5. Biol Pharm Bull. 2007; 30: 433–8
37. Neil KM, Orth MW, Coussens PM, Chan PS, Caron JP: Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on mediators of osteoarthritis in cultured equine chondrocytes stimulated by use of recombinant equine interleukin-1beta. Am J Vet Res. 2005; 66: 1861–9
38. 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)]. Z Orthop Unfall. 2013; 151: 38–7
39. Niemeyer P, Becher C, Buhs M et al.: [Significance of Matrix-augmented Bone Marrow Stimulation for Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Consensus Statement of the DGOU Working Group on Tissue Regeneration]. Z Orthop Unfall. 2018
40. Pascual-Garrido C, Angeline ME, Ma R et al.: Low Levels of Vitamin D have a Deleterious Effect on the Articular Cartilage in a Rat Model. HSS J. 2016; 12: 150–7
41. Pot MW, Gonzales VK, Buma P et al.: Improved cartilage regeneration by implantation of acellular biomaterials after bone marrow stimulation: a systematic review and meta-analysis of animal studies. PeerJ. 2016;4: e2243
42. Pridie KH: A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. J Bone Joint Surg [Br]. 1959; : 618–9
43. Roessler PP, Pfister B, Gesslein M et al.: Short-term follow up after implantation of a cell-free collagen type I matrix for the treatment of large cartilage defects of the knee. Int Orthop. 2015; 39: 2473–9
44. Rogan S, Taeymans J, Hirschmuller A, Niemeyer P, Baur H: [Effect of continuous passive motion for cartilage regenerative surgery – a systematic literature review]. Z Orthop Unfall. 2013; 151: 468–74
45. Schneider U, Schmidt-Rohlfing B, Gavenis K, Maus U, Mueller-Rath R, Andereya S: A comparative study of 3 different cartilage repair techniques. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2011; 19: 2145–52
46. Schuettler KF, Struewer J, Rominger MB, Rexin P, Efe T: Repair of a chondral defect using a cell free scaffold in a young patient – a case report of successful scaffold transformation and colonisation. BMC Surg. 2013; 13: 11
47. Schuttler KF, Schenker H, Theisen C et al.: Use of cell-free collagen type I matrix implants for the treatment of small cartilage defects in the knee: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014; 22: 1270–6
48. Shang XL, Tao HY, Chen SY, Li YX, Hua YH: Clinical and MRI outcomes of HA injection following arthroscopic microfracture for osteochondral lesions of the talus. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016; 24: 1243–9
49. Shive MS, Stanish WD, McCormack R et al.: BST-CarGel(R) Treatment Maintains Cartilage Repair Superiority over Microfracture at 5 Years in a Multicenter Randomized Controlled Trial. Cartilage. 2015; 6: 62–72
50. St-Arnaud R, Naja RP: Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. Mol Cell Endocrinol. 2011; 347: 48–54
51. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK: Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. J Knee Surg. 2002; 15: 170–6
52. Steadman JR, Rodkey WG, Rodrigo JJ: Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. Clin Orthop Relat Res. 2001; (391 Suppl): S362–9
53. Suh HJ, Lee H, Min BJ, Jung SU, Jung EY: Effects of gangliosides from deer bone extract on the gene expressions of matrix metalloproteinases and collagen type II in interleukin-1beta-induced osteoarthritic chondrocytes. Nutr Res Pract. 2016; 10: 569–74
54. Taniguchi S, Ryu J, Seki M, Sumino T, Tokuhashi Y, Esumi M: Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. J Orthop Res. 2012; 30: 673–8
55. Valderrabano V, Miska M, Leumann A, Wiewiorski M: Reconstruction of osteochondral lesions of the talus with autologous spongiosa grafts and autologous matrix-induced chondrogenesis. Am J Sports Med. 2013; 41: 519–27
56. Volz M, Schaumburger J, Frick H, Grifka J, Anders S: A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. Int Orthop. 2017; 41: 797–804
57. Walther M, Altenberger S, Kriegelstein S, Volkering C, Roser A: Reconstruction of focal cartilage defects in the talus with miniarthrotomy and collagen matrix. Oper Orthop Traumatol. 2014; 26: 603–10
58. Yamamura K, Ohta Y, Mamoto K, Sugama R, Minoda Y, Nakamura H. Effect of eldecalcitol on articular cartilage through the regulation of transcription factor Erg in a murine model of knee osteoarthritis. Biochem Biophys Res Commun. 2018; 495: 179–84
59. Gao L, Orth P, Cucchiarini M, Madry H: Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis. A Systematic Review of the Clinical Evidence. The American Journal of Sports Medicine 2017; 1–10, DOI: 10.1177/0363546517740575

medi
Aktiv bleiben bei Gonarthrose
Weitere Informationen erhalten Sie auf medi.biz/OA
Mit dem medi Gonarthrose Sortiment
medi. ich fühl mich besser.
www.medi.de

Christoph Gaissmaier[1], Kristin Schindler[1], André Roeder[1], Klaus Maleck[1]

Regulation und Erstattung zellbasierter Therapien

Innovationsbremse oder Qualitätsförderung?

Regulation and reimbursement of cell therapies

Innovation brake or improvement of quality?

Zusammenfassung: Insbesondere größere, nicht oder falsch behandelte fokale artikuläre Knorpelschäden erhöhen signifikant das Arthroserisiko. Die matrixassoziierte autologe Chondrozyten-Implantation (ACI-M) weist in der operativen Behandlung solcher Defekte die derzeit beste Evidenz auf. ACI-M Produkte sind als ATMP klassifiziert und müssen ein zentralisiertes europäisches Genehmigungsverfahren durchlaufen, um die EU-weite Verkehrsfähigkeit zu erlangen. Gleichzeitig sieht der Gesetzgeber auf nationaler Ebene eine Ausnahmeregelung vor, die in der BRD nach § 4b AMG vom Paul-Ehrlich-Institut erteilt wird. § 4b genehmigte Produkte sind in Deutschland vollumfänglich verkehrsfähig. Vom G-BA wurde die ACI-M als Methode eingestuft, die entsprechend der bestehenden Rechtslage im Krankenhaus zu erstatten ist.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, autologe Chondrozyten-Implantation, Arthrose, Evidenz, § 4b-Genehmigung, Kostenerstattung

Zitierweise
Gaissmaier C, Schindler K, Roeder A, Maleck K: Regulation und Erstattung zellbasierter Therapien: Innovationsbremse oder Qualitätsförderung?
OUP 2018; 7: 589–603 **DOI** 10.3238/oup.2018.0589–0603

Summary: Especially larger, untreated or incorrectly treated localized articular cartilage defects significantly increase the risk to develop osteoarthritis. Matrix-assisted autologous chondrocyte implantation (ACI-M) has shown to be the most reliable cartilage repair procedure for these indications based on the best available evidence. From a regulatory point of view, the ACI-M products are classified as an ATMP and must undergo a centralized European approval process in order to gain EU-wide marketability. At the same time, the legislator provides for a derogation at national level. For Germany, there is a § 4b AMG approval, which is issued by the Paul-Ehrlich-Institute and thus makes § 4b-approved products fully accessible to the domestic patients. The G-BA has classified the ACI-M as a method, which has to be reimbursed in accordance with the existing legal situation in the hospitals under the German DRG system.

Keywords: cartilage defect, autologous chondrocyte implantation, osteoarthritis, evidence, hospital exemption, reimbursement

Citation
Gaissmaier C, Schindler K, Roeder A, Maleck K: Regulation and reimbursement of cell therapies: innovation brake or improvement of quality? OUP 2018; 7: 589–603 **DOI** 10.3238/oup.2018.0589–0603

Einleitung

Lokalisierte, artikuläre Knorpel- oder Knorpel-Knochenschäden entstehen durch unterschiedliche Ursachen. Die hiermit verbundenen Beschwerden und die Einschränkung der Lebensqualität sind oft ähnlich groß, wie bei Patienten mit Arthrose, bei denen ein künstliches Gelenk implantiert werden muss [20]. Auch nimmt das resultierende Arthroserisiko eines zunächst fokalen Knorpelschadens ab einer Größe von 2 cm^2 signifikant zu, sofern der Defekt nicht oder falsch behandelt wird [24]. Dies zeigt auch eine größere, kürzlich veröffentlichte klinische Studie zum Kniegelenk, bei der nach 15 Jahren bei 26 % und nach 30 Jahren bei 70 % der Patienten eine Arthrose festgestellt wurde (Ø Alter bei Diagnose des Knorpelschadens: 26,1 Jahre) [26]. Ähnliche Daten existieren für die Hüfte [16].

Aus Untersuchungen ist weiter bekannt, dass bis zu 57 % der Patienten nach Implantation einer Knieprothese nicht vollständig schmerz- und beschwerdefrei werden. Auch ist bei Patienten unter dem 60. Lebensjahr die frühe Versagenswahrscheinlichkeit einer primären Knie- oder Hüftprothese signifikant höher als bei älteren Patienten, weshalb im weiteren Verlauf häufig Wechseloperationen erforderlich werden, die bei jüngeren Patienten dann ebenfalls mit höheren Versagensquoten und allen hiermit zusammenhängenden Risiken und Kosten des großen Revisionseingriffs verbunden sind. Der frühe

[1] TETEC – Tissue Engineering Technologies AG, Reutlingen

Einsatz der Endoprothetik wird daher nicht nur aus klinischen Gründen zunehmend kritisch gesehen und sollte soweit als möglich auch verhindert werden [2, 24].

Gemäß den Ergebnissen neuerer klinischer Studien kann die rechtzeitige biologische Rekonstruktion relevanter Knorpel- oder Knorpelknochenschäden einen signifikanten Beitrag hierzu leisten [4, 12, 22, 26].

Bestverfügbare Evidenz der Autologen Chondrozyten-Implantation (ACI) im Knie- und Hüftgelenk

Für das Kniegelenk konnte in klinischen Studien, darunter solche mit höchstem Evidenzniveau, gezeigt werden, dass zwischen den Ergebnissen einer matrixassoziierten Implantation autologer Chondrozyten (ACI-M), den knochenmarkstimulierenden Techniken oder auch dem osteochondralen Transfer, insbesondere bei größeren Defekten und nach längeren Verlaufszeiten, nicht nur statistisch signifikante sondern auch klinisch relevante Ergebnisunterschiede bestehen [1, 3, 7, 9, 10, 24, 25, 27, 29].

Im Gegensatz zu knochenmarkstimulierenden Techniken wie der Mikrofrakturierung (MFx), entsteht nach ACI-M meist ein Knorpelgewebe, das nach einer gewissen Reifungszeit hyaline Eigenschaften aufweist [8, 13, 24]. In einer Metaanalyse klinischer Studien wurde eine signifikante Korrelation zwischen guten klinischen und histologischen Befunden festgestellt, wobei die schlechtesten histologischen Ergebnisse nach MFx gefunden wurden [13]. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch von anderen Autoren und nicht nur für das Kniegelenk beschrieben [11, 21]. In einer erst kürzlich veröffentlichten Untersuchung zu Versorgungsdaten in den USA nach MFx, autologer Chondrozyten-Implantation (ACI) und osteochondralem Transfer wurde nach 2 Jahren eine signifikant höhere Prothesenrate ($p < 0{,}0001$) für MFx behandelte Patienten festgestellt [17].

Aufgrund dessen wird die ACI – vor allem matrixgekoppelt und unter Berücksichtigung bestimmter Ein- und Ausschlusskriterien – mittlerweile von vielen Autoren und Fachgesellschaften ab einer Defektgröße von 2–4 cm^2 als primäres Behandlungsverfahren für lokalisiert vollschichtige und klinisch symptomatische Knorpelschäden des Kniegelenks empfohlen [5, 24]. Das bedeutet auch, dass sie für diese Indikationen nicht nur von einzelnen Ärzten, sondern von der großen Mehrheit der einschlägigen Fachleute und -kreise als Therapie der Wahl angesehen wird und sie somit auch den Anspruch als geeignetes Behandlungsverfahren gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse erfüllt.

Ferner sollte noch erwähnt werden, dass die ACI-M für diese Indikationen von verschiedenen Autoren (darunter NICE, National Institute for Health and Care Excellence) nach Evidenzbewertung und Kosten-Wirksamkeits-Analysen auch als wirtschaftlich eingestuft wurde [23, 24], wobei in den Berechnungen der NICE ein Implantatpreis verwendet wurde, der das ca. Dreifache beträgt, was derzeit in der BRD dafür vorgesehen ist.

Im Vergleich zum Kniegelenk ist die Evidenzlage im Hüftgelenk zu den bereits erwähnten Verfahren der Knorpeldefektsanierung bisher weniger gut untersucht. Dennoch existieren zunehmend Hinweise darauf, dass die für das Kniegelenk beschriebenen Defizite der knochenmarkstimulierenden Techniken auch im Hüftgelenk bestehen. So wurden in einer prospektiven Studie zum Vergleich von MFx ($n = 16$) und ACI-M ($n = 21$) nach einem Jahr im MOCART-Score signifikant bessere Ergebnisse ($p \leq 0{,}001$) für Patienten nach ACI-M festgestellt [19]. Im 3-Jahres-Verlauf mussten 4 Patienten nach MFx wegen eines Therapieversagens mit einem künstlichen Hüftgelenk versorgt werden (3 Patienten der MFx-Gruppe stehen für die 3-Jahres-Untersuchung noch aus), in der ACI-M-Gruppe aus diesem Grund bisher noch keiner. Bei umschriebenen und vollschichtigen Knorpelschäden ab 1,5–2 cm^2 stellt die ACI-M im Hüftgelenk vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Datenlage das zu bevorzugende Therapieverfahren dar, sofern keine wesentliche Gelenkdegeneration besteht [16].

Die ACI wurde Anfang der 90er-Jahre erstmals in Schweden beim Menschen angewendet [6]. Im Laufe der Zeit wurde sie als knorpelregenerative Methode weiterentwickelt, verbessert und hat sich als Methode der Wahl bei größeren umschriebenen Knorpeldefekten etabliert [5, 24]. Zu Beginn dieser Entwicklung existierten allein in Deutschland mindestens 7 Firmen mit jeweils unterschiedlichen ACI-Produkten, für deren Herstellung und Verkehrsfähigkeit in den meisten EU-Ländern eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG erforderlich war.

Regulatorische Vorgaben

Von der Europäischen Kommission wurden die ACI-M-Produkte dann den sogenannten „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) zugeordnet, was in der Folge zu erheblichen regulatorischen Auflagen geführt hat, verbunden mit einem hohen finanziellen und personellen Aufwand, selbst für bereits schon im Markt befindliche Chondrozytenpräparate. Viele der anfänglich verfügbaren ACI-M-Produkte sind aufgrund der schwierigen wirtschaftlichen Rahmenbedingungen wieder vom Markt verschwunden.

Um die EU-weite Verkehrsfähigkeit zu erlangen, ist gemäß der zum 01.01.2013 in Kraft getretenen Verordnung 1394/2007/EG ein zentralisiertes europäisches Genehmigungsverfahren durchzuführen. Artikel 28 der Verordnung sieht jedoch eine Ausnahmeregelung vor, auf deren Basis die einzelnen Mitgliedstaaten der EU ein ATMP auch auf nationaler Ebene genehmigen können. Im Rahmen der 15. Novelle des AMG (Arzneimittelgesetz) wurde mit § 4b Abs. 3 AMG eine entsprechende Regelung für Deutschland eingeführt.

Eine §-4b-Genehmigung kann u.a. nur dann erteilt werden, wenn das ATMP dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entspricht, die vorgesehene Funktion erfüllt und sein Nutzen-Risiko-Verhältnis günstig ist, d.h. wenn auch die erforderlichen Anforderungen zur Qualität und Sicherheit erfüllt sind. Eine entsprechende Überprüfung dieser Anforderungen im Sinne des öffentlichen Gesundheitsschutzes erfolgt vor Erteilung einer §-4b-Genehmigung durch das Paul-Ehrlich Institut, der hierfür zuständigen Bundesoberbehörde.

Die auf EU-Ebene auch als „Hospital Exemption“ bezeichnete Ausnahme-

regelung wurde dazu geschaffen, um die Entwicklung von Innovationen zu fördern und um diese den Patienten möglichst schnell zur Verfügung stellen zu können. In Deutschland befinden sich § 4b genehmigte genauso wie zentral genehmigte ATMPs rechtmäßig in Verkehr. Eine in diesem Zusammenhang manchmal fälschlicherweise vorgenommene Differenzierung, wonach für § 4b AMG genehmigte ACI-M-Produkte „nur" eine Genehmigung jedoch keine Zulassung erteilt wurde, führt zu falschen Schlussfolgerungen, da die zentrale europäische Zulassung entsprechend der EU-Verordnung (EG) Nr. 726/2004 dem Gesetzeswortlaut nach auch „nur" eine Genehmigung ist.

Ferner ist noch anzumerken, dass die meisten der derzeit nach § 4b genehmigten ACI-M-Produkte auch ein zentrales Genehmigungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur mit entsprechenden Zulassungsstudien durchlaufen. So wurde z.B. für das Produkt NOVOCART 3D die weltweit größte prospektiv randomisierte Zulassungsstudie gegen MFx mit 263 Patienten durchgeführt.

Neben den Vorgaben für das Inverkehrbringen wurden vom Gesetzgeber auch umfangreiche Auflagen für die Gewebeentnahme zur Herstellung eines ATMP gemacht. Hierzu gehören vertragliche Vereinbarungen zwischen Kliniken und Hersteller zur Verantwortungsabgrenzung, Verwendung qualifizierter OP-Säle und Materialien (z.B. OP-Instrumente) sowie validierter Entnahmemethoden.

Auch müssen in den entnehmenden Stellen verantwortliche Ärzte nach TPG (Transplantationsgesetz) benannt werden, Standardarbeitsanweisungen und Hygienepläne zur Gewebeentnahme erstellt werden, Schulungen von Ärzten und assistierendem Personal, GMP-Überwachungen von Kühl- und Gefrierschränken und regelmäßige Audits durch die Hersteller in den Kliniken durchgeführt werden.

Die behördliche Überwachung ist dabei föderal geregelt, das heißt, dass hierzu keine einheitlichen Vorgaben von einer Stelle existieren, sondern teils deutlich unterschiedliche Gesetzesinterpretationen von den regional jeweils zuständigen Landesbehörden vorgenommen werden. Insgesamt ist hiermit ein erheblicher personeller, finanzieller und auch bürokratischer Aufwand für die Kliniken und Hersteller verbunden, die einen negativen Einfluss auf die Versorgungssituation betroffener Bevölkerungsteile in Bezug auf neuartige Therapien haben können.

Rechtsgrundlagen der Kostenerstattung

Seit Ende 2006 wird die ACI zulasten der GKV außerhalb von klinischen Studien erstattet und beschäftigt den G-BA bzw. dessen Vorgängerinstitution schon seit 20 Jahren. Mittlerweile ist die Methode in ihrer matrixassoziierten Form fester Bestandteil des G-DRG-Systems. Anfänglich noch über NUB-Anträge weniger Krankenhäuser ins System gelangt, wurde aus dem erstmals 2007 im Fallpauschalenkatalog des InEK hinterlegten krankenhausindividuellen Zusatzentgelt für die ACI-M (ZE2007-47) im Jahr 2011 ein bewertetes, d.h. bundesweit einheitliches Zusatzentgelt (ZE 126). Dieses ergänzt die über die Fallpauschalen für die Biopsatentnahme und Zellimplantation nicht abbildbaren zusätzlichen Kosten der Produktentwicklung und -herstellung bis dato noch nicht hinlänglich, da z.B. die Kosten der Hersteller für international durchgeführte, bzw. laufende multizentrische, randomisierte klinische Prüfungen dabei nicht eingepreist wurden. Dennoch entwickeln sich das ZE 126 und auch die G-DRG-Gesamterlöse mit Ausnahme weniger Plateaus durchweg positiv, sodass Anwender neben dem medizinisch nachgewiesenen Nutzen für ihre Patienten über die Leistung ACI-M auch einen positiven Deckungsbeitrag für ihre Träger erwirtschaften können.

Im Krankenhausbereich gilt der gesetzliche Grundsatz der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt, d.h. im Krankenhaus dürfen Methoden grundsätzlich gemäß § 137c Abs. 3 SGB V erbracht werden, solange deren Erbringung nicht durch einen Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) verboten wurde. Methoden dürfen zulasten der gesetzlichen Krankenkassen eingesetzt werden, wenn sie das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bieten.

Es ist somit durch den im Jahr 2015 eingeführten § 137c Abs. 3 SGB V einerseits klargestellt, dass auch im stationären Bereich vor einem Verbot einer Methode durch den G-BA gemäß § 137c Abs. 1 SGB V nicht „alles erlaubt ist", da nur Methoden eingesetzt werden dürfen, die über das entsprechende Potenzial verfügen. Andererseits ist auch geklärt, welcher Qualitätsmaßstab anzulegen ist. Ein Ausschluss einer Methode kann daher nur erfolgen, wenn sie nicht einmal das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative aufweist. Hierin ist eine Modifikation des allgemeinen Qualitätsgebots § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V zu sehen. Es ist somit im Sinne der gesetzlich vorgesehenen Innovationsförderung sogar ein niedrigerer Maßstab anzulegen als die Forderung nach bereits allgemein anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnisse.

Im Gegensatz zu vielen anderen Methoden hat sich der G-BA schon frühzeitig und mehrfach mit der ACI und ACI-M sowohl für den ambulanten als auch den stationären Bereich beschäftigt und zur Beschlussfassung umfassende Erkenntnisquellen herangezogen. Er qualifiziert die ACI als „Methode" i.S.d. §§ 135, 137c SGB V. Der G-BA hat das Verfahren gemäß § 137c SGB V in Bezug auf die Anwendung am Kniegelenk im Rahmen einer Krankenhausbehandlung ausgesetzt und zusätzlich einen Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung erlassen, in dem festgelegt wurde, unter welchen Bedingungen die ACI-M während der im Aussetzungsbeschluss festgelegten Frist zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung erbracht werden darf. Die Beschlüsse gelten bis zum 31.12.2019.

In Bezug auf die Anwendung der ACI-M im Knie (oder auch Hüftgelenk) gibt es folglich keinen negativen, die Anwendung ausschließenden Beschluss, sondern mit dem Aussetzungsbeschluss und dem Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei ACI-M am Kniegelenk 2 Beschlüsse, die die Anwendbarkeit der ACI-M am Kniegelenk zulasten der GKV ausdrücklich positiv bewerten. Eine nach § 4b AMG genehmigte ACI-M erfüllt daher alle grundsätzlichen Voraussetzungen des § 137c SGB V, weshalb eine Anwendung im Krankenhaus auf Kosten der GKV erfolgen kann.

Selbst wenn man für nach § 4b genehmigte ACI-M-Produkte den Maß-

stab des allgemeinen Qualitätsgebots gemäß § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V anlegen würde, was angesichts § 137c Abs. 3 SGB V nicht der richtige Prüfmaßstab ist, käme man zu dem Ergebnis, dass sie erstattungsfähig sind, da sie nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin und unter Berücksichtigung der vom BSG entwickelten Anforderungen bereits jetzt dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gem. § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V entsprechen, da die große Mehrheit der einschlägigen Fachleute (Ärzte, Wissenschaftler) die Behandlungsmethode befürwortet und daher über die Zweckmäßigkeit der Therapie Konsens besteht.

Zudem stellt die ACI-M i.S.d. § 137c Abs. 3 SGB V eine im Versorgungalltag wichtige und erforderliche Behandlungsalternative dar, da z.B. auch Unterschiede zu herkömmlichen Behandlungsverfahren mit klinischer Relevanz bestehen.

Aufgrund der gesetzlichen Systematik, des Grundsatzes der Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt gemäß § 137c Abs. 1 SGB V und der vom Gesetzgeber beabsichtigten Innovationsförderung obliegt die abschließende Prüfung dem G-BA, ob eine im Krankenhaus angewandte NUB-Methode die vom Gesetz geforderten Qualitätsstandards erfüllt. Durch den Richtlinienerlass setzt der G-BA – vergleichbar einem Normgeber – verbindlich Recht gegenüber allen an der Gesundheitsversorgung Beteiligten. Die Richtlinien und Beschlüsse des G-BA, so auch der Aussetzungsbeschluss in Bezug auf die Anwendung der ACI-M am Kniegelenk sowie die sich daraus ergebende Rechtsfolge, dass die ACI-M am Kniegelenk im Rahmen der Beschlüsse erstattungsfähig ist, sind daher von allen Beteiligten und damit auch vom MDK und den Krankenassen zu beachten.

Ähnliches gilt für die ACI-M im Hüftgelenk, da hierzu kein negativer, die Anwendung ausschließender Beschluss des G-BA besteht. Es steht dem MDK nicht zu, eine generelle Methodenbewertung vorzunehmen oder gegen wirksame G-BA Beschlüsse der ACI-M die Erstattungsfähigkeit abzusprechen. Die Prüfkompetenz des MDK beschränkt sich im Rahmen des § 137c Abs. 3 SGB V bei bereits vorliegenden Beschlüssen des G-BA auf die Prüfung der patienten- und leistungserbringerbezogenen Voraussetzungen im konkreten Einzelfall.

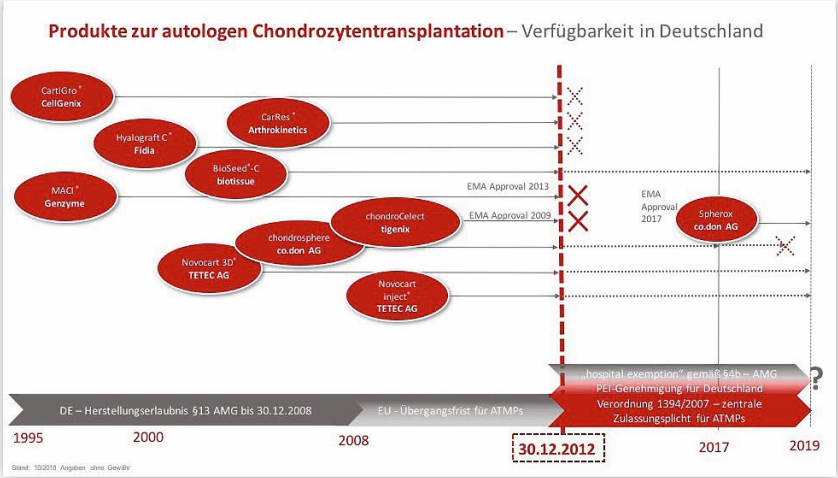


Abbildung 1 Verfügbarkeit zellbasierter Produkte zur autologen Chondrozytentransplantation in Deutschland. Bevor die Verordnung 1394/2007 am 01.01.2013 in Kraft trat, welche eine zentrale europäische Zulassungspflicht für die ACI-Produkte fordert, gab es in Deutschland mehr als 7 Firmen mit unterschiedlichen zellbasierten Produkten. Die mit der Verordnung einhergehenden regulatorischen Anforderungen bedeuteten einen hohen finanziellen, zeitlichen und personellen Aufwand, was zu einem signifikannten Verlust von verfügbaren Produkten führte. Heute existieren nur noch 3 Firmen, deren Produkte auf dem deutschen Markt gemäß § 4b AMG national genehmigt und verkehrsfähig sind. Das Produkt Spherox hat 2017 die zentrale Zulassung erhalten.

Gesetzlich Versicherte haben daher, wenn der Einsatz der ACI-M im Rahmen einer Krankenhausbehandlung in ihrem individuellen Behandlungsfall aus ärztlicher Sicht medizinisch notwendig und indiziert ist, einen Anspruch auf den Einsatz der ACI-M, sofern eine verkehrsfähige Form Anwendung findet und die Methode gemäß § 137c Abs. 3 SGB V i.V.m. den genannten Beschlüssen des G-BA aktuell zum regulären Leistungsspektrum der GKV gehört. Entsprechend haben Krankenhäuser, die die ACI-M unter Beachtung aller Anforderungen des §137c Abs. 3 SGB V sowie unter Beachtung der vom G-BA festgesetzten Qualitätskriterien einsetzen, einen Anspruch auf Bezahlung der durchgeführten Behandlung gegenüber den Krankenkassen. Die hier vorgestellten Bewertungen wurden aus einem Rechtsgutachten der Kanzlei Voelker und Partner in Reutlingen zusammengefasst. Zu gleicher Rechtsauffassung kommen z.B. auch die Landeskrankenhausgesellschaften von Berlin (260/2018), Brandenburg (235/2018), Schleswig Holstein (173/2018) und Bayern (32/2018).

Diskussion

Die ACI-M gilt mittlerweile als Methode, die selbst bei größeren Knorpelschäden und schwierigen Indikationen anhaltend relevante Beschwerdereduktion ermöglicht und die den frühzeitigen Gelenkersatz verhindern oder zumindest deutlich verzögern kann [4, 12, 22, 30]. Im Vergleich zur ersten Generation, bei der noch ein Periostlappen zur Defektabdeckung verwendet wurde, weist die matrixassoziierte ACI, besonders bei minimalinvasiver Anwendung, geringere Komplikations-, Versagens- und Reoperationsraten, kürzere Rehabilitationszeiten und bessere histologische und klinische Ergebnisse auf [10, 18, 25, 28, 30]. Vom G-BA wurde die ACI-M als Methode eingestuft, die wie begründet, entsprechend der bestehenden Rechtslage im Krankenhaus zu erstatten ist, sofern die oben genannten Anforderungen erfüllt sind, wobei dies auch für ein nach § 4b genehmigtes ACI-M-Produkt gilt.

Wie bereits im Jahr 2006 in einer gemeinsamen Stellungnahme der DGU und DGOOC zum damaligen EU-Kommissionsentwurf „Advanced Therapies" beschrieben, kommt dem Zugang zu sicheren, verbesserten und finanzierbaren

Therapieverfahren eine große Bedeutung in der medizinischen Versorgung zu [14]. Die Durchführung prospektiv randomisierter Studien ist daher zu begrüßen und hat in letzter Zeit in Verbindung mit Langzeitergebnissen zu den unterschiedlichen Methoden der operativen Knorpeldefektsanierung zu einer deutlichen Verbesserung der Evidenzlage geführt, insbesondere auch indikationsabhängig. Insofern haben die Vorgaben der EU-Kommission bei der Versorgung fokaler Knorpelschäden in einer qualitätsfördernden Wirkung resultiert.

Im Gegensatz hierzu ist die in manchen Bereichen bestehende arzneimittelrechtliche Überregulierung wenig hilfreich. Diese hat zu erheblichen bürokratischen Hürden und Kosten geführt, ohne dass hierdurch eine Verbesserung von Qualität oder Sicherheit für Patienten eingetreten ist. Diesbezüglich sind in erster Linie die bereits beschriebenen, unverhältnismäßigen Vorgaben zur Entnahme und Gewinnung von autologem Gewebe zu nennen, deren Problematik und Folgen in der gemeinsamen Stellungnahme von DGU und DGOOC im Jahr 2006 beschrieben und prognostiziert wurden und die auch genauso eingetreten sind. Eine bundesweite Harmonisierung und Entbürokratisierung dieser Vorgaben ist daher dringend zu empfehlen [14].

Die zentrale Genehmigung eines ATMP ist ausschließlich an die in den Zulassungsstudien untersuchten Indikationen gebunden. Für Patienten bedeutet dies, dass unter diesen Bedingungen nur Knorpelschäden des Kniegelenks mit einer ACI-M behandelt werden können, da Zulassungsstudien für andere Gelenke, wie auch der Hüfte, aus verschiedenen Gründen noch nicht existieren.

In der Fachliteratur besteht jedoch Konsens darüber, dass unabhängig vom Gelenk das Ziel einer biologischen Knorpelrekonstruktion die Wiederherstellung eines Knorpelgewebes sein sollte, das in seiner Zusammensetzung, Struktur und Funktion dem gesunden hyalinen Knorpel möglichst nahekommt [15, 16, 25].

So wurde wie erwähnt, nicht nur im Knie- sondern auch im Hüftgelenk nach MFx im Vergleich zur ACI-M eine höhere Prothesenrate festgestellt. Auch daher ist eine § 4b-Genehmigung für die Versorgungsqualität von großer Bedeutung, da fokale Knorpelschäden des Hüft- oder auch Sprunggelenks ansonsten nicht mehr mit einer ACI-M versorgt werden könnten. Dies wäre zum einen eine Entwicklung, die vom Gesetzgeber explizit nicht gewollt ist, zum anderen wäre sie auch aus ethischen Gründen als äußerst fragwürdig zu beurteilen .OUP

Interessenkonflikt: Christoph Gaissmaier (CG) und Klaus Maleck sind Vorstände der TETEC AG (einem Unternehmen zur Entwicklung und Herstellung von biologischem Gewebeersatz). CG besitzt Aktien der TETEC und alle vier Autoren beziehen Gehaltszahlungen vom Unternehmen. Die TETEC AG war und ist an Drittmittel-geförderten Projekten zur Entwicklung neuer Verfahren der Knorpel- und Bandscheibenregeneration beteiligt.

Korrespondenzadresse

Dr. Christoph Gaissmaier
TETEC – Tissue Engineering Technologies AG
Aspenhaustraße 18
72770 Reutlingen
christoph.gaissmaier@tetec-ag.de

Literatur

1. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J: Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2010; 18: 519–27
2. Bayliss LE, Culliford D, Monk AP et al.: The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study. Lancet 2017; 389: 1424–30
3. Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW: Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. Bone Joint Surg Br 2012; 94: 504–9
4. Biant LC, Bentley G, Vijayan S, Skinner JA, Carrington RW: Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects. Am J Sports Med 2014; 42: 2178–83
5. Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T: The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons. Knee 2015; pii: S0968–0160 (15)00129–5
6. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. N Engl J Med 1994; 331: 889–95
7. Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF: SUMMIT Extension Study Group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: Five-year follow-up of a prospective randomized trial. Am J Sports Med 2018; 46: 1343–51
8. Brun P, Dickinson SC, Zavan B, Cortivo R, Hollander AP, Abatangelo G: Characteristics of repair tissue in second-look and third-look biopsies from patients treated with engineered cartilage: relationship to symptomatology and time after implantation. Arthritis Res Ther 2008; 10: R132
9. Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd: 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. J Bone Joint Surg Am 2012; 94: 979–89
10. Deng Z, Jin J, Zhao J, Xu H: Cartilage defect treatments: with or without cells? Mesenchymal stem cells or chondrocytes? Traditional or matrix-assisted? A systematic review and meta-analyses. Stem Cells Int 2016; 2016: 9201492
11. Desando G, Bartolotti I, Vannini F et al.: Repair potential of matrix-induced bone marrow aspirate concentrate and matrix-induced autologous chondrocyte implantation for talar osteochondral repair: patterns of some catabolic, inflammatory, and pain mediators. Cartilage 2017; 8: 50–60
12. de Windt TS, Vonk LA, Brittberg M, Saris DB: Treatment and prevention of (early) osteoarthritis using articular cartilage repair-fact or fiction? A systematic review. Cartilage 2013; 4 (3 Suppl): 5S–12S
13. DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA et al.: Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis. Knee 2016; 23: 344–9
14. EU-Kommissionsentwurf "Advanced Therapies". Gemeinsame Stellungnahme der DGU und DGOOC. Orthopädie Mitteilungen 2006; 4: 323–6

15. Feldman MD: Editorial Commentary: All that glitters is not gold“. Arthroscopy 2016; 32: 348–9
16. Fickert S, Aurich M, Albrecht D et al.: Biologische Rekonstruktion lokalisiert vollschichtiger Knorpelschäden des Hüftgelenks: Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU und des Hüftkomitees der AGA. Z Orthop Unfall 2017; 155: 670–82
17. Frank RM, McCormick F, Rosas S et al.: Reoperation rates after cartilage restoration procedures in the knee: analysis of a large US commercial database. Am J Orthop (Belle Mead NJ) 2018; 47
18. Harris JD, Siston RA, Brophy RH, Lattermann C, Carey JL, Flanigan DC: Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation--a systematic review. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19: 779–91
19. Haubold H, Theysohn J, Geis C et al.: 3T-MRT zur Verlaufsbeurteilung nach hüftgelenkserhaltender Knorpeltherapie – Vergleich zwischen autologer Chondrozytentransplantation und Mikrofrakturierung. Fortschr Röntgenstr 2017; 189: S1–S124
20. Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH et al.: Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis. Am J Sports Med 2010; 38: 231–7
21. Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B: Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs. Clin Orthop Relat Res 2007; 455: 253–61
22. Minas T, Ogura T, Headrick J, Bryant T: Autologous chondrocyte implantation „sandwich“ technique compared with autologous bone grafting for deep osteochondral lesions in the knee. Am J Sports Med 2018; 46: 322–32
23. Mistry H, Connock M, Pink J et al.: Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2017; 21: 1–294
24. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S et al.: 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). Knee 2016; 23: 426–35
25. Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB: Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2017; 25: 3786–99
26. Sanders TL, Pareek A, Obey MR et al.: High rate of osteoarthritis after osteochondritis dissecans fragment excision compared with surgical restoration at a mean 16-year follow-up. Am J Sports Med 2017; 45: 1799–805
27. Saris D, Price A, Widuchowski W et al.: SUMMIT study group. Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. Am J Sports Med 2014; 42: 1384–94
28. Welch T, Mandelbaum B, Tom M: Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future. Sports Med Arthrosc 2016; 24: 85–91
29. Wylie JD, Hartley MK, Kapron AL, Aoki SK, Maak TG: What is the effect of matrices on cartilage repair? A systematic review. Clin Orthop Relat Res 2015; 473: 1673–82
30. Zhang C, Cai YZ, Lin XJ: Autologous chondrocyte implantation: Is it likely to become a saviour of large-sized and full-thickness cartilage defect in young adult knee? Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2016; 24: 1643–50

HYALOFAST
ONE-STEP CARTILAGE REGENERATION

3D-HYALURONSÄURE-MATRIX ZUR UNTERSTÜTZUNG DER CHONDROGENESE

HYALOFAST® – One-Step Cartilage Regeneration

Minimal-invasive Implantation
- Arthroskopie oder Miniarthrotomie
- Einfache Handhabung, anpassungsfähig und selbsthaftend

Biologisch aktiv
- Zieht Stammzellen an und unterstützt deren Wachstum und Differenzierung
- Schafft ein optimales Umfeld für die Chrondrogenese

Vielseitig anwendbar
- Indiziert bei chondralen und osteochondralen Defekten
- Kombinierbar mit knochenmarkstimulierenden Techniken und Stammzellenverfahren

Besuchen Sie uns auf den Freiburger Knorpeltagen
Lunch-Symposium: Matrixbasiertes One-Step Verfahren zur Knorpelregeneration gemäß den Konsensusempfehlungen der AG Geweberegeneration der DGOU
Referenten: Bode, G. (Freiburg); Horstmann, H. (Hannover)
Samstag, 19. Januar 2019

PLASMACONCEPT
www.plasmaconcept.de

Philipp Niemeyer[1], Gunther Spahn[2]

KnorpelRegister DGOU: Was können wir aus der Versorgungsforschung lernen?

German Cartilage Registry: What can we learn from registry data?

Zusammenfassung: Das KnorpelRegister DGOU wurde im Oktober 2013 initiiert und erlaubt die prospektive Erfassung von Patienten mit Knorpelschäden am Kniegelenk, der Hüfte und dem oberen Sprunggelenk (OSG). Anders als prospektiv-randomisierte Studien bildet es die Versorgungsrealität in Deutschland ab und erlaubt somit für die Behandlung von Knorpelpatienten relevante und wertvolle Schlussfolgerungen. Die ersten Publikationen detektieren hierbei interessante epidemiologische Zusammenhänge, aber auch wichtige Informationen über die Gelenkfunktion und Komplikationen knorpelregenerativer Operationstechniken.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Knie, Knorpel, Register, Komplikationen

Zitierweise
Niemeyer P, Spahn G: KnorpelRegister DGOU: Was können wir aus der Versorgungsforschung lernen?
OUP 2018; 7: 604–610 **DOI** 10.3238/oup.2018.0604–0610

Summary: The German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU) was initiated in October 2013 and allows the prospective enrollment of patients with cartilage damage to the knee joint, the hip and the ankle joint. In contrast to prospective randomized studies, it represents the unselected reality of cartilage repair patients in Germany, allowing relevant and valuable conclusions for the treatment of these patients. The first publications describe interesting epidemiological data, but also important information about the joint function in patients suffering from cartilage defects as well as complications of cartilage-regenerative surgical techniques. The present article describes the German Cartialge Registry and summarizes recent publications.

Keywords: cartilage defect, knee, cartilage, registry, patient-reported outcome

Citation
Niemeyer P, Spahn G: KnorpelRegister DGOU: German Cartilage Registry: What can we learn from registry data?
OUP 2018; 7: 604–610 **DOI** 10.3238/oup.2018.0604–0610

Hintergrund

In vielen Bereichen der operativen Medizin, so auch in der operativen Orthopädie und Unfallchirurgie, hat in den letzten Jahren die Forderung nach wissenschaftlicher Evidenz als Basis für die Patientenversorgung und Entscheidungsfindung sowohl von ärztlicher, aber auch von Seite der Patienten und Kostenerstatter im Gesundheitswesen zugenommen. Als Beispiele sind hier sicherlich neben dem Bewertungsverfahren zur „Arthroskopie bei Gonarthrose" durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der Krankenkassen (GBA) auch die aktuellen Diskussion um die Wertigkeit z.B. der arthroskopischen Meniskusteilresektion zu nennen. Ergebnisse des eigenen Handels transparent zu gestalten gewinnt aber auch zunehmend als Marketinginstrument in Klinik oder Praxis an Bedeutung, sodass das Zitat von Theodor Billroth „Bald wird die Zeit kommen, wo auch unsere Schüler und Kollegen sich nicht mit allgemeinen Bemerkungen über diese oder jene Erfolge zufrieden geben, sondern jeden Arzt für einen Scharlatan halten, der nicht im Stande ist, seine Leistungen in Zahlen auszudrücken" aus unterschiedlichen Perspektiven aktueller den je erscheint und sicherlich auch auf die Patienten ausgeweitet werden kann.

Die operative Behandlung von Knorpelschäden stellt in Bezug auf die Frage nach wissenschaftlicher Evidenz hier ein außerordentlich positives Beispiel dar, da sich in den vergangenen Jahren die Datenlage hier deutlich gebessert hat. So sind gerade für die Frage nach Sicherheit und Effektivität der autologen Knorpelzelltransplantation hier eine Vielzahl prospektiv-randomisierter Studien im höchstem Evidenzlevel verfügbar, die sich mit unterschiedlichsten Aspekten der Behandlung in Bezug auf Indikationen, verfügbare Produkte, aber auch dem wichtigen Aspekt der Nachbehandlung beschäftigen [1–4].

Auch wenn diese Studien nicht in allen Fällen aus rein wissenschaftlichem Antrieb initiiert wurden, sondern ein großer Anteil der Studien auch im Rahmen der Zulassungsverfahren als Arzneimittel zustande gekommen sind, schmälert dieser Umstand nicht den

[1] OCM – Orthopädische Chirurgie München und Universitätsklinikum Freiburg
[2] Praxisklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie Eisenach und Universitätsklinikum Jena

wissenschaftlichen Wert und die Evidenz für diese Methode.

Dennoch kann und darf sich wissenschaftliche Evidenz nicht auf prospektiv-randomisierte Studien beschränken, da diese – verursacht durch die strengen Ein- und Ausschlusskriterien – nur einen kleinen Teil der Patienten mit klinisch relevanten und behandlungsbedürftigen Knorpelschäden repräsentieren [5] und viele Fragestellungen wie die Frage nach dem Einfluss von nicht-randomisierbaren Risikofaktoren und Prognosefaktoren (z.B. Geschlecht oder Alter) oder aber auch Frage nach der Inzidenz seltener Komplikationen nicht beantwortet werden können.

Vor diesem Hintergrund scheinen als Ergänzung der prospektiv-randomisierten Studien Beobachtungsstudien mit großen Fallzahlen (prospektive Kohortenstudien) unerlässlich. Aus Sicht der Autoren stellen diese auch eindeutig für viele Fragestellungen (wie die oben erwähnten Beispiele) die „best verfügbare Evidenz" dar, weshalb sie auch bei der Bewertung der Evidenz der Methode nicht als minderwertig angesehen, sondern in Abhängigkeit der Fragestellung als gleichwertig oder sogar wegen der in der Regel großen Fallzahlen als überlegen angesehen werden sollten. Diese Forderungen wird auch von anderen Arbeitsgruppen geteilt [6–8] und sie stellen die Grundlage der Entwicklung vieler Register dar. Wie effektiv dies sein kann verdeutlichen auch neuere Studien aus den skandinavischen Registern zur Behandlung von Kreuzbandrupturen, mit mehr als 40.000 dokumentierten Patienten, die wichtige Fragestellungen aufwerfen und bedeutende Informationen zum aktuellen Stand der Wissenschaft beitragen.

Prinzip des KnorpelRegister DGOU

Vor diesem Hintergrund wurde nach langer Vorbereitung im Oktober 2013 das KnorpelRegister DGOU initiiert [9].

Es stellt eine prospektive Datenbank dar, in welcher Patienten mit Knorpelschäden an der Hüfte, dem Sprunggelenk und dem Kniegelenk registriert werden können und anhand eines „Remote Data Entry (RDE) – Systems) über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren automatisiert nachverfolgt und anhand validierter Patient-reported Outcome Score (PROM) in Bezug auf das Behandlungsergebnis beurteilt werden können.

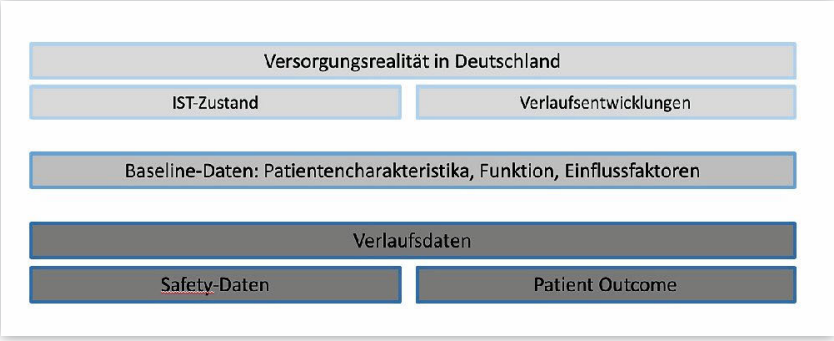


Abbildung 1 Prospektiv erfasste Registerdaten bieten unterschiedlichste Ansätze zur Datenanalyse. So lassen sich im Verlauf anhand der registrierten Patienten Trends und Entwicklung in Bezug auf die Behandlung ebenso nachweisen wie die Erfassung von Komplikationen. „Outcome-Analysen" bedürfen naturgemäß eines längeren Follow-ups, um auf Basis der Daten sichere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Technische Aspekte

Das Studienprotokoll des KnorpelRegister DGOU wurde bereits publiziert und basiert auch auf den Erfahrungen von Registerforschung in anderen Ländern [10]. Zur Erfassung von Behandlungsergebnissen im Sinne einer Funktionsanalyse des betroffenen Gelenks haben sich sogenannte „Patient-reported Outcome Parameters" durchgesetzt. Sie sind dadurch gekennzeichnet, dass die Selbstbeurteilung der Funktion des Gelenks durch den Patienten die Basis zur objektivierten Beurteilung des Behandlungsergebnisses darstellt und schließen somit (außer in einer direkten Interviewsituation) einen durch den Untersucher induzierten Bias aus. Aus diesem Grund und vor dem Hintergrund, dass die Fragebögen insbesondere zur Beurteilung der Alltagsfunktion eines operierten Gelenkes oder einer Extremität als relevanter als eine objektive Untersuchung einzustufen sind, stellen sie heute in der überwiegenden Anzahl von Studien wichtige Haupt- und Nebenzielkriterien dar. Für fast alle Gelenke und Pathologien existieren inzwischen validierte Fragebögen mit unterschiedlichem Umfang. Diese Entwicklung und der technische Fortschritt im Sinne einer zunehmenden Verbreitung web-basierter Kommunikationswege und optimiertem Datenschutz auch in Bezug auf sensible Patientendaten führen dazu, dass eine automatisierte Erfassung von Behandlungsergebnissen über web-basierte Plattformen ohne direkten Arztkontakt sich zunehmender Beliebtheit erfreut. Für Registerstudien mit großer Fallzahl stellen sie auch wegen der geringen personellen Kapazitäten, die zur Datenerfassung via Web-Eingabe notwendig sind, eine ideale Methodik dar. Auf Basis dieser Überlegungen sind in den vergangenen Jahren von vielen Anbietern sogenannte „Data remote entry – Systeme (RDE)" entwickelt worden. Nach Dateneingabe über aktive PDF Formulare oder HTML-basierte Fragebögen erfolgt die Datenübermittlung über gesicherte Transfers und mündet in Log-Files – gesicherten SQL-Datenbanken, welche in Bezug auf die Datensicherheit und Dokumentation den Forderungen der Good Clinical Practice (GCP) entsprechen. Beim KnorpelRegister DGOU wird auf eine solche Technologie (RDE light, Studienzentrum Freiburg) zurückgegriffen. Nach einmaliger Registrierung des Patienten zum Zeitpunkt der Operation durch Zuordnung einer Studien-Identifikationsnummer und Hinterlegung der E-Mail-Kontaktdaten können durch den Arzt die patienten- und fallcharakteristischen Daten eingegeben werden. Durch Zeitpunkt und fragebogenspezifische Links, die der Patient dann per E-Mail zugestellt bekommt, erfolgt dann die vollständig automatisierte Nachverfolgung der Patienten über einen mehrjährigen Zeitraum. Beim Ausbleiben der Dateneingabe erfolgen automatisierte Erinnerungen sowie abschlie-

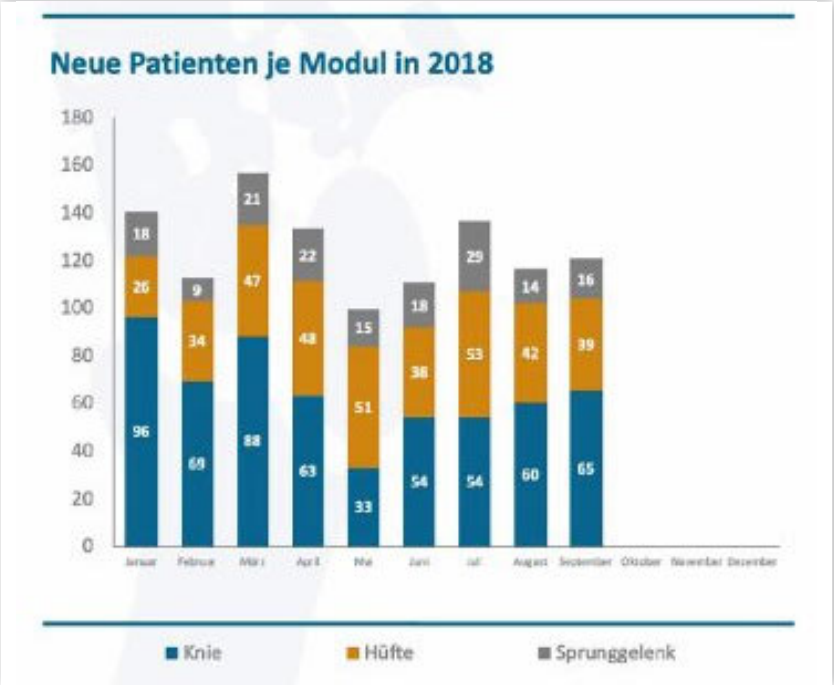


Abbildung 2 Fast 6500 Patienten waren im September 2018 im KnorpelRegister DGOU registriert. Auch wenn quantitativ die meisten Patienten im Modul „Kniegelenk" registiert sind und sich die ersten Publikationen aus dem Register auch auf dieses Modul beziehen, so sind auch die Fallzahlen der anderen Module, insbesondere die Zahl von mehr als 1300 Hüftpatienten bemerkenswert und bilden einen attraktiven Datenpool zur Beantwortung interessanter und relevanter wissenschaftlicher Fragestellungen.

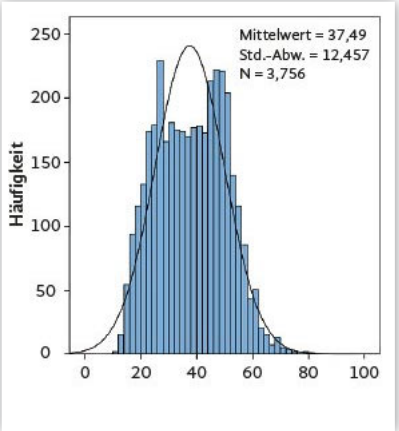


Abbildung 3 Die Altersverteilung der im KnorpelRegister DGOU registrierten Patienten zeigt ein Durchschnittsalter von ca. 37 Jahren, dennoch erscheint auch ein relevanter Anteil der Patienten über 50 Jahre alt. Auch dieses Kollektiv stellt ein interessantes Subkollektiv zur Beurteilung der Behandlungsergebnisse jenseits des 50. Lebensjahres dar.

ßend auch eine Information an den eingebenden Arzt.

Im Detail erfolgt die Anlage des Patienten durch den Arzt zum Zeitpunkt der Operation. Zu diesem Zeitpunkt gibt der Arzt neben den Patientencharakteristika auch die Pathologie-spezifischen Parameter sowie die durchgeführte Therapie ein. Ab diesem Zeitpunkt erfolgt die Evaluation einzig und allein durch den Patienten, auch mit der Intention den zeitlichen Aufwand für den Arzt gering zu halten. So erhält der Patient bereits am Tag nach Anlagedatum die ersten Fragebögen, die sich auf den präoperativen Zustand seines Gelenks sowie die medizinische Vorgeschichte beziehen. Anschließend erfolgt die Evaluation anhand erneut per E-Mail zugestellter Fragebögen nach 6, 12, 24, 60 und 120 Monaten. Zu diesen Zeitpunkten erfolgt die Evaluation zwischenzeitlich aufgetretener Komplikationen, sowie die Erhebung der Gelenkfunktion [10].

Das Prinzip des KnorpelRegister DGOU erfolgt in einer pseudonymisierten Form, sodass eine Rückverfolgbarkeit auf den einzelnen Patienten nur im eingebenden Zentrum möglich ist. Dieses Prinzip erlaubt ein hohes Maß an Datensicherheit. Das Recht der Löschung von Daten sowie die Möglichkeit der Abfrage nach Art und Umfang der gespeicherten Daten sind ebenso umgesetzt wie die weiteren, durch die europäische Richtlinie zum Datenschutz (DVGSO) geforderten, Maßnahmen. Ebenso verbleibt das Recht zur Auswertung seiner eigenen Daten komplett in den Händen des eintragenden Arztes, sodass – völlig unabhängig vom multizentrischen Charakter der Datensammlung – jeder Arzt das System zur Dokumentation der eigenen Ergebnisse zur wissenschaftlichen Verwendung, aber auch zu Zwecken der Qualitätssicherung, einsetzen kann. Erfolgt die Datenerhebung im wissenschaftlichen Interesse ist in Abhängigkeit der Berufsordnung ggf. ein Votum der zuständigen Ethikkommission notwendig. Diesbezüglich erfolgt die Unterstützung durch das Studienzentrum Freiburg, welches die Datenbank technisch und inhaltlich betreut. Der Zugriff bzw. die Auswertung multizentrischer Projekte erfolgt nach Antrag an die „AG Klinische Geweberegeneraiton" der DGOU. Zur Entscheidung wurde ein unabhängiges „Review Board" etabliert, welches über die Annahme des Antrages entscheidet. In erster Linie soll mit diesem Verfahren gewährleistet werden, dass die vorhandenen Daten zur Beantwortung der eingereichten Fragestellung geeignet erscheinen. Da bis zum jetzigen Zeitpunkt die verfügbaren Follow-up-Daten noch beschränkt waren und vom wissenschaftlichen Beirat des KnorpelRegister DGOU generell für Outcome-Analysen ein Mindestnachuntersuchungszeitraum von 24 Monaten gefordert wird, basieren die meisten bisher aus den Registerdaten publizierten Studien auf epidemiologischen Daten zum Zeitpunkt der Operation [11–13]. Outcome-Analysen und Sicherheitsdaten (Patient's safety) werden aber in den Folgejahren sicherlich den Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten darstellen. Erste Arbeiten aus dem Bereich der Komplikationsanalyse sind bereits verfügbar und sollen im Folgenden kurz zusammengefasst werden. Zum 30. September 2018 konnten in mehr als 140

teilnehmenden Zentren eine Gesamtzahl von mehr als 6000 Patienten registriert werden, 4500 von diesen Patienten wurden mit Knorpelschäden am Kniegelenk und mehr als 1000 Patienten mit Knorpelläsionen an der Hüfte registriert (Abbildung 2).

Da der Interpretation von Registerdaten eine große Bedeutung zukommt, da diese Fallsammlungen sicherlich ein hohes Risiko auf Einflussfaktoren haben (wissenschaftlicher Bias), wurde von der AG Klinische Geweberegeneration ein Review Board ins Leben gerufen, welches beantragte Projekte zur multizentrischen Auswertung nicht nur in Bezug auf die wissenschaftliche Relevanz beurteilt, sondern auch die Umsetzbarkeit mit den vorhandenen Daten prüft. In diesem Zusammenhang wurden auch Qualitätskriterien festgelegt. Unter anderem wurde definiert, dass klinische Outcome-Daten in Form der erhobenen Funktionsscores nur mit einem Minimum-Follow-up von 24 Monaten publiziert werden, um hier eine belastbare Datensubstanz zur Verfügung zu stellen und Fehlinterpretationen auf Basis kurzfristiger perioperativer Einflussfaktoren zu reduzieren. Dieses Vorgehen entspricht den Richtlinien einiger wissenschaftlich anerkannter internationaler Zeitschriften.

Auch wenn „Outcome"-Daten sicherlich einen spannenden Teil der Registerdaten darstellen, so lässt die große Fallzahl auch eine subtile Analyse von epidemiologischen Daten aus dem Register zu. So können Charakteristika von Patienten mit Knorpelschäden und Einflussfaktoren auf die initiale Gelenkfunktion zum Zeitpunkt der Operation ebenso analysiert werden, wie Trends in der Behandlung von Knorpelschäden. Diese Daten sind naturgemäß ohne Abwarten einer Nachuntersuchungszeit verfügbar weshalb sie – ähnlich wie Daten zu frühen Komplikationen knorpelregenerativer Eingriffe – schon jetzt in großer Zahl zur Verfügung stehen und einen Schwerpunkt der bisherigen Arbeiten darstellen (Abb. 1).

Eine Übersicht über die ersten und aktuellen Arbeiten aus dem Knorpel-Register DGOU sei im Folgenden gegeben:

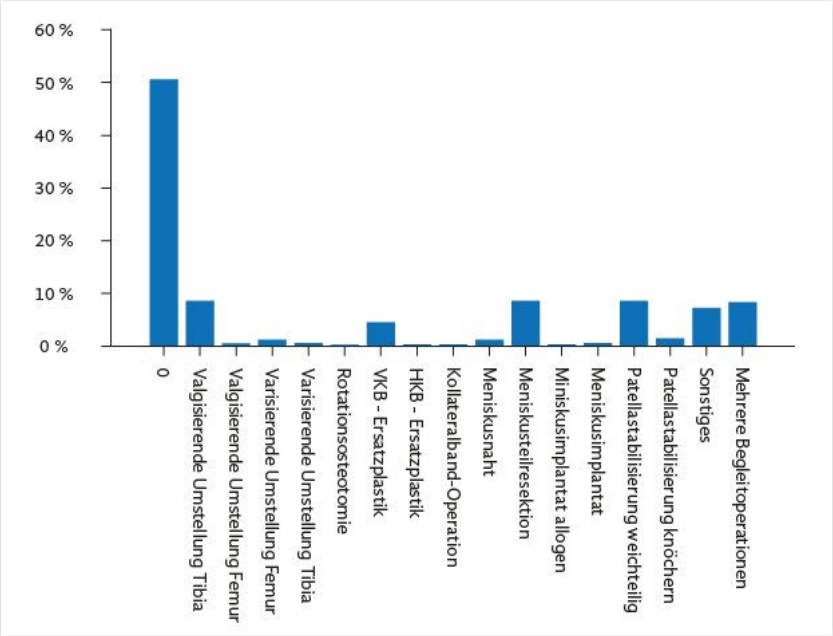


Abbildung 4 In ca. 50 % aller Fälle werden Begleitoperationen zur knorpelregenerativen Therapie ergänzt. Die am häufigsten durchgeführten Begleiteingriffe stellen die valgisierende Tibiaosteotomie v.a. bei Knorpeldefekten im Bereich der medialen Femurkondyle und Meniskusteilresektionen dar.

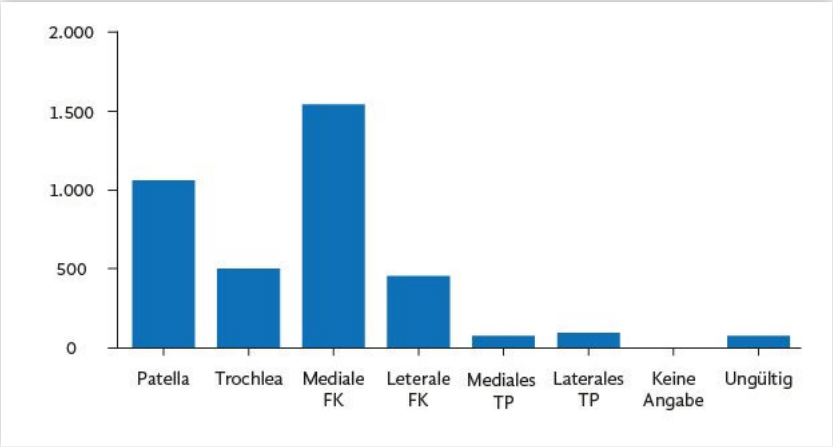


Abbildung 5 Die Analyse der Defektverteilungen entspricht den epidemiologischen Daten aus vorausgehenden Studien. Die mediale Femurkondyle stellt die am häufigsten am Kniegelenk betroffene Lokalisation dar, gefolgt von der Patellarückfläche.

Cartilage Repair Surgery for full-thickness cartilage defects of the knee: Indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU) [14]
Auswertung zum Stichtag 31.07.2015 mit insgesamt 1027 eingeschlossenen Fällen. Die durchschnittliche Defektgröße betrug 4,11 cm². In dieser ersten Fallserie wurden in mehr als 80 % der Fälle die Defekte durch eine autologe Chondrozyten-Transplantation behandelt. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 37,5 Jahre, in der Regel wurden nur single defects behandelt, in 46 % wurden zusätzlich zum Knorpeleingriff weitere Operationen, in der Regel Gelenksstabilisierungen bzw. Osteotomien durchgeführt.

Characteristics and associated factors of Knee cartilage lesions: preliminary baseline-data of more than 1000 patients from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU) [15]
Es handelt sich um das nahezu identische Patientengut in der vorangehen-

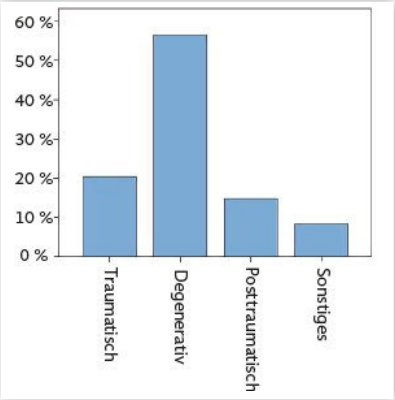


Abbildung 6 Anders als in der meisten Zahl prospektiv-randomisierter Studien stellen Patienten mit degenerativen Knorpelschäden den Großteil der eingeschlossenen Patienten dar. Ihr Anteil beträgt fast 60 % am Gesamtkollektiv.

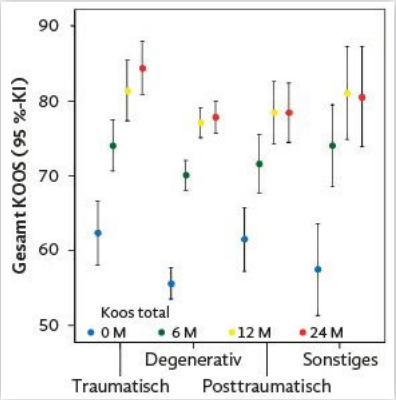


Abbildung 7 Erst Outcome-Analysen nach 24 Monaten zeigen, dass auch in der Gruppe der Patienten mit degenerativ bedingten Knorpeldefekten ein signifikanter Zugewinn der Funktion beobachtet werden kann. Auch wenn der finale KOOS-Score etwas unter dem Niveau der Patienten mit traumatischen Knorpeldefekten liegt, erscheint der Zugewinn an Funktion ähnlich.

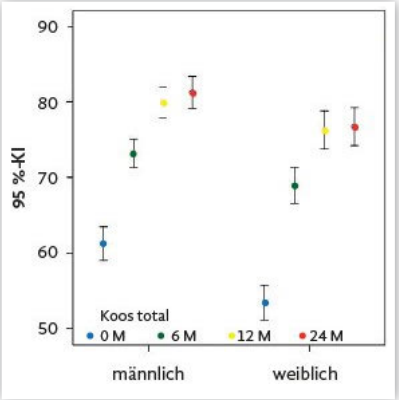


Abbildung 8 Analog zu anderen Studien zeigt sich, dass Frauen durchschnittlich sowohl prä-, als auch postoperativ niedrigere KOOS-Werte aufweisen.

den Publikation. In dieser Auswertung wurden 61,8 % degenerative Knorpelschäden und 29,6 % traumatische Schäden behandelt. Dabei handelt es sich um 67,6 % Einzelläsionen. Die durchschnittliche Beschwerdedauer betrug 18,4 Monate, Geschlechtsunterschiede konnten hier nicht ermittelt werden. Bei den Patienten handelte es sich um 26,1 % Raucher. Die Beinachse war in 67,3 % normal, 20,8 % der Patienten hatte einen Varus und der Rest einen Valgus. In 48,8 % der Fälle war der Meniskus intakt, in den übrigen Fällen fanden sich entweder Folgen einer Vor-Operation am Meniskus bzw. frische Schäden. Patienten mit kombinierten Schäden waren signifikant älter und hatten häufiger eine assoziierte Beinachsenfehlstellung.

Coincidence and Therapy of Dysalignments and Degenerative Cartilage Lesions. Results from the German CartilageRegistry DGOU [16]

Stichtag 01.08.2016. Zu diesem Zeitpunkt waren 1778 Patienten im Register erfasst. In 90,9 % der Fälle wurde eine klinische und in 56,0 % eine radiologische Bestimmung der Beinachse vorgenommen.

Der durchschnittliche mechanische Tibia-Femur-Winkel nach Paley (mTFA) betrug bei klinisch neutraler Beinachse 0,2 (SD 0,6; 0–5) Grad, bei klinischem Varus 5,0 (SD 3,2; 0–15) Grad und bei klinischem Valgus –4,7 (SD –4,0; –15–0) Grad.

Damit hatten 76,9 % der Patienten eine normale Beinachse. Ein Varus wurde in 18,9 % und ein Valgus in 4,2 % der Fälle bestimmt.

Varus-Fehlstellungen waren häufiger mit Knorpelschäden im medialen und Valgus-Fehlstellungen häufiger mit Schäden im Bereich des lateralen Kompartiments assoziiert.

In 72,4 % wurde bei vorliegendem Varus der Knorpeleingriff mit einem zeitnahen Korrektureingriff der Beinachse kombiniert. Beim Vorliegen einer Valgus-Fehlstellung wurde dies in der Hälfte der Fälle vorgenommen. Auf die Entscheidung des Operateurs zur gleichzeitigen Achskorrektur hatte die Wahl des knorpelregenerativen Verfahrens keinen Einfluss.

Aus diesen Ergebnissen konnte geschlussfolgert werden, dass degenerative Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenkes in etwa einem Viertel der Fälle mit pathologischen Abweichungen der Beinachse (18,9 % Varus; 4,2 % Valgus) assoziiert sind. In einem hohen Prozentsatz solcher Fehlstellungen werden durch die Operateure zusätzlich zum knorpelregenerativen Eingriff zeitnah Korrektureingriffe vorgenommen. Dabei ist jedoch bislang unklar, inwieweit dies die Prognose und das Ergebnis beeinflusst.

What parameters affect knee function in patients with untreated cartilage defects: baseline data from the German Cartilage Registry [11]

Auswertung zum Stichtag 30.04.2017; 2815 eingeschlossenen Fälle.

Aus den Basisdaten wurde ermittelt, dass Patienten-spezifische Parameter signifikant die subjektiven Beschwerden (evaluiert am KOOS) beeinflussen:

Frauen, Raucher, erhöhter BMI, langes Beschwerdeintervall (> 2 Jahre) sowie die Defektgröße beeinflussen signifikant die subjektiven Beschwerden. Mit zunehmender Laufzeit des Registers wurde es schließlich möglich, bestimmte Fragestellungen in Bezug auf das Ergebnis und die Komplikationsraten (Minimum Follow-up 2 Jahre), zu untersuchen.

Revision Surgery after Cartilage Repair. Data from the German Cartilage Registry (Knorpel-Register DGOU) [17]

Hierbei handelt es sich um die Auswertung der ersten 2691 konsekutiven Datensätze des Registers mit 2 Jahresergebnissen. Zu diesem Zeitpunkt hatten nur 1,2 % der operierten Patienten ihre weitere Teilnahme am Register verweigert.

Die Revisionsrate zu diesem Zeitpunkt betrug 3,3 %. Gründe dafür waren Atrophie-Posen bei 27 Patienten oder eine Infektion in 10 Fällen. Die

Komplikationsrate bei Frauen war signifikant größer als bei Männern. Diese war abhängig von der Größe des Defektes (größer als 3,5 cm²). Die Wahl der Technik des bioregenerativen Operationsverfahrens hatte keinen Einfluss auf die Revisionsrate.

Degenerativ bedingte Knorpelschäden im medialen Kniekompartiment. Assoziierte Faktoren, operative Optionen und prälimnäre Ergebnisse. Ergebnisse aus dem KnorpelRegister (DGOU) [18]

Stichtag der Auswertung: 31.08.2016. Zu diesem Zeitpunkt waren im Register 1847 Fälle registriert, von diesen hatten 432 Patienten (23,3 %) degenerativ-bedingte Knorpelschäden im Bereich des medialen Knie-Kompartiments.

Bei der überwiegenden Zahl der Patienten (358) handelte es sich um isolierte Schäden im Bereich des medialen Femurkondyls, bei 25 Patienten lagen isolierte tibiale Defekte und bei den restlichen 49 Patienten kombinierte Defekte (kissing lesions) vor. In 20,1 % erfolgt eine Knochenmarkstimulation, in 39,9 % eine autologe Knorpeltransplantation, davon in 8,1 % der Fälle die ACT mit gleichzeitiger oder derzeitiger Spongiosa-Plastik. In den übrigen Fällen erfolgten eine Matrix-assoziierte Mikrofrakturierung, ein Debridement oder andere Verfahren. In mehr als 50 % der Fälle wurde eine gleichzeitige Tibiakopfosteotomie durchgeführt.

Subjektiv waren Patienten mit einem femoralen Defekt signifikant häufiger sehr zufrieden/zufrieden, gefolgt von Patienten mit isolierten Tibiadefekt. Am schlechtesten schlossen Patienten mit kombinierten Defekten ab. Der KOOS betrug zur Eingangsuntersuchung im Median 52 Punkte und stieg nach 6 Monaten auf 75, nach 12 Monaten auf 78 und nach 24 Monaten auf 80 Punkte an. Dabei zeigten Patienten mit einem isolierten femoralen Defekt tendenziell bessere Ergebnisse als die übrigen Patienten. Die Gesamt-Revisionsrate betrug 7,1 %.

Diese Daten zeigen, dass Behandlungen degenerativer Knorpelschäden des medialen Gelenk-Kompartiments am Kniegelenk (Früharthrosen) durch knorpelregenerative Verfahren in solchen Fällen kurz- und mittelfristig akzeptable Ergebnisse erzielen können.

Interessenkonflikt: Keine angegeben

Danksagung und weitere Informationen: Zusammenfassend zeigen die bis zum jetzigen Zeitpunkt erhobenen und ausgewerteten Daten die Bedeutung des KnorpelRegister DGOU für die Versorgungsforschung. Outcome-Daten und Publikationen, welche Behandlungsergebnisse einzelner Verfahren berichten, werden in den kommenden Jahren dazu beitragen, den Stellenwert des Registers weiter zu festigen und für die Behandlung wichtige Strategien abzuleiten.

Initiiert wurde das Projekt durch die Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) und es erlaubt allen interessierten Teilnehmern – gefördert durch die Deutsche Arthrosehilfe e.V. und die Oscar-Helene-Stiftung e.V. – eine kostenfreie Teilnahme.

Informationen stehen auf der Webseite www.knorpelregister-dgou.de zur Verfügung. OUP

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Philipp Niemeyer
OCM Orthopädische Chirurgie München
und Universitätsklinikum Freiburg
Steinerstraße 6
81369 München
phniemeyer@gmail.com

Literatur

1. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J et al.: Treatment of Symptomatic Cartilage Defects of the Knee: Characterized Chondrocyte Implantation (CCI) Results in Better Clinical Outcome at 36 Months in a Randomized Trial Compared to Microfracture. Am J Sport. Med 2009; 26: 101–2
2. Becher C, Laute V, Fickert S et al.: Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: Results of a prospective, randomised, controlled trial. J. Orthop. Surg. Res. 2017; doi: 10.1186/s13018–017–0570–7.
3. Kraeutler MJ, Belk JW, Carver TJ, McCarty EC: Is Delayed Weightbearing After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee Associated With Better Outcomes? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Orthop. J. Sport. Med. 2018; 6: 1–10
4. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L et al.: A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture. J. Bone Jt. Surg. 2016; 98: 1332–9
5. Engen CN, Engebretsen L, Årøen A: Knee Cartilage Defect Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Are Not Representative of Patients in Orthopedic Practice. Cartilage 2010; 1: 312–9
6. Sanson-Fisher RW, Bonevski B, Green LW, D'Este C: Limitations of the randomized controlled trial in evaluating population-based health interventions. Am. J. Prev. Med. 2007; 33: 155–61
7. Kunz R: Randomized trials and observational studies: still mostly similar results, still crucial differences. J. Clin. Epidemiol 2008; 61: 207–8
8. Frieden TR: Evidence for Health Decision Making — Beyond Randomized, Controlled Trials. N. Engl. J. Med. 2017; 377, 465–75
9. Niemeyer P, Schweigler K, Grotejohann B et al.: Das KnorpelRegister DGOU zur Erfassung von Behandlungsergebnissen nach Knorpeloperationen: Erfahrungen nach 6 Monaten und erste epidemiologische Daten. Z. Orthop. Unfall. 2015; 153: 67–74
10. Maurer J, Grotejohann B, Jenkner C et al.: A Registry for Evaluation of Efficiency and Safety of Surgical Treatment of Cartilage Defects: The German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). JMIR Res. Protoc. 2016; 5, e122
11. Hochrein A, Zinser W, Spahn G et al.: What parameters affect knee function in patients with untreated cartilage defects: baseline data from the German Cartilage Registry. Int Orthop 2018; doi: 10.1007/ s00264–018–4125–2 [Epub ahead of print]
12. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J et al.: Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016; 136: 891–7

13. Becher C, Walther M, Niemeyer P, Aurich M: The "module ankle joint" of the "Cartilage Registry DGOU" (KnorpelRegister DGOU) for the evaluation of operative and non-operative treatment of cartilage lesions of the ankle joint. Fuss und Sprunggelenk 14, 2016; 13: 155–8
14. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J et al.: Cartilage repair surgery for full-thickness defects of the knee in Germany: indications and epidemiological data from the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016; 136: 891–7
15. Spahn G, Fritz J, Albrecht D, Hofmann GO, Niemeyer P: Characteristics and associated factors of Klee cartilage lesions: preliminary baseline-data of more than 1000 patients from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU). Arch. Orthop. Trauma Surg. 2016; 136: 805-10
16. Spahn G, Fritz J, Albrecht D et al.: Coincidence and Therapy of Dysalignments and Degenerative Knee Cartilage LesionsResults from the German Cartilage-Registry DGOU. Z. Orthop. Unfall. 2017; 155: 457–467
17. Pestka JM, Luu NH, Südkamp NP et al.: Revision Surgery After Cartilage Repair: Data From the German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU). Orthop. J. Sport. Med. 2018; 6: 2325967117752623. doi: 10.1177/2325967117752623
18. Lungwitz et al.: Degenerativ bedingte Knorpelschäden im medialen Kniekompartiment. Assoziierte Faktoren, operative Optionen und präliminäre Ergebnisse. Ergebnisse aus dem KnorpelRegister (DGOU). Z Orthop Unfallch (in Druck)

Gerrit Bode[1], Bernd Rolauffs[1], Lisa Hohloch[1], Helge Eberbach[1], Norbert P. Südkamp[1], Michael T. Hirschmann[2]

Stammzellen als Perspektive

Hoffnungsträger und neue Ideen – regulatorische Aspekte in Deutschland

Mesenchymal stroma cells as a new perspective

Hope and new ideas – regulatory aspects in Germany

Zusammenfassung: Isolierte Knorpelschäden des Kniegelenks sind eine häufige posttraumatische Problematik bei Patienten mittleren Alters, die mit manifesten Schmerzen und Funktionseinschränkungen einhergehen. Diese initial fokalen Defekte zeigen unbehandelt oft ein Fortschreiten in die Arthrose. Sie stellen somit ein wesentliches Risiko für das Entstehen einer Arthrose dar, die im Endstadium typischerweise mit einer enormen Einschränkung der Lebensqualität und einer Notwendigkeit für einen Gelenkersatz einhergehen [23, 33].
In 6,2 % aller arthroskopierten Kniegelenke lassen sich behandlungsbedürftige vollschichtige Knorpeldefekte erkennen. Zudem liegt die Prävalenz der Gonarthrose bei 19–28 % der US-Bevölkerung. Bei unter 45-Jährigen findet sich eine Prävalenz von immerhin 6,7 %. Während kleine fokale Knorpeldefekte mit zahlreichen Therapieformen adressiert werden können, stellen große Defekte weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Knie, zellbasierte Therapie,Stammzellen

Zitierweise
Bode G, Rolauffs B, Hohloch L, Erberbach H, Südkamp MP, Hirschmann MT: Stammzellen als Perspektive. Hoffnungsträger und neue Ideen – regulatorische Aspekte in Deutschland.
OUP 2018; 7: 611–614 **DOI** 10.3238/oup.2018.0611–0614

Summary: Isolated cartilage defects of the knee joint are common orthopaedic problems in middle-aged patients. Typically, these come along with pain and loss of function of the affected joint [23, 38]. In addition, isolated cartilage defects tend to progress into osteoarthritis (OA), as spontaneous healing is rare and can therefore be considered a potential risk factor or precondition for OA [6], which may lead to the necessity for joint replacement (DALY 14.230) [16]. Chondral defects have been described in 34–62 % of knee arthroscopies while full thickness defects, potentially requiring surgery, were observed in 6.2 % [38]. Knee OA is prevalent in 19–28 % of adults in the U.S population and even in 6.7 % under the age of 45 [27]. Therefore, treatment of isolated cartilage defects yields on both, reduction of pain in affected patients, restoration of the function of the affected joint and also on avoidance of further joint degeneration.

Keywords: cartilage defect, knee, cell based therapy, mesenchymal stoma cells

Citation
Bode G, Rolauffs B, Hohloch L, Erberbach H, Südkamp MP, Hirschmann MT: Mesenchymal stroma cells as a new perspective. Hope and new ideas – regulatory aspects in Germany.
OUP 2018; 7: 611–614 **DOI** 10.3238/oup.2018.0611–0614

Zellbasierte Techniken wie die autologe Chondrozytentransplantation (ACT) werden von mehreren Fachgesellschaften für solche großen Defekte empfohlen, aber diese Therapieform geht neben nicht unerheblich hohen Kosten auch mit einem großen bürokratischen Aufwand einher, da die ACT den „Advanced therapy medical products“ zugeordnet ist. Zusätzlich ist die ACT ein 2-zeitiges Verfahren, was für den Patienten einen entscheidenden Nachteil bedeuten kann, da im Vorfeld der eigentlichen Transplantation eine vorgeschaltete Knorpelzellbiopsie mit anschließender Differenzierung erfolgen muss.

In den vergangenen Jahren ist vermehrt von der einzeitigen knorpelregenerativen Therapie mit mesenchymalen Knochenmarkstromazellen (MSCs) die Rede. Nicht zuletzt durch die rasche wissenschaftliche Weiterentwicklung der Transplantationsmethodik, Differenzierung und Spezifikation sowie den Fortschritten auf dem Gebiet der Zentrifugation und Trägermembranen gewinnt dieses potenziell einzeitige, autologe, zellbasierte knorpelregenerative Verfahren zunehmend an Aufmerksamkeit [17].

Der vorliegende Artikel soll einen groben Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft, die Möglichkeiten in der Auswahl der potenziellen multipotenten Zellen inklusive Entnahmelokalisation sowie die erforderlichen regulatorischen Aspekte geben.

[1] Albert-Ludwig-Universität Freiburg, Universitätsklinikum Freiburg, Department Chirurgie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
[2] Klinik für Orthopädie und Traumatologie des Bewegungsapparats, Kantonsspital Baselland

Zellauswahl und Wahl des Entnahmeorts

Für die ACT wurden in den vergangenen 25 Jahren viele offenen Fragen wissenschaftlich untersucht, etwa die der geeigneten Trägermembran, die Güte des Phänotyps, die Applikationsform sowie viele klinischen Aspekte wie z.B. mögliche unerwünschte Nebenwirkungen, Erfolgs-, Komplikations- und Versagensraten und nicht zuletzt die zu erfüllenden Anforderungen im Rahmen der Zulassungsstudien nach § 20 AMG [3, 22]. Die klinischen Ergebnisse liegen in Form zahlreicher prospektiv randomisierter Studien vor, die den klinischen Erfolg der ACT gegenüber anderen knorpelregenerativen Verfahren wie der Mikrofrakturierung, OATS-Plastik oder Knorpelglättung nachweisen [2, 16, 22]. Zudem liegen zahlreiche systematische Reviews inklusive Cochrane-Reviews vor [27, 31, 30, 32].

Im Vergleich hat dieser Weg von der Laborbank bis hin zur standardisierten klinischen Versorgung für MSCs gerade begonnen und zeigt erste recht vielversprechende Ergebnisse [1, 7].

MSCs bieten gegenüber Chondrozyten diverse potenzielle Vorteile. Sie sezernieren eine große Anzahl von Wachstumsfaktoren, Zytokinen und Chemokinen zur Vermittlung anti-inflammatorischer, anti-apoptotischer, anti-fibrotischer, angiogener, mitogener und wundheilender Prozesse [5]. Desweiteren besitzen sie bei entsprechendem Stimulus ein potentes chondrogenes Differenzierungspotenzial und somit die Fähigkeit zur Regeneration des geschädigten Knorpelgewebes. Diese Eigenschaften machen sie möglicherweise zu einem optimalen Zellmaterial für die Knorpelregeneration [6]. Die Anzahl der mesenchymalen Stammzellen im betroffenen Gelenk ist jedoch limitiert; insofern könnte eine additive Transplantation die Knorpelregeneration unterstützen. Dies darf auch als einer der Gründe dafür angesehen werden, warum die Mikrofrakturierung als knochenmarkstimulierendes Verfahren in den letzten Jahren flächendeckend bei großen Defekten weniger eingesetzt worden ist. Hier scheint die geringe Anzahl an tatsächlich in den Defekt austretenden Stammzellen eine wesentliche Rolle zu spielen, was wiederum den verstärkten Ansatz der AMIC in den letzten Jahren begründen dürfte.

Stammzellen hierfür werden in der Regel aus dem Knochenmark (Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells, BM-MSCs) oder dem Fettgewebe gewonnen (Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells, AD-MSCs); aber auch Entnahmen aus dem Periost, Nabelschnurblut, der Synovialmembran oder dem Muskel sind möglich.

Allerdings sind aktuell weder die Frage nach dem optimalen Spendergewebe in Bezug auf die Anzahl der zu verwendenden Zelle noch der optimale Entnahmeort hinreichend geklärt.

Die AD-MSCs scheinen gegenüber den aktuell noch besser untersuchten BM-MSCs zunehmend an Bedeutung zu gewinnen [7]. Die Gründe hierfür liegen in der relativen Häufigkeit der AD-MSCs (etwa 5 % der kernhaltigen Zellen; BM-MSCs: 0,0001–0,01 % der kernhaltigen Zellen), der weniger invasiven Entnahmetechnik, ihrer schnellen Expansion und dem relativ hohen Proliferationspotenzial.

Sowohl die Anwendungen von MSCs aus dem Fettgewebe als auch aus dem Knochenmarkaspirat ist bereits in klinischen Studien untersucht worden. So konnten Ko et. al in einer randomisierten Studie mit einem Follow-up von 2 Jahren die Sicherheit und bildmorphologische sowie klinische Wirksamkeit einer intraartikulären Injektion von AD-MSCs bei Patienten mit Knorpelschäden und beginnender Arthrose nachweisen. Allerdings zeigte sich in deren Arbeit ein dosisbezogener Effekt. Patienten mit einer höheren Dosierung an Stammzellen zeigten bessere klinische Ergebnisse im WOMAC, KOOS und VAS-Score. Auch im MRT war dosisabhängig bildmorphologisch eine bessere Knorpelregeneration zu sehen [25].

AD-MSCs können auf unterschiedliche Weise konzentriert bzw. isoliert werden. Das mittels Stanzen oder Kanülen entnommene Material enthält einen kleinen Anteil von Stammzellen, welche anschließend entweder im Labor isoliert oder durch kulturelle Expansion angereichert werden. Die Zentrifugation bietet den entscheidenden Vorteil eines einzeitigen und im Operationssaal bereits anwendbaren Verfahrens. Eine einfache Injektion ins Gelenk ist jedoch nicht ausreichend, um eine adäquate Zelladhärenz und Zellkonzentration zu erhalten, wobei die Frage nach der optimalen Kollagenmembran noch Gegenstand aktueller Forschungsprojekte ist

Seitens der BM-MSCs wurden erste klinische Ergebnisse in der Behandlung von Knorpeldefekten vorgestellt [18, 19]. Randomisierte, kontrollierte Studien sind dringend notwendig, obgleich ihre Durchführung zumindest in Deutschland durch die Zuordnung der autologen Stammzelltransplantation in den Bereich der homologen Anwendung bisher kaum möglich ist, unabhängig von der Entnahmelokalisation. Es bedarf hierzu einer Herstellungserlaubnis des jeweiligen Regierungspräsidiums, die für die einzeitige operative Verwendung mesenchymaler Stammzellen aus dem Beckenkamm zur Therapie von Knorpelschäden am Kniegelenk nach unserem Kenntnisstand zwar von der Autorengruppe beantragt, in Deutschland aber bisher nicht erteilt wurde. Anders im Bereich der AD-MSCs, für welche die Infiltration in den Hoffaschen Fettkörper zuletzt als homologe Anwendung interpretiert und genehmigt worden ist.

Vergleich von BM-MSCs und AD-MSCs

In-vitro-Studien sowie klinische Studien zum Vergleich von BM-MSCs vs. AD-MSCs wurden und werden durch das Problem motiviert, dass der Chondrozyten-basierte Knorpelersatz für große Defekte eine gewisse Menge an Chondrozyten benötigt, welche durch eine Monolayer-Expansion generiert werden. Hierbei wird die maximale Anzahl der zur Verfügung stehenden Chondrozyten durch die maximal mögliche Dauer der Monolayer-Expansion bestimmt, da eine zu lange Expansionszeit bekanntermaßen zu einer De-Differenzierung führt, welche mit einer Fibroblast-artigen Morphologie und einem Verlust des chondrogenen Expressionsprofils einhergeht [37]. Aus diesem Grund wurden und werden BM-MSCs – und seit einiger Zeit auch AD-MSCs – als „Ersatzzellen“ untersucht, um die umrissene Chondrozytenproblematik potenziell zu umgehen. Die isolierte Verwendung von BM-MSCs z.B. im Rahmen der Mikrofrakturierung wird jedoch kontrovers diskutiert, da das resultierende Reparaturgewebe instabil ist und in vivo zur Mine-

ralisation und Ossifikation neigt [10–12, 28, 34] und BM-MSCs generell in einer geringen Anzahl vorliegen [26, 32, 39]. Vor diesem Hintergrund sind AD-MSCs möglicherweise eine Alternative zu BM-MSCs. Bereits 2005 wurde die Frage gestellt, ob AD-MSCs das gleiche osteogene und chondrogene Potenzial besitzen wie BM-MSCs [24]. Damals wurde die Frage so beantwortet, dass das osteogene und chondrogene AD-MSC-Potenzial wahrscheinlich geringer ist [24].

2010 wurde der Vergleich beider MSC-Typen unter der Gabe von Transforming growth factor beta 3 (TGFß3) und/oder Bone morphogenetic protein (BMP-2) sowie unter hypoxischen Bedingungen durchgeführt. Hier zeigte sich nach MSC-Expansion mit FGF-2, dass die BMP-2/TGF-β3-Kombination am geeignetsten war, um einen chondrogenen Phänotyp in Pellet-Kulturen von AD- und BM-MSCs zu induzieren [32]. Allerdings waren hypoxische Bedingungen mit einer geringeren Induzierbarkeit des chondrogenen Phänotyps in AD-MSCs assoziiert [32], was möglicherweise die Resultate früher Studien erklären kann und die wichtige Rolle der Sauerstoffspannung bei der chondrogenen Differenzierung von AD-MSCs unterstreicht.

2012 wurde festgehalten dass sich AD- und BM-MSCs viele gemeinsame biologische Charakteristika teilen, aber dass Unterschiede im Immunophänotyp, Differenzierungspotenzial, Transkriptom, Proteom sowie in der immunmodulativen Aktivität bestehen [35]. Interessanterweise wurden AD-MSCs jedoch in der klinischen Applikation als ebenso effektiv bewertet, in einigen Fällen sogar als besser geeignet als BM-MSCs [35].

2018 wurden humane AD- und BM-MSCs mit bovinen Chondrozyten in Alginatkultur verglichen sowie subkutan in die Maus implantiert verglichen [30]. Trotz einiger in vitro Unterschiede (z.B. eine Spezies-spezifische Genexpression) zeigte diese Studie, dass der Ersatz von 80 % aller Chondrozyten entweder mit BM-MSCs oder mit AD-MSCs keinen signifikanten Effekt auf die ECM-Synthese und -Stabilität hatte, und dass in vivo keine Unterschiede in der Knorpelmatrix-Synthese bestanden zwischen implantierten hAD-MSCs mit bovinen Chondrozyten vs. implantierten humanen BM-MSCs mit bovinen Chondrozyten, und dass in beiden Gruppen keine Ossifikation beobachtet wurde [30].

AD-MSCs

AD-MSCs können z.B. aus abdominalem und infrapatellarem Fettgewebe gewonnen werden. Die Isolierung setzt sich aus den Schritten Gewebegewinnung, mechanische Aufbereitung, chemische Verarbeitung, Reinigung und Plastikadhärenz der gewonnenen Zellen zusammen, was aufgrund der Plastikadhärenz Zeiten über 25 Stunden verursacht[14]. Weiterentwicklungen im Sinne einer Verkürzung dieser Zeit führten zwar insgesamt zu Protokollen von 25–30 Minuten [1, 13], auf welche jedoch die langwierige Plastikadhärenz folgt, sodass kein wirklicher Gewinn vorliegt. Aus diesem Grunde ist die intraoperativ anwendbare, kürzere Zellgewinnung eine vielversprechende Strategie mit dem Ziel, eine intraoperativ anzuwendende therapeutisch wirkende Stammzellpopulation zu generieren. Generell wird hierbei eine heterogene Population gewonnen, welche aus AD-MSCs, Endothelzellen, Adventitiazellen, Lymphozyten und Perizyten besteht und als stromal vascular fraction (SVF) bezeichnet wird. Ein systematisches Review aus 13 von 3038 Studien verglich 18 unterschiedliche Verfahren zur intraoperativen Isolation der SVF [36]. Interessanterweise war die Zellanzahl, -Viabilität und SVF-Komposition ähnlich zu nicht einzeitig anwendbaren Isolationsverfahren. Ein signifikanter Unterschied lag allerdings in der kürzeren intraoperativen Isolationsdauer. Die Frage nach der besten Methode bleibt bis heute unbeantwortet.

AD-MSCs können in mesodermale Gewebe wie Knochen, Knorpel, Muskel und Fettgewebe ausdifferenzieren [2, 5, 15, 29, 39]; ein Überblick hierzu findet sich in [7]. AD-MSCs wurden in verschiedene Hydrogel-Systeme integriert und haben daher eine etablierte Rolle im Tissue-Engineering des Knorpelgewebes [31]. Diese Zellen haben wie andere MSCs (z.B. BM-MSCs) eine spindelförmige Morphologie und die Fähigkeit, auf Plastik zu adhärieren sowie Fibroblast-ähnliche Kolonien zu formen, und sie zeigen eine hohe Proliferationsrate. Weiterhin besitzen AD-MSCs eine gewisse Plastizität, da sie in vitro in epitheliale Zellen, Hepatozyten und neuronale Zellen transdifferenziert wurden [9, 22]. Darüber hinaus zeigen AD-MSCs relevante immunmodulatorische [21] und angiogene Charakteristika [20]. Viele Studien bewiesen, dass AD-MSCs chondrogen differenziert werden können; ein Überblick findet sich in [7]. Interessanterweise können AD-MSCs auf Elastin-artigem Polypeptid wachsen und einen chondrogenen Phänotyp annehmen, ohne dass ein chondrogenes Differenzierungsmedium verwendet wird [4]. Dies ist relevant: AD-MSCs können offenbar ohne typische biochemische Differenzierungsmedien durch andere, z.B. biophysikalische Reize chondrogen stimuliert werden, was einen wichtigen Hinweis auf die Verwendbarkeit von AD-MSCs im Rahmen eines implantierbaren Biomaterial liefert. OUP

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Gerrit Bode
Department Chirurgie
Klinik für Orthopädie
und Unfallchirurgie
Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
gerrit.bode@uniklinik-freiburg.de

Literatur

1. Amirkhani MA, Mohseni R, Soleimani M, Shoae-Hassani A, Nilforoushzadeh MA: A rapid sonication based method for preparation of stromal vascular fraction and mesenchymal stem cells from fat tissue. Bioimpacts 2016; 6: 99–104
2. Becker AJ, Mc CE, Till JE: Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 1963; 197: 452–4
3. Behrens P, Bosch U, Bruns J et al.: [Indications and implementation of recommendations of the working group „Tis-

sue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)]. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2004; 142: 529–39
4. Betre H, Ong SR, Guilak F, Chilkoti A, Fermor B, Setton LA: Chondrocytic differentiation of human adipose-derived adult stem cells in elastin-like polypeptide. Biomaterials 2006; 27: 91–9
5. Bunnell BA, Flaat M, Gagliardi C, Patel B, Ripoll C: Adipose-derived stem cells: isolation, expansion and differentiation. Methods 2008; 45: 115–20
6. Cicuttini F, Ding C, Wluka A, Davis S, Ebeling PR, Jones G: Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study. Arthritis Rheum 2005; 52: 2033–9
7. Ciuffi S, Zonefrati R, Brandi ML: Adipose stem cells for bone tissue repair. Clin Cases Miner Bone Metab 2017; 14: 217–26
8. Cole BJ, Pascual-Garrido C, Grumet RC: Surgical management of articular cartilage defects in the knee. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 1778–90
9. Dawn B, Bolli R: Adult bone marrow-derived cells: regenerative potential, plasticity, and tissue commitment. Basic Res Cardiol 2005; 100: 494–503
10. Farrell E, Both SK, Odorfer KIet al.: In-vivo generation of bone via endochondral ossification by in-vitro chondrogenic priming of adult human and rat mesenchymal stem cells. BMC Musculoskelet Disord 2011; 12: 31
11. Farrell E, van der Jagt OP, Koevoet W et al.: Chondrogenic priming of human bone marrow stromal cells: a better route to bone repair? Tissue Eng Part C Methods 2009; 15: 285–95
12. Farrell MJ, Fisher MB, Huang AH, Shin JI, Farrell KM, Mauck RL: Functional properties of bone marrow-derived MSC-based engineered cartilage are unstable with very long-term in vitro culture. Journal of Biomechanics 2014; 47: 2173–82
13. Francis MP, Sachs PC, Elmore LW, Holt SE: Isolating adipose-derived mesenchymal stem cells from lipoaspirate blood and saline fraction. Organogenesis 2010; 6: 11–4
14. Francis SL, Duchi S, Onofrillo C, Di Bella C, Choong PFM: Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Use of Cartilage Tissue Engineering: The Need for a Rapid Isolation Procedure. Stem Cells International 2018; 2018: 9
15. Friedenstein AJ, Deriglasova UF, Kulagina NN et al.: Precursors of fibroblasts in different populations of hematopoietic cells as detected by the in vitro colony assay method. Exp Hematol. 1974; 2: 83–92
16. Gelber AC, Hochberg MC, Mead LA, Wang NY, Wigley FM, Klag MJ: Joint injury in young adults and risk for subsequent knee and hip osteoarthritis. Ann Intern Med 2000; 133: 321–8
17. 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: 1196–203
18. Gobbi A, Chaurasia S, Karnatzikos G, Nakamura N: Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation versus Multipotent Stem Cells for the Treatment of Large Patellofemoral Chondral Lesions: A Nonrandomized Prospective Trial. Cartilage 2015; 6: 82–97
19. Gobbi A, Karnatzikos G, Scotti C, Mahajan V, Mazzucco L, Grigolo B: One-Step Cartilage Repair with Bone Marrow Aspirate Concentrated Cells and Collagen Matrix in Full-Thickness Knee Cartilage Lesions: Results at 2-Year Follow-up. Cartilage 2011; 2: 286–99
20. Gonzalez-Rey E, Anderson P, Gonzalez MA, Rico L, Buscher D, Delgado M: Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis. Gut 2009; 58: 929–39
21. Gonzalez-Rey E, Gonzalez MA, Varela N et al.: Human adipose-derived mesenchymal stem cells reduce inflammatory and T cell responses and induce regulatory T cells in vitro in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69: 241–8
22. Guilak F, Lott KE, Awad HA, Cao Q, Hicok KC, Fermor B et al.: Clonal analysis of the differentiation potential of human adipose-derived adult stem cells. J Cell Physiol 2006; 206: 229–37
23. 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: 231–7
24. Im G II, Shin YW, Lee KB: Do adipose tissue-derived mesenchymal stem cells have the same osteogenic and chondrogenic potential as bone marrow-derived cells? Osteoarthritis and Cartilage 2005; 13: 845–53
25. Jo CH, Chai JW, Jeong EC et al.: Intra-articular Injection of Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A 2-Year Follow-up Study. Am J Sports Med 2017; 45: 2774–83
26. Kastrinaki MC, Andreakou I, Charbord P, Papadaki HA: Isolation of Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Using Different Membrane Markers: Comparison of Colony/Cloning Efficiency, Differentiation Potential, and Molecular Profile. Tissue Engineering Part C: Methods 2008; 14: 333–9
27. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG et al.: Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. Arthritis Rheum 2008; 58: 26–35
28. Pelttari K, Winter A, Steck E et al.: Premature induction of hypertrophy during in vitro chondrogenesis of human mesenchymal stem cells correlates with calcification and vascular invasion after ectopic transplantation in SCID mice. Arthritis Rheum 2006; 54: 3254–66
29. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al.: Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999; 284: 143–7
30. Pleumeekers MM, Nimeskern L, Koevoet JLM, Karperien M, Stok KS, van Osch G: Trophic effects of adipose-tissue-derived and bone-marrow-derived mesenchymal stem cells enhance cartilage generation by chondrocytes in co-culture. PLoS One 2018; 13: e0190744
31. Rada T, Reis RL, Gomes ME: Adipose Tissue-Derived Stem Cells and Their Application in Bone and Cartilage Tissue Engineering. Tissue Engineering Part B: Reviews 2009; 15: 113–25
32. Ronziere MC, Perrier E, Mallein-Gerin F, Freyria AM: Chondrogenic potential of bone marrow- and adipose tissue-derived adult human mesenchymal stem cells. Biomed Mater Eng 2010; 20: 145–58
33. Schinhan M, Gruber M, Vavken P et al.: Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee. J Orthop Res 2012; 30: 214–20
34. Scotti C, Piccinini E, Takizawa H et al.: Engineering of a functional bone organ through endochondral ossification. Proceedings of the National Academy of Sciences 2013; 110: 3997–4002
35. Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J: Same or Not the Same? Comparison of Adipose Tissue-Derived Versus Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem and Stromal Cells. Stem Cells and Development 2012; 21: 2724–52
36. van Dongen JA, Tuin AJ, Spiekman M, Jansma J, van der Lei B, Harmsen MC: Comparison of intraoperative procedures for isolation of clinical grade stromal vascular fraction for regenerative purposes: a systematic review. J Tissue Eng Regen Med 2018; 12: e261–e274
37. von der Mark K, Gauss V, von der Mark H, Muller P: Relationship between cell shape and type of collagen synthesised as chondrocytes lose their cartilage phenotype in culture. Nature 1977; 267: 531–2
38. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T: Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies. Knee 2007; 14: 177–82
39. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H et al.: Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. Tissue Eng 2001; 7: 211–28

Anja Hirschmüller[1, 2], Wolfgang Schoch[3]

Vor- und Nachbehandlung im Kontext knorpelregenerativer Operationen am Kniegelenk

Pre- and rehabilitation of patients with surgical treatment of cartilage defects of the knee

Zusammenfassung: Die Betreuung von Patienten mit Knorpelschäden über den operativen Eingriff hinaus bis zur Reintegration in den Alltag und die sportliche Tätigkeit hat vor dem Hintergrund der hohen Komplexizität der Pathologien einen besonders hohen Stellenwert. Anders als bei anderen operativen Verfahren wie z.B. Gelenkersatzoperationen, steht hier nicht nur die funktionelle Wiederherstellung des Gelenks im Vordergrund, sondern biologische Aspekte, da mit Ausnahme der osteochondralen Transplantation alle alternativen Verfahren durch einen „In-situ-Regenerationsprozess" charakterisiert sind, bei dem sich das regenerierte Knorpelgewebe erst in den Wochen und Monaten nach der Operation ausbildet. So spielen neben den Aspekten der Gelenkfunktion auch weitere wichtige Aspekte, wie z.B. der Schutz des Transplantats,
das Schaffen eines optimalen Gelenkmillieus zur Verbesserung der Knorpelregenerationsfähigkeit und die stufenweise Anpassung der Belastungen zur Stimulation der Regeneratbildung eine entscheidende Rolle. Auch wenn diese Aspekte bereits in den vorausgehenden Publikationen in den Vordergrund gestellt wurden und als essenzieller Bestandteil der knorpelregenerativen Chirurgie anerkannt sind, hat sich gerade der Bereich der perioperativen Begleitung von Patienten, die auch eine optimale Vorbereitung des Patienten auf die Operation einschließen sollte, in den letzten Jahren deutlich professionalisiert und weiterentwickelt.
Der vorliegende Beitrag soll einen Überblick über verschiedene Aspekte im Kontext der Vor- und Nachbehandlung nach knorpelregenerativen Eingriffen bieten.

Schlüsselwörter: Rehabilitation, Prehabilitation, Knorpelschaden, Knie, Gelenkfunktion

Summary: The care of patients with cartilage defects who undergo surgical intervention from the preoperative phase to the reintegration into everyday life and physical activity has a particularly high priority against the background of the high complexity of the pathologies. Unlike other surgical procedures, (e.g. joint replacement) surgery not only focuses on the functional restoration of the joint, but also on biological aspects, since all alternative procedures – with the exception of osteochondral transplantation – are characterized by an „in situ regeneration process" in which the regenerated cartilage tissue does not develop until the weeks and months following the surgery. In addition to the aspects of joint function, other important aspects, such as protecting the graft, creating optimal joint milieu to improve cartilage repair capability and gradually adjusting the loads to stimulate regeneration are crucial. Although these aspects have already been emphasized in the previous publications and are recognized as an essential part of cartilage repair surgery, the area of perioperative monitoring of patients, which should also include optimal preparation of the patient for the intervention, has been included in the clearly professionalized and further developed in recent years.
This article aims to provide an overview of various aspects in the context of pre- and post-treatment following cartilage-regenerative interventions.

Keywords: rehabilitation, prehabilitation, cartilage defects, knee joint, joint function

Zitierweise
Hirschmüller A, Schoch W: Vor- und Nachbehandlung im Kontext knorpelregenerativer Operationen am Kniegelenk.
OUP 2018; 7: 615–619 **DOI** 10.3238/oup.2018.0615–0619

Citation
Hirschmüller A, Schoch W: Pre- and rehabilitation of patients with surgical treatment of cartilage defects of the knee.
OUP 2018; 7: 615–619 **DOI** 10.3238/oup.2018.0615–0619

[1] ALTIUS Swiss Sportmed Center, Rheinfelden, CH
[2] Universitätsklinikum Freiburg, Department Chirurgie, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
[3] PULZ im Rieselfeld, Freiburg

Lokalisation	Belastung	Ungünstiger ROM-Bereich für Belastung	Empfohlenes ROM für kontrollierte Bewegung
Patellofemoral	In Streckstellung Vollbelastung möglich	0°–30°	Woche 0–2: 0°–30° Woche 2–4: 0°–60° Woche 4–6: 0°–90°
Femoral anterior	In Streckstellung Vollbelastung möglich	0°–30°	0°–45° ab Woche 3: 0°–90°
Femoral zentral	Teilbelastung 4–6 Wochen – Woche 0–2: 20 % KG – Woche 2–4: 50 % KG – Woche 4–6: 75 % KG	20°–80°	0°–90°
Femoral posterior	Analog zu Femoral zentral	45°–130°	0°–90°

Tabelle 1 Belastungsempfehlungen abhängig von der Lage des Knorpelschadens.
ROM: Range of Motion (Bewegungsausmaß), KG: Körpergewicht.

Allgemeiner Stellenwert der „Prähabilitation“

Unter „Prähabilitation“ wird im Zusammenhang chirurgischer Eingriffe eine optimale Vorbereitung des Patienten auf die Operation mit dem Ziel der Verbesserung des postoperativen Ergebnisses verstanden. Initial entstand das Konzept im Kontext viszeralchirurgisch-onkologischer Operationen, bei denen die Morbidität der Patienten sicherlich höher anzusehen ist als bei orthopädisch-traumatologischen Eingriffen. In zahlreichen Studien zu Trainingsinterventionen vor onkologischen Therapien wurden verringerte Komplikationsraten, schnellere Regenerationsphasen und eine reduzierte Krankenhausverweildauer berichtet [1].

Unter Berücksichtigung des Stellenwerts der körperlichen Fitness als Prädiktor für das chirurgische Ergebnis geht man derzeit davon aus, dass die funktionelle Kapazität vor komplexen viszeralchirurgischen Operationen maximal gesteigert werden sollte, um der bevorstehenden Operation mit einem höheren Ausgangsniveau entgegenzutreten und das Risiko von postoperativen Komplikationen zu minimieren.

In der Folge wurde dieses Konzept der Prähabilitation auf orthopädische Operationen (in erster Linie Endoprothesenimplantationen) übertragen, wobei hier das Ziel nicht primär eine Reduktion der Mortalität darstellt, sondern eine Verbesserung des funktionellen Operationsergebnisses. Zu den diversen Aspekten, die durch eine optimale physische Vorbereitung des Patienten positiv adressiert werden könnten, zählen sowohl die perioperative Morbidität und Mortalität, die sich u.a. an der Dauer des Aufenthalts auf der Intensiv- und Normalstation und der perioperativen Komplikationsrate messen lassen als auch mittel- und langfristige Faktoren wie die Patientenzufriedenheit, die Dauer der Rehabilitation, das Ausmaß der Funktionsdefizite und die Gesamtmortalität [2].

Die Wartezeit bis zur Operation zu nutzen, erscheint darüber hinaus vor dem Hintergrund sinnvoll, dass ein für den Patienten einschneidendes Ereignis im Leben einen sog. „teachable moment“ darstellt, der für Lebensstilinterventionen genutzt werden kann und den Patienten so einen gesünderen Lebensstil und eine bessere physischen Fitness ermöglichen kann [2]. Ein letzter wichtiger Aspekt des Prähabilitationskonzepts ist, dass der Patient auch mental optimal auf die Operation vorbereitet werden kann, und ihm so realistische Erwartungen bezüglich des Operationsergebnisses und dem Ablauf der Rehabilitation vermittelt werden können [3].

Vorstellung der Prinzipien und praktische Aspekte der „Prähabilitation“

Da die postoperative Rehabilitation nach knorpelregenerativen Eingriffen langwierig und anspruchsvoll ist und von den Patienten viel Geduld, Ausdauer und Disziplin fordert, erscheint dieser Aspekt besonders wichtig [4]. Darüber hinaus kann eine mögliche Wartezeit im Rahmen der Anzüchtung der Knorpelzellen so effektiv genutzt werden, um die Patienten auf ihre individuelle Rehabilitation optimal vorzubereiten. Unter anderem können bereits die erforderliche Teilbelastung und die Bewegungslimitierung am operierten Gelenk antizipiert und entsprechend eingeübt werden. Optimal angeleitete Übungen und ein besseres Verständnis für die Notwendigkeit und Effektivität dieser Übungen erhöhen die Compliance der Patienten, die für eine erfolgreiche Rehabilitation notwendig sind. Diverse Arbeiten zeigen, dass Bewegungsprogramme erfolgreicher sind, wenn die Patienten eine positive Einstellung zum vorgeschlagenen Programm haben. Die Adhärenz des Patienten zum Trainingsprogramm ist ein wichtiger Faktor für die Effektivität des Trainings, für die Beurteilung des Schmerzes, der Funktion und der Selbstwirksamkeit [5, 6].

Das präoperative Training sollte in erster Linie die funktionellen Defizite adressieren, die Patienten mit fokalen Knorpelschäden häufig aufweisen. Dazu gehören Kraftdefizite der vorderen Oberschenkelmuskulatur, eine reduzierte neuromuskuläre Kontrolle mit Beeinträchtigung der Beinachsenstabilität und eine Reduktion der allgemeinen Fitness [7, 8]. Darüber hinaus sollten allgemeine „Skills“ vermittelt werden, u.a. das korrekte Einhalten einer Teilbelastung und der Umgang mit der Motorbewegungsschiene und der Orthese.

Bei der praktischen Durchführung des Trainings sollte eine negative Beeinflus-

Abbildung 1 Quadricepstraining in der geschlossenen Kette („Beidbein-Squat")

Abbildung 2 Quadricepstraining in der offenen Kette im „Leg curl"

sung der Gelenkhomöostase, die sich z.B. durch Schmerzverstärkung und vermehrter Schwellung des Kniegelenks bemerkbar macht, vermieden werden. Um dem Regenerat nach der Operation die besten Einheilungschancen bieten zu können, ist eine korrekte Ausführung der Übungen von großer Wichtigkeit, insbesondere mit einer optimalen Stabilisierung der Beinachse. Dies sollte daher bereits in der Prähabilitationsphase erlernt werden.

Zu den Schlüsselkomponenten des präoperativen Trainings zählen die Kräftigung der Oberschenkelmuskulatur, die Optimierung der Rumpfstabilität sowie die Kräftigung der Hüftabduktoren, die nun anhand praktischer Beispiele illustriert werden.

Muskelaufbautraining des M. quadriceps kann durch Übungen in der geschlossenen Kette durchgeführt werden, wie z.B. mit „Squats" (Abb. 1), und durch Übungen in der offenen Kette, z.B. „Leg-curl" (Abb. 2) oder mit Hilfe eines am Stuhlbein befestigten Gummibands. Bei der Ausführung der Übungen muss auf die Stellung der Beinachse (insbesondere eine Vermeidung des Valguskollaps des Kniegelenks) und auf die Position des Oberkörpers geachtet werden, um Scherkräfte im Kniegelenk zu vermeiden

Die Rumpfstabilität hat einen entscheidenden Einfluss auf die Stabilisierung der Beinachse und ist daher eine wichtige Komponente sowohl in der Rehabilitation als auch in der Prävention von Verletzungen der unteren Extremität [9]. Über ihren positiven Einfluss auf die Stabilität der Beinachse kann das Rumpfkrafttraining daher Scherkräfte im Knie minimieren und sollte in das sensomotorisch-neuromuskulär orientierte Trainingsprogramm integriert werden [10]. Entsprechende Übungen sind der Unterarmstütz und der Seitstütz, die ohne Geräteeinsatz auf einer Matte durchgeführt werden kann (Abb. 3 und 4).

Eine Schwäche der Hüftabduktoren kann zu einer Verstärkung des Valguskollaps im Kniegelenk und damit zu pathologischen Kniemomenten führen [11]. Daher wird auch dem Hüftabduktorentraining in der Rehabilitation von Knieverletzungen immer mehr Bedeutung beigemessen. Zur Kräftigung der Hüftabduktoren ist ebenfalls zumeist das eigene Körpergewicht ausreichend, z.B. im Seitstütz auf der Matte (Abb. 5).

Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass plyometrische Übungen und Gleichgewichtstraining in der Lage sind, den Valgusstress auf das Kniegelenk zu reduzieren. Für Patienten mit isoliertem Knorpelschaden scheint eine dynamische Belastung mit großem Bewegungsumfang dabei am geeignetsten. Reaktive Übungen können in das Prähabilitationstraining einbezogen werden, wenn die Kontaktzeiten kurz sind und so der Einfluss auf die flüssigen Bestandteile der Knorpelmatrix gering bleibt. Wenn die genaue Lokalisation der Knorpelschädigung bekannt ist, können die Übungen in den Winkelgraden durchgeführt werden, die den Defekt und nach der Operation das einheilende Transplantat, zu Beginn nicht tangieren. Die korrekte Ausführung der plyometrischen und dynamisch stabilisierenden Übungen ist dabei zwingend notwendig und kann in der Phase des präoperativen Trainings geübt werden.

Prinzipien und Phasen der Nachbehandlung

Da die Mehrzahl der Knorpeloperation biologisch-regenerative Verfahren darstellen, orientiert sich die phasenweise Rehabilitation in erster Linie an der Regenerationszeit des Knorpelgewebes. Da insbesondere Scherkräfte fatal sind für den unreifen Knorpel, müssen diese vor allem in den ersten Phasen so gut wie möglich vermieden bzw. minimiert werden. Neben der Gewebebiologie müssen individuelle, patientenspezifische Faktoren (wie Altern, Geschlecht, Trainingszustand etc.) ebenso berücksichtigt werden wie die Defektlokalisation und der generelle Zustand des operierten Gelenks. Auch wenn die Geweberegnerationszeit die Basis der Rehabilitation darstellt, traten in den letzten Jahren zeitbasierte Reha-Schemata zunehmend zugunsten von Kriterien-basierten Schemata in den Hintergrund. Aus unserer Sicht sollten bei einer optimalen Rehabilitation beide Aspekte berücksichtigt werden sodass Beides im Folgenden Erwähnung findet.

In der ersten Phase, der sogenannten Proliferationsphase (Woche 1 bis ca. Woche 4) ist die Protektion des Implantats zur Vermeidung einer frühen Delamination besonders wichtig. Darüber hinaus gilt es, die Nutrition der Knorpelzellen optimal zu unterstützen und die Gelenkhomöostase wiederherzustellen. Die Hauptkomponenten, die in dieser Phase berücksichtigt werden müssen, sind die lokale Wundheilung, die Reduktion postoperativer Schmerzen, die Resorption des Gelenkergusses und Vermeidung von Adhäsionen und Patellahypomobilität. Verschiedene Studien zeigten, dass Schwellung und Schmerzen eine Inhibierung des Quadrizeps sowie eine Einschränkung der Beweglichkeit, insbesondere der Extension zur Folge haben [12]. Daher sollten kontinuierliche Kühlgeräte direkt postoperativ zum Einsatz

kommen, um die Aufschwellung und Inflammation des Gelenks zu minimieren. Die Wundheilung und Wiederherstellung der Gelenkhomöostase wird unterstützt durch manuelle Lymphdrainage, Kompressionstherapie und manuelle Patellamobilisation. Die Verwendung einer Motorbewegungsschiene (CPM) über mindestens 4, idealerweise 6–8 Stunden täglich wird ab dem ersten postoperativen Tag für 4–8 Wochen empfohlen [13, 14]. In einer systematischen Übersichtsarbeit stellten Rogan et al. dar [13], dass die Studien, die CPM nach Knorpelregenerativen Eingriffen untersuchen, zwar eine niedrige Studienqualität aufweisen, mehrheitlich aber eine signifikante Verbesserung der objektiven Outcomevariablen (Defektgrösse und Knorpelqualität) ergaben. Außerdem beurteilen über 90 % der 437 mit CPM behandelten Patienten die CPM-Therapie und das subjektive Outcome positiv.

Nach Entfernung der Redondrainage kann mit isometrischen Übungen der Quadricepsmuskualtur begonnen werden. Über gezielte Anspannungsübungen wird außerdem die neuromuskuläre Kontrolle frühzeitig reaktiviert. Die Gelenkbeweglichkeit sollte frühzeitig sowohl mit Hilfe der Motorbewegungsschiene als auch mit passiver Mobilisation durch den Therapeuten und Lagerungsmaßnahmen adressiert werden. Das Bewegungsausmaß ist bei der Mobilisation anfänglich nicht entscheidend, da die Nutrition der Knorpelzellen auch bei geringem Bewegungsausmaß durch die Mobilisation verbessert wird und auch Adhäsionen vorgebeugt werden kann, ohne Gelenk und Patient zu stressen. Im weiteren Verlauf hängt das Ausmaß der Bewegungslimitierung in erster Linie von der Defektlokalisation ab. Einen Überblick über mögliche Einschränkungen ergibt sich aus Tabelle 1

Wenn die geforderte Teilbelastung vom Patienten umgesetzt werden kann, steht dem Beginn mit Gangschule und Treppentraining nichts entgegen. Die physiotherapeutischen Maßnahmen werden durch edukative Programme unterstützt

Die Meilensteine der ersten Rehabilitationsphase, die es vor dem Übergang zur nächsten Phase zu erreichen gilt, sind die Resorption des Gelenkergusses, das Erreichen der vollen Streckung und die Mobilisation des Patienten unter der Teilbelastung bzw. mit anliegender Orthese inklusive der Bewältigung des Treppensteigens

Abbildung 3 Seitstütz

Abbildung 4 Unterarmstütz

Abbildung 5 Unterarmseitsütz auf Matte

Das Ziel der dann folgenden Transitionsphase (4.–12. Woche) ist die Wiedererlangung der vollen Gelenkfunktion, inklusive einer freien Beweglichkeit, der Normalisierung der Muskelkraft und einer dynamischen Stabilität im Alltag. Anfangs besteht auch nach Freigabe/Abnahme der Orthese noch eine Bewegungseinschränkung des operierten Gelenks und eine deutliche Muskelatrophie, oftmals auch ein hinkendes Gangbild und eine Standunsicherheit. Dies gilt es nun über Stabilisationstraining, Gangschule, Kraft- und Ausdauertraining zu reduzieren, jeweils in dem Wissen, dass regenerierendes Knorpelgewebe noch keine höhergradige Stabilität ausweist. Die Konsistenz wird in dieser Phase der Regeneration vergli-

chen mit einem Schwamm. Insbesondere Scherkräfte werden noch schlecht toleriert, wohingegen kontrollierte axiale Belastungen den regenerierenden Knorpel eher stärken, was erklärt, warum die meisten Arbeiten über frühere Aufbelastungen zu positiven Ergebnissen kommen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über mögliche Bewegungs- und Belastungslimite, abhängig von der Lokalisation des Knorpeldefekts.

Auch das bei der Prähabilitation bereits erwähnte Rumpfstabilisationstraining und die Kräftigung der Hüftabduktoren sollte nun in das Rehabilitationstraining integriert werden.

In der Remodellierungsphase (3.–6. Monat) differenziert sich das Regenerat zunehmend. Die Kollagenstruktur ist organisiert, es bilden sich Kollagen-Crosslinks, und zuletzt integriert sich das Regenerat in Knochen und angrenzenden Knorpel. Klinisch stehen nur die Quadriceps-Atrophie, die mit einer Kraftminderung einhergeht, und die Defizite der neuromuskulären Kontrolle im Vordergrund. Daher werden nun das sensomotorische Training intensiviert und das Krafttraining mit zunehmend hohen Lasten im Sinne eines Hypertrophietrainings gesteigert. Parallel kann auch das aerobe Training weiter gesteigert werden bis zur vollen Wiedererlangung der aeroben Leistungsfähigkeit sowie der Kraft und der neuromuskulären Kontrolle

In der abschließenden Maturationsphase, die allerdings bis zu 24 Monate dauert (Sun), hat das Knorpelgewebe die Konsistenz von Hartplastik. Die sportliche Belastung kann nun schrittweise weiter gesteigert werden.

Wichtig ist bei Rückkehr in den Sport, das Risiko einer neuerlichen Verletzung zu minimieren und eine Überlastung der benachbarten Strukturen zu vermeiden [12]. Die MRT-Kontrolle des Regenerats erleichtert bei gut integriertem Knorpelgewebe ohne subchondralem Knochenödem die Entscheidung der Sportfreigabe. Auch isokinetische Kraftmessungen zur Bestimmung von persistierenden Kraftdefiziten und Muskeldysbalancen kommen nun zur Anwendung. Mit Hilfe einbeiniger Sprungtests können neben den Informationen über Muskelkraft und neuromuskulärer Kontrolle auch das vorhandene Vertrauen in das betroffene Bein und die Belastungsfähigkeit geprüft werden. Patient/Sportler und das Umfeld müssen in den Entscheidungsprozess mit einbezogen werden. Zuletzt sollte auch die psychologische „Readiness“ geprüft werden bevor ein Sportler zum Wettkampfsport zugelassen werden kann [6].

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass der Vorbehandlung und Nachbehandlung im Rahmen der knorpelregenerativen operativen Behandlung von Knorpelschäden eine große Bedeutung zukommt. Diese wurde in den letzten Jahren erkannt; die Effektivität und Bedeutung sind durch eine fundierte Studienlage gut abgedeckt. Neben den allgemeinen Prinzipien der Wiedereingliederung von Patienten mit Gelenkverletzung ist jedoch die Kenntnis der knorpelspezifischen und biologischen Aspekte der Nachbehandlung essenziell, um die Patienten im Prozess der knorpelregenerativen Behandlung optimal zu begleiten. OUP

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse
PD Dr. med. Anja Hirschmüller
ALTIUS Swiss Sportmed Center
Habich-Dietschy-Strasse 5A
CH-4310 Rheinfelden
Anja.Hirschmueller@altius.ag

Literatur

1. 1.Singh F, Newton RU, Galvão DA, Spry N, Baker MK: A systematic review of pre-surgical exercise intervention studies with cancer patients. Surg Oncol. 2013; 22: 92–104
2. Santa Mina D, Clarke H, Ritvo P et al.: Effect of total-body prehabilitation on postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis. Physiotherapy. 2014; 100: 196–207
3. Brown K, Loprinzi PD, Brosky JA, Topp R: Prehabilitation Influences Exercise-Related Psychological Constructs Such as Self-efficacy and Outcome Expectations to Exercise. J Strength Cond Res. 2014; 28: 201–9
4. Edwards PK, Ackland T, Ebert JR: Clinical Rehabilitation Guidelines for Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation on the Tibiofemoral Joint. J Orthop Sports Phys Ther. 2014; 44: 102–19
5. van Gool CH, Penninx BW, Kempen GI et al.: Effects of exercise adherence on physical function among overweight older adults with knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2005; 53: 24–32
6. Ardern CL, Taylor NF, Feller JA, Whitehead TS, Webster KE: Psychological Responses Matter in Returning to Preinjury Level of Sport After Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Surgery. Am J Sports Med. 2013; 41: 1549–58
7. Hirschmüller A, Andres T, Schoch W et al.: Quadriceps strength in patients with isolated cartilage defects of the knee: Results of isokinetic strength measurements and their correlation with clinical and functional results. Orthop J Sports Med. 2017; 5 (5): 2325967117703726
8. Felson DT, Gross KD, Nevitt MC et al.: The effects of impaired joint position sense on the development and progression of pain and structural damage in knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2009; 61: 1070–6
9. Wilkerson GB, Giles JL, Seibel DK: Prediction of Core and Lower Extremity Strains and Sprains in Collegiate Football Players: A Preliminary Study. J Athl Train. 2012; 47: 264–72
10. Shi DL, Li JL, Zhai H, Wang HF, Meng H, Wang YB: Specialized core stability exercise: A neglected component of anterior cruciate ligament rehabilitation programs. J Back Musculoskelet Rehabil. 2012; 25: 291–7
11. Cashman GE: The effect of weak hip abductors or external rotators on knee valgus kinematics in healthy subjects: a systematic review. J Sport Rehabil. 2012; 21: 273–84
12. Wondrasch B: Rückkehr zum Sport nach Eingriffen am Gelenkknorpel im Kniegelenk. Arthroskopie 2016: 29: 108–15
13. Rogan S, Taeymans J, Hirschmüller A, Niemeyer P, Baur H: Effect of continuous passive motion for cartilage regenerative surgery – A systematic literature review. Z Orthop Unfall. 2013; 151: 468–74
14. Hirschmüller A, Baur H, Braun S, Kreuz PC, Südkamp NP, Niemeyer P: Rehabilitation after autologous chondrocyte implantation for isolated cartilage defects of the knee. Am J Sports Med. 2011; 39: 2686–96

Olaf T. Beck[1]

Knorpelinduktion mittels zellfreier Kollagenmatrix (Chondrofiller liquid)

Klinische und MRT-kontrollierte Nachuntersuchung

Cartilage repair with cell-free collagen (Chondrofiller liquid)

Clinical and MRI study after

Studienziel: Analyse von Patientenzufriedenheit nach Versorgung von Knorpeldefekten im Kniegelenk durch zellfreie Kollagen-Typ1-Matrix. Weiterhin Erhebung objektivierbarer Daten (IKDC prä/postoperativ, MRT) im Rahmen einer Nachuntersuchung.
Methode: 31 Patienten wurden arthroskopisch mit Chondrofiller liquid am Kniegelenk bei Knorpeldefekten bis zu einer Größe von 6 cm² versorgt. Postoperativ kam es zu einer Entlastung des versorgten Gelenkabschnitts mittels Orthese. In 4 Fällen erfolgte 14 Tage nach dem Eingriff eine 3-malige PRP-Behandlung (Eigenbluttherapie) im Abstand von 2 Wochen. Insgesamt 21 Patienten konnten klinisch und 21 Patienten mit Hilfe eines MRT nachuntersucht werden. Bei den klinisch untersuchten Patienten, wurde mittels IKDC-Score eine prä- und postoperative Erhebung durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Befragung der Zufriedenheit.
Ergebnisse: Es ergaben sich keine Komplikationen. Ein Patient gab eine Verschlechterung an und erhielt 14 Monate nach der Arthroskopie eine Knie-TEP. Bei 2 Patienten blieben die Beschwerden wie vor der OP. Hier hatte sich im MRT auch kein Knorpelaufbau gezeigt. Ca. 85 % der Patienten gaben gute oder sehr gute Ergebnisse an und würden die Operation erneut durchführen lassen. Im IKDC zeigte sich eine Steigerung von 42,1 (31 und 55,2) präoperativ auf 77 (40,2 und 100) postoperativ. Bei den MRT-Nachuntersuchungen zeigte sich in 17 Fällen (81 %) eine vollständige Defektüberbauung. Bei allen mit Eigenblut behandelten Patienten fand sich eine Knorpelneubildung.
Schlussfolgerung: Neben weiter vorliegenden Studien zeigt auch diese Untersuchung einen deutlichen Vorteil gegenüber den bisherigen Verfahren bei Knorpeldefekten bezüglich Patientenzufriedenheit und objektivierbaren MRT-Ergebnissen. In gewissen Grenzen stellt dieses Verfahren somit eine Alternative zur prothetischen Versorgung dar.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Knorpelinduktion, zellfreie Matrix

Aim: The purpose of this study was to evaluate clinical and MRI results of patients after knee joint operation with a liquid cell-free collagen matrix (Chondrofiller liquid) for cartilage repair.
Method: 31 patients were operated arthroscopically on the knee joint. Small (up to 6 cm²) cartilage defects were filled up with chondrofiller liquid. Postoperatively, for 6 weeks partial weight bearing and mobilisation with a CPM splint. 21 patients were re-evaluated by clinical examination. Additional patient's approval with the result and the IKDC score were obtained. In 21 patients, an MRI examination was performed.
Results: There were no complications. One patient suffered from worsening of symptoms. About 85 % of the patients had good or very good results and would re-do the operation. In one case the patient had no improvement and he received a knee total prothesis. The average IKDC was creasing from 42.1 up to 77.01 points. The MRI examination revealed reconstruction of the defect in 17 (81 %) from 21 cases.
Conclusion: Chondrofiller liquid shows safe and simple application, if you consider some restrictions. First results are promising and show better results than other cartilage repair methods. Further investigations should (long term follow-up, influence by PRP) follow.

Keywords: cartilage defects, cartilage induction, cellfree matrix

Zitierweise
Beck OT: Knorpelinduktion mittels zellfreier Kollagenmatrix (Chondrofiller liquid). Klinische und MRT-kontrollierte Nachuntersuchung
OUP 2018; 7: 620–625 **DOI** 10.3238/oup.2018.0620–0625

Zitierweise
Beck OT: Cartilage repair with cell-free collagen (Chondrofiller liquid). Clinical and MRI study.
OUP 2018; 7: 620–625 **DOI** 10.3238/oup.2018.0620–0625

[1] arthroprax, Köln

Einleitung

Aufgrund der demografischen Entwicklung in unserer Bevölkerung, kommt es zu vermehrten degenerativen Knorpelschäden an großen Gelenken. Auch durch eine zunehmende Änderung im Bereich des Freizeitverhaltens (Risiko-Sportarten, Sport im auch höheren Alter), treten immer mehr Knorpelschäden auf.

Bisher wurden diese Schäden mittels Abrasionsarthroplastik, Mikrofrakturierung und ACT (autologe Chondrozytentransplantation) versorgt. Langzeitstudien zeigten bei der ACT 4 Komplikationen: Hypertrophie des Implantats, fehlgeschlagenes Einheilen des Implantats, nicht ausreichender Regenerat-Knorpel und Delaminierung [17]. Bei einer Versorgung mittels Mikrofrakturierung, zeigt sich in der Literatur, dass hauptsächlich Patienten unter 35 Jahren und mit kleineren Defekten von diesem Verfahren profitieren [6, 8, 15, 20]. Auch eine Versorgung mittels OATS (Knochen-, Knorpelzylinder) ergab keine zufriedenstellenden Ergebnisse [1, 3]. Dies ist insbesondere durch eine schlechte Gelenkkongruenz bedingt. Kleinere Defekte (1 Zylinder) können aber durchaus profitieren [3, 10, 11]. Alle oben genannten Verfahren zeigen in histologischen Untersuchungen lediglich einen Faserknorpelersatz [12]. Langzeitstudien über 5 Jahre haben zudem ergeben, dass nach dieser Zeit in vielen Fällen der Faserknorpel aufgrund seiner schlechteren mechanischen Eigenschaften verbraucht ist und die Patienten wieder unter Schmerzen leiden [6, 8, 9]. Die bisherigen Verfahren zeigten keine wirkliche Neubildung hyalinen Knorpels.

Bei höheren Schäden und entsprechendem Leidensdruck blieb bisher nur die Versorgung mittels Teil- oder Vollprothese. Insbesondere Aufgrund der schlechten Patientenzufriedenheit nach TEP-Implantation stellt die Versorgung mit dem Chondrofiller liquid nun eine Alternative dar.

Als Kontraindikation für den Eingriff gelten:

- Achsabweichung von mehr als 5° Varus/Valgus
- Weniger als 50 % Restmeniskus im betroffenen Gelenkabschnitt
- Unversorgte Patellainstabilität
- Mediale und /oder laterale Bandinstabilität
- „Kissing leasions“

Hier obliegt es aber auch dem Operateur die individuelle Situation einzuschätzen. Sollte weniger als 50 % des Meniskus vorliegen, so kann über eine z.B. CMI-Implantation nachgedacht werden. Bei entsprechender Entlastung mittels Orthese (z.B. Össur cartilage rebound, medi M4), versorgen wir nun auch „kissings leasions“.

Bei der Knorpelinduktion handelt sich um eine vom Frauenhofer-Institut entwickelte zellfreie Kollagen-Typ1-Matrix. Das Material dient hierbei lediglich als Platzhalter. In verschiedenen Studien [4, 5, 7, 13, 14] konnte eine Migration von Chondrozyten in das versorgte Areal gezeigt werden.

Im Rahmen dieser Untersuchung sollte eine Veränderung bezüglich des IKDC prä- und postoperativ, der Patientenzufriedenheit sowie eine MRT-Kontrolle des versorgten Kniegelenks erfolgen.

Material und Methode

Versorgt wurden alle Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenks. Nicht versorgt wurden Kniegelenke, deren Entwicklung noch nicht abgeschlossen war. Nach oben gab es keine Alters-Beschränkung.

Die Primärindikation lag bei posttraumatischen Knorpelschäden. Bei der vorliegenden Untersuchung, wurden sowohl posttraumatische Knorpelschäden als auch degenerative Knorpelschäden versorgt.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit chronischen Arthritiden (Gicht, Rheuma). Patienten bei Z.n. totaler Meniskusresektionen, Suchterkrankungen und schlechter Compliance.

2 Patienten wurden versorgt, bei denen schon eine deutliche Osteochondrose vorlag und es zu massiven Meniskusdegenerationen mit Luxation gekommen war. Diese Patienten wurden intensiv über die reduzierten Aussichten des Eingriffs aufgeklärt. Sie wünschten den Eingriff trotzdem, weil sie eine Prothesenversorgung mit allen verfügbaren Verfahren vermeiden wollten.

In Bezug auf die Defektgröße gab es keine Einschränkungen. Es musste lediglich ein Knorpelrandwall vorhanden sein.

Alle versorgten Patienten hatten einen Knorpelschaden im Kniegelenk. Operiert wurde in Rückenlage, unabhängig der Lage des Defekts, in Allgemeinanästhesie.

Nach Anlage einer Blutsperre mit 320 mmHg Eingehen durch das anterior laterale Portal, Inspektion des Gelenks und Legen des anterior-medialen Portals. Nach erneuter Inspektion und ggf. Versorgung von Begleitpathologien (Plicae, Meniskusschäden), erfolgte die Präparation des Defekts. Hierbei wurden die instabilen Knorpelränder mittels Kürette präpariert. Der Einsatz eines motorbetriebenen Instruments wurde aufgrund der Hitzeentwicklung und der Gefahr der Schädigung der Grenzlamelle weitestgehend vermieden. Belassen eines Knorpelrandwalls. Nach Abschluss der Präparation Herausspülen aller abgelösten Knorpelanteile aus dem Gelenk.

Da der Defektgrund trocken sein muss, erfolgte nach der Präparation im Wasser der Umstieg auf Gasinsufflation (CO2). Sollte hierdurch (Gasflow) keine ausreichende Trocknung vorgelegen haben, Schnitterweiterung und Trocknung des Grunds mit Präp-Tupfern. Es hat sich aber gezeigt, dass es durch Entfernung des Tupfers zu einem Druckabfall kommt und der Defekt in den meisten Fällen wieder feucht wird. Aufgrund dieser Erfahrung wurde verbliebenes Wasser mittels Mini-Sauger (Yankauer 4 mm) entfernt. Mit Hilfe des Saugers ist es auch möglich, Strukturen zur Seite zu halten, wenn sie die Sicht und Applikation erschweren.

Anschließend wurde der Chondrofiller mittels Kanüle auf den Defekt aufgebracht. Hierbei ist es zwingend notwendig, dass das Implantat vorher auf die empfohlene Temperatur von 33° erwärmt wird. Wir kontrollieren die Temperatur vor der Applikation mittels FLIR-Infrarotthermometer. Ist dies nicht der Fall, bleibt das Implantat flüssig und läuft ab. In diesem Fall kann der Defekt nicht versorgt werden. Bei Applikation zeigt sich der Chondrofiller klar. Nach 3–5 Minuten verfärbt er sich milchig und die Koagulation ist abgeschlossen. Anschließend ggf. Versorgung weiterer Defekte.

Postoperativ Anlage einer Orthese. Hier in Abhängigkeit des versorgten Areals Beugelimit und/oder eine Unloader-Schiene zur Entlastung des medialen/lateralen Gelenkabschnitts. Alle Eingriffe wurden ambulant durchgeführt.

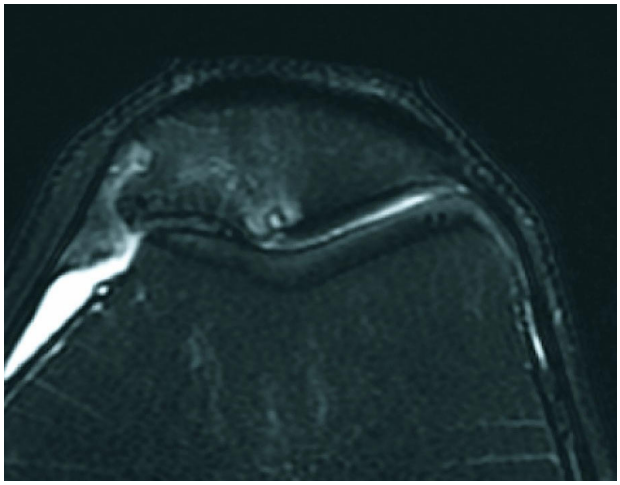


Abbildung 1 40 Jahre, männlich, Marathonläufer, Z.n. Arthroplastie, vorher

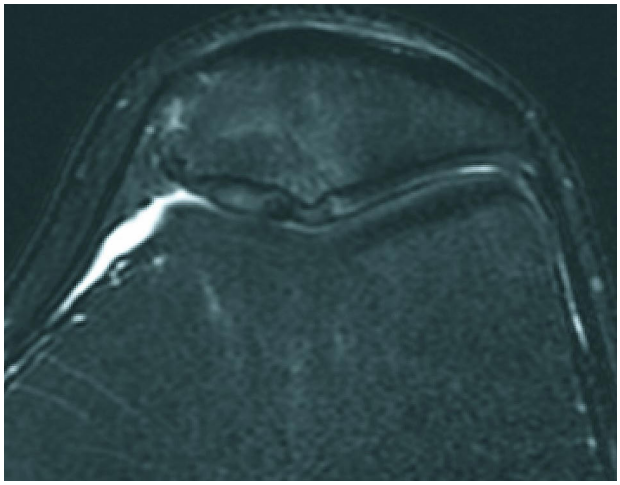


Abbildung 2 Kontrolle 8 Monate postoperativ

Postoperatives Behandlungsschema

Bei Defekten in der Hauptbelastungszone 6 Wochen Teilbelastung (Woche 1–2 Tippbelastung (Fuß darf abgestellt werden), Woche 3–4 20 kg Teilbelastung, Woche 5–6 40 kg Teilbelastung). Ab der ersten Woche Mobilisation auf der CPM mit 40° Flexion bis zur 3. Woche. Anschließend für 3 weitere Wochen bis 90°. Sprung-, Lauf, Kontaktsportarten nach einem Jahr erlaubt.

Bei Defekten retropatellar eingeschränkter Bewegungsumfang (Woche 1–3: 0–0–30° Beugelimit, Woche 4–5: 0–0–60° Beugelimit). In den ersten beiden Wochen 20 kg Teilbelastung. Nach der 2. Woche Vollbelastung erlaubt. Fahrradfahren auf Ergometer, Schwimmen, vorsichtiger Muskelaufbau ab 8. Woche postoperativ. Sportliche Belastungen mit hohem Sturzrisiko erst nach einem Jahr erlaubt.

Insgesamt wurden in der Zeit von 12.2015 bis 03.2017 31 Patienten bei Knorpeldefekten im Kniegelenk mit Chondrofiller versorgt. Die Operationen wurden von einem Operateur durchgeführt. Das Alter betrug im Mittel 51,7 Jahre (Range zwischen 25 und 78 Jahre). Es wurden 20 Männer und 11 Frauen behandelt. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug 14 Monate (Range von 4 bis 18 Monate postoperativ). In 20 Fällen lag der Defekt femoral, in einem Fall tibial, in 9 Fällen retropatellar und in 6 Fällen trochlear.

In 4 Fällen erhielten die Patienten eine 3-malige Eigenblutbehandlung (PRP) im Abstand von 14 Tagen.

Bereits vor der OP erfolgte die Befragung mittels IKDC. Bei der Nachuntersuchung führten wir eine klinische Untersuchung, die erneute Befragung mittels IKDC sowie eine MRT Untersuchung durch.

Der IKDC erlaubt die Befragung des Patienten bezüglich seiner subjektiven Beschwerden und Einschränkungen in seinen Aktivitäten. Es ist ein Maximalwert von 100 erreichbar.

Von den 31 versorgten Patienten konnten 20 Patienten (21 Untersuchungen, da eine Patientin an beiden Kniegelenken versorgt wurde) im Durchschnitt nach 12,3 Monaten im MRT nachuntersucht werden (Range zwischen 1 und 24 Monaten).

Ergebnisse

Bezüglich der Versorgung gab es keine Komplikationen. Einigen Patienten dauerte die Nachbehandlung zu lange. Kurzeitige Beugeeinschränkungen nach Orthesenversorgung, erholten sich schnell. Bei einem Patienten kam es zu keiner Besserung der Beschwerdesituation und es erfolgte 14 Monate nach der Chondrofiller Operation die Implantation einer Knie-Total-Endoprothese.

Von den 20 klinisch nachuntersuchten Patienten, würden alle die Operation wiederholen lassen.

Es zeigte sich bei beiden Patienten, bei denen gleichzeitig eine Osteochondrose und ein massiver Menikusschaden vorlagen, dass sich mit dieser Methode kein befriedigendes Ergebnis erzielen ließ.

Bei den anschließend mit einer Knie-TEP versorgten Patienten zeigte sich initial ein Knorpeldefekt Grad IV mit altersentsprechenden Meniskusstrukturen. Ein Korrelat, warum hier das Verfahren versagt hat, liest sich nicht finden.

Bei der klinischen Untersuchung ergab sich eine Verbesserung des IKDC Mittelwerts präoperativ 42,1 (31,0 zu 55,2) auf 77,01 (40,2 zu 100) postoperativ. Der postoperative Wert korreliert in etwa mit den Nachuntersuchungen von Schneider und Breil [2,18, 19]. 85 % der Patienten waren mit dem Ergebnis zufrieden.

Die Hauptdefektzone lag am medialen Femurkondylus (17 Patienten), gefolgt von den retropatellaren Defekten (9 Fälle). Die Defektgröße lag im Durchschnitt bei 3 cm².

Die MRT-Untersuchung erfolgte im Durchschnitt 12,3 Monate (1 bis 24 Monate) nach dem Eingriff.

Bei den im MRT nachuntersuchten 21 Fällen bei 20 Patienten zeigte sich in 17 Fällen eine Auffüllung des Knorpeldefekts. Dies entspricht 81 %. Sieht man von den beiden Patienten ab, die aufgrund der vorliegenden Befunde keine gute Ausganglage hatten, liegt das Ergebnis vergleichbar mit Efe et al [14].

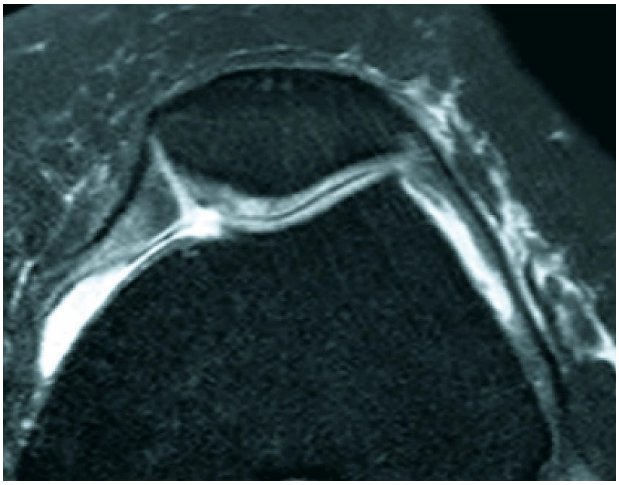


Abbildung 3 42 Jahre, weiblich, Adipositas

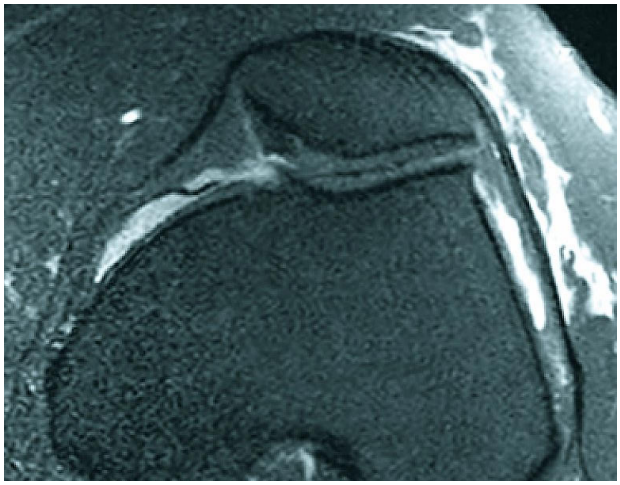


Abbildung 4 10 Monate postoperativ

Bei allen mit PRP behandelten Patientenzeigte sich ein Knorpelüberzug (Abb. 1–4).

Diskussion

Im Rahmen dieser Studie, wurden 21 von 31 operierten Patienten nachuntersucht. Es zeigten sich keine Komplikationen. Ein Patient erhielt aufgrund zunehmender Beschwerden 14 Monate postoperativ eine Knie-TEP. Ziel des Verfahrens ist es, einen hyalinartigen Knorpelüberzug in Defektzonen zu erhalten.

85 % der Patienten gaben eine Verbesserung an. Von den 21 im MRT nachuntersuchten Kniegelenken zeigten 17 einen Knorpelüberzug, was 81 % entspricht.

Insgesamt erweist sich die Versorgung mit Chondrofiller liquid als einfach. Eine Umlagerung des Patienten ist nicht notwendig, da das Produkt gut haftet. Hierzu ist aber unbedingt die Verarbeitungstemperatur einzuhalten. Auch muss der Untergrund trocken sein, dies ist mit einem Gas-System aber einfach zu erreichen.

Ein deutlicher Vorteil gegenüber den bisherigen Verfahren ist, dass es keine Einschränkung des Defektorts, der Form und des Alters des Patienten gibt. Durch seine flüssige Konsistenz passt sich das Implantat jedem Defekt an. Aufgrund seiner guten Haftung sind auch „Over-the-top"-Defekte ohne Umlagerung versorgbar. Im Vergleich zur Mikrofrakturierung ergibt sich kein Alterslimit. Die Applikation erfolgt arthroskopisch. Es ist nur ein Eingriff notwendig, welcher ambulant durchführbar ist.

Beachtet man die Grenzen des Verfahrens (Varus/Valgus, Gelenkinstabilität, Meniskus) können viele Patienten versorgt werden. Zieht man noch die Versorgung mittels eines CMI-Meniskus-Implantats hinzu, erweitert sich die Zahl nochmals.

Leider lassen sich aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussagen bezüglich der Wirkung einer PRP Behandlung nach Chondrofiller Applikation tätigen.

Die Grenzen dieser Nachuntersuchung liegen in der kleinen Fallzahl. Auch gibt es keine Vergleichsgruppe. Sieht man aber diese Ergebnisse, so zeigen ähnliche gute Ergebnisse wie bei Schüttler et al [19].

Es bleibt abzuwarten, was sich in Langzeit-Studien zeigt. Auch werden neue Instrumente, insbesondere zur Versorgung von Hüftknorpelschäden, benötigt. OUP

Interessenkonflikt: Keine angegeben.

Korrespondenzadresse

Dr. Olaf T. Beck
arthroprax
Weisser Straße 22
50996 Köln
info@arthro-prax.de

Literatur

1. Bentley, G, Biant, LC, Carrington, RW et al: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. J Bone Joint Surg Br. 2003; 85: 223–30
2. Breil-Wirth A, von Engelhardt LV, Lobner S, Jerosch J: Retrospektive Untersuchung einer zellfreien Matrix zur Knorpeltherapie. OUP 2016; 9: 515–20
3. Dozin, B, Malpeli, M, Cancedda, R et al: Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. Clin J Sport Med. 2005; 15: 220–26
4. Filova E, Ramoichová M, Handl et al.: Composite hyaluronate-type I collagefibrin scaffold therapy of osteochondral defects in miniature pigs; Physiol Res 2007; 56 (Suppl.1): 5–16
5. Gavenis K, Schmidt-Rohlfing B, Andereya S et al: A cellfree collagen type I device for the treatment of focalcarti-

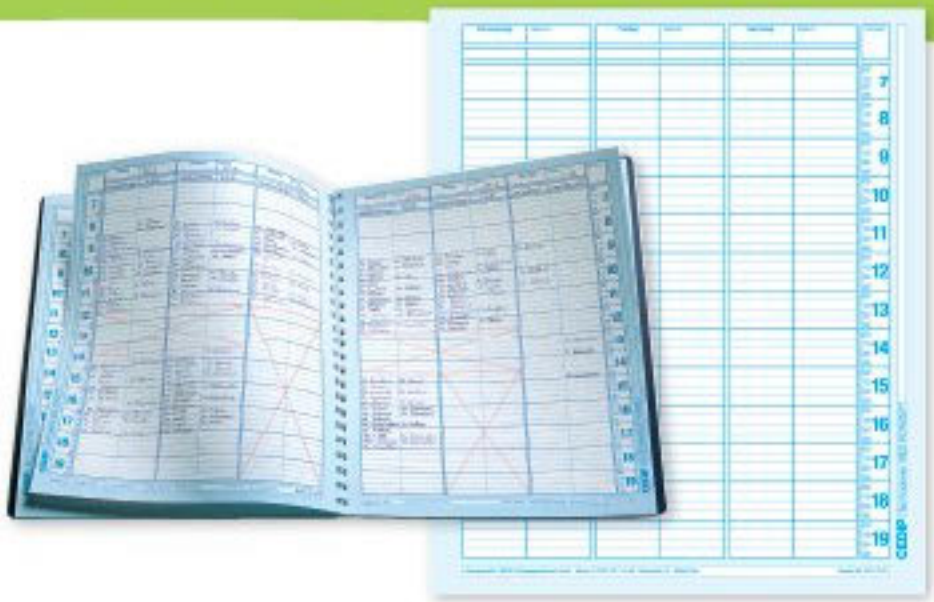
lage defects. Artif Organs 2010; 34: 79–83
6. Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A: Long-term results after microfracture treatment for full thickness knee chondral lesions in athletes; Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014; 22: 1986–96
7. Gotterbarm T, Breusch SJ, Schneider U, Jung M: The minipig model for experimental chondral and osteochondral defect repair in tissue engeneering: retrospective analysis of 180 defects. Lab Anim. 2008; 42: 71–82
8. Gudas R, Simonaityte R, Cekanauskas E et al.: A prospective, randomized clinical study of osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondritis dissecans in the knee joint in children. J Pediatr Orthop. 2009; 29: 741–8
9. Gudas R, Stankevicius E, Monastyreckiene E et al.: Osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of articular cartilage defects in the knee joint in athletes. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2006; 14: 834–42
10. Hangody L, Dobos J, Baló E et al.: Clinical experiences with autologous osteochondral mosaicplasty in an athletic population: a 17-year prospective multicenter study. Am J Sports Med. 2010; 38: 1125–33
11. Hangody L, Füles P: Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weightbearing joints: ten years of experimental and clinical experience. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85-A Suppl 2: 25–32
12. Horas U, Pelinkovic D, Herr G et al: Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. J Bone Joint Surg Am. 2003; 85A: 185–92
13. Jung M, Tuischer JS, Sergei C et al.: Local applicationof a collagen type I/hyaluronate matrix growth and differentiation factor 5 influences the closure of osteochondral defects in a minipig model by enchondral ossification. Growth Factors 2006; 24: 225–32
14. Schüttler KF, Schenker H, Theisen C et al.: Use of cell-free collagen type I matrix implants for the treatment of small cartilage defects in the knee: clinical and magnetic resonance imaging evaluation. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014; 22: 1270–6
15. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC et al.: Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A: 455–64
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Mosaicplasty for knee cartilage defects. Published March 2018; https://www.nice.org.uk/guidance/ipg607
17. Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC et al.: Characteristic Complications After Autologous Chondrocyte Implantation for Cartilage Defects of the Knee Joint. Am J Sports Med. 2008; 36: 2091–9
18. Schneider U: Controlled, randomized multicenter study to compare compatibility and safety of ChondroFiller liquid (cell free 2-component collagen gel) with microfracturing of patients with focal cartilage defects of the knee joint; Video J Orthop Surg 2016; 1: 1–8
19. Schneider U, Rackwitz L, Andereya S et al.: A prospective multicenter study on the outcome of type I collagen hydrogel-based autologous chondrocyte implantation (CaReS) for the repair of articular cartilage defects in the knee. Am J Sports Med. 2011; 39: 2558–65
20. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ et al.: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee: Average 11-year follow-up. Arthroscopy 2003; 19: 477–484

Taktgeber – Alle Termine auf einem Blick

Med Konzept

- Die ganze Woche auf einen Blick
- 2 Behandlungsspalten pro Tag
- 15 Minutentakt
- Uhrzeit: 7–20 Uhr
- Format: 51 x 30 cm (offen)

€ 30,–



Bestimmen Sie den Anfang. Unsere Terminplaner sind datumsneutral

Weitere attraktive Angebote finden Sie in unserem Online-Shop: **www.cedip.de**

Med System

- Ein Tag auf einer Seite
- 4 Behandlungsspalten pro Tag
- 15 Minutentakt
- Uhrzeit: 7–20 Uhr
- Format: 49 x 31,5 cm (offen)

€ 30,–

Med Global

- Die ganze Woche auf einen Blick
- 3 Behandlungsspalten pro Tag
- 10 Minutentakt
- Die Uhrzeit können Sie nach Bedarf eintragen
- Format: 60 x 37 cm (offen)

€ 36,–

Praxiswandplaner 2019

- Das ganze Jahr auf einen Blick
- Einfache Urlaubsplanung
- Visuelle Darstellung von besonderen Daten
- Lieferung inkl. Klebe Sticker
- Format: 78 x 56 cm

€ 16,80

Hiermit bestelle ich gemäß folgenden Angaben. Alle genannten Preise zzgl. MwSt. Ab einem Bestellwert von € 125,– (netto) erfolgt die Lieferung frei Haus. Darunter beträgt die Versandpauschale € 4,50 zzgl. MwSt.

Gratis mitbestellen: ☐ CEDIP-Jahreskatalog

Menge:	Preis:	Modell:
	€ 30,–	Med Konzept (Spiralbuch)
	€ 30,–	Med System (Ringbuch)
	€ 36,–	Med Global (Spiralbuch)
	€ 16,80	Praxiswandplaner 2019

Besteller/Anschrift (ggfs. Praxisstempel)

X

Datum, Unterschrift

www.cedip.de
service@cedip.de
02234 7011-555
02234 7011-556

CEDIP Verlagsgesellschaft mbH

Irrtümer und Preisänderungen vorbehalten
ABI 2021 MOSCEZFA

Heiko Schott*

Datenschutzgrundverordnung (DSGVO)

Welches Verhalten ist im Falle einer Abmahnung angezeigt?

Kaum ein anderes juristisches Thema beschäftigt seit einigen Monaten insbesondere Niedergelassene sowohl aufgrund der bestehenden Aktualität als auch wegen der einhergehenden Verunsicherung so intensiv, wie die Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Begründet ist dieser Umstand wohl vor allem darin, dass die konkrete Zielrichtung eines erforderlichen Handelns oftmals lediglich oberflächlich zugeordnet wird und aber gleichfalls weitreichend ist.

Entfaltet die DSGVO doch Wirkungen gegenüber Praxismitarbeitern, gegenüber externen Dienstleistern, gegenüber Patienten, für die Homepage und für sämtliche soziale Medien. Insbesondere das vermeintlich korrekte Verhalten für den Fall des Erhaltens einer Abmahnung soll in diesem Artikel dargestellt werden. Das Erfassen der juristischen Problemstellung ist hierzu Voraussetzung, da vor allem in diesem Teilbereich unzählige Halbwahrheiten angesiedelt sind.

Seit dem 25.05.2018 gilt die DSGVO vollumfänglich. Seit diesem Datum bestehen vielerseits Befürchtungen, Adressat einer Abmahnung zu werden. Nur der Klarstellung halber sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Verordnung kein exklusives Medizinerproblem darstellt, sondern sämtliche Unternehmer, Freiberufler, Vereine etc. betroffen sind. Einige Monate nach Inkrafttreten der Verordnung kann das vorläufige Resümee gezogen werden, dass es sicherlich Abmahnungen gibt, die befürchtete „Welle“ jedoch ausblieb.

Was ist eine Abmahnung?

Den Begriff oder das Rechtsinstitut der Abmahnung findet man in den verschiedensten rechtlichen Bereichen; so beispielsweise auch im Mietrecht und im Arbeitsrecht. Hier gegenständlich ist der Bereich des Wettbewerbsrechts. Eine Definition, was konkret eine Abmahnung ist, sucht man allerdings in den Gesetztestexten vergeblich. Genannt ist die Abmahnung beispielsweise in § 12 UWG (Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb), hier heißt es: „Die zur Geltendmachung eines Unterlassungsanspruchs Berechtigten sollen den Schuldner vor der Einleitung eines gerichtlichen Verfahrens abmahnen (...)“[1] .

Die eigentliche Definition kann lediglich einem Regierungsentwurf zum Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb aus dem Jahre 2003 entnommen werden. Hier heißt es: „Man versteht hierunter (Anm. d. Verfassers: Abmahnung) die Mitteilung eines Anspruchsberechtigten an einen Verletzer, dass er sich durch eine genau gezeichnete Handlung wettbewerbswidrig verhalten habe, verbunden mit der Aufforderung, dieses Verhalten in Zukunft zu unterlassen und binnen einer bestimmten Frist eine strafbewehrte Unterwerfungserklärung abzugeben“[2].

Im Falle von wettbewerbsrechtlichen Verstößen dient die Abmahnung vor allem der außergerichtlichen Konfliktlösung zwischen den Parteien. Es ist der Versuch, Streitigkeiten zwischen dem Anspruchsberechtigten und dem Anspruchsverpflichteten über Unterlassungs- und Beseitigungspflichten nach einer erfolgten Verletzungshandlung ohne Inanspruchnahme der Gerichte zu regeln.

DSGVO-Abmahnung und Wettbewerbsrecht?

Es herrscht bedeutsame Uneinigkeit darüber innerhalb juristischer Literatur und Rechtsprechung, ob Datenschutzverstöße (nach DSGVO) nach dem Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG) überhaupt abmahnfähig sind. Diese Frage stellt sich deshalb zu Recht, da die DSGVO selbst gerade keine Möglichkeit einer Abmahnung bei datenschutzrechtlichen Verstößen vorsieht und hier auch keine Unterlassungsansprüche für (Mit-)Wettbewerber geregelt sind. Daneben wird zutreffend hinterfragt, ob überhaupt ein Bedürfnis herzuleiten wäre für zusätzliche –neben den Vorschriften der DSGVO stehende- Sanktionsmöglichkeit.

Wird also eine Abmahnung wegen vermeintlicher datenschutzrechtlicher Verstöße ausgesprochen, so funktioniert dies nur, wenn der Rückgriff auf das UWG zulässig wäre und hierüber erfolgte. Diese „Lösung über Eck“ setzt voraus, dass die datenschutzrechtlichen Bestimmungen der DSGVO als Marktverhaltensregelungen im Sinne des § 3a UWG einzuordnen sind. Genau hierin liegt die juristische Meinungsstreitigkeit begründet.

Allein aufgrund der zeitlichen Nähe zum Inkrafttreten der DSGVO steht eine höchstrichterliche Rechtsprechung bislang aus. Bei den Instanzgerichten gibt es hingegen erste Entscheidungen, die jedoch euphemistisch ausgedrückt als

* Kanzlei Schmelter & Schott, Gelsenkirchen
[1] § 12 Abs. 1, Satz 1 UWG
[2] Begr. RegE BT-Drucks 15/1487, S. 25
[3] Landgericht Würzburg, Az 11 O 1741/18 UWG.

nicht einheitlich bezeichnet werden kann.

- Die erste dem Verfasser bekannte Entscheidung erging durch das Landgericht Würzburg am 13.09.2018[3]. Das Landgericht nahm eine Abmahnung als möglich im Zusammenspiel mit § 3a UWG (s.o.) an, ohne jedoch überhaupt auf eine eventuelle abschließende Regelung der Sanktionen der DSGVO oder den bestehenden Meinungsstreit einzugehen.
- Das Landgericht Bochum hingegen vertritt in der Entscheidung vom 18.10.2018 die Ansicht, dass Verstöße gegen die DSG
- VO keine abmahnfähigen Wettbewerbsverstöße darstellen[4].
- Das Oberlandesgericht Hamburg hat nun jüngst am 06.11.2018 entschieden, dass grundsätzlich zwar die Möglichkeit einer wettbewerbsrechtlichen Abmahnung über § 3a UWG in Verbindung mit den Vorschriften der DSGVO bestünde, allerdings die konkret verletzte Vorschrift darauf zu überprüfen sei, ob diese zumindest auch den Schutz der wettbewerblichen Interessen der Marktteilnehmer bezwecke, wobei lediglich reflexartige Auswirkungen nicht ausreichend sein sollen[5].

Die aufgeführten, aktuellen drei gerichtlichen Entscheidungen zeigen auf das Deutlichste die bestehende Rechtsunsicherheit im Umgang mit der Datenschutzgrundverordnung auf. Vor dem Hintergrund dieser Rechtsprechung ist die Verunsicherung unzweifelhaft sowohl bei den Abmahnwilligen ebenso gegeben, wie bei den Abgemahnten. Gleiches gilt auch für die Rechtsauffassungen der Landesdatenschutzbeauftragten. Während der baden-württembergische Landesdatenschutzbeauftragte Stefan Brink die Ansicht vertritt, Verstöße gegen die DSGVO seien aufgrund des UWG abmahnfähig[6], erachtet die Datenschutzbeauftragte von Schleswig-Holstein, Marit Hansen, das UWG für nicht anwendbar[7].

Es ist daher bislang völlig unklar und keineswegs gewiss, ob Abmahnungen im Bereich der DSGVO rechtlich überhaupt möglich sind, und wenn ja, in welchem Umfang und bei welcher konkreten Pflichtverletzung.

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass bereits am 06.07.2018 der Bundesrat über einen von dem Land Bayern eingebrachten Gesetzesentwurf beraten hat, nach dem die Vorschriften der DSGVO vom UWG nicht erfasst werden sollen. Der Möglichkeit einer DSGVO-Abmahnung soll so vollkommen und in Gänze entgegengetreten werden. Ob dies angesichts der vorherrschenden politischen Lage und insbesondere angesichts des bestehenden Koalitionsvertrages letztlich erfolgen wird, darf zumindest als ungewiss erachtet werden; dies wird die politische und nicht die juristische Zukunft zeigen.

Reaktionsempfehlungen bei erhaltener Abmahnung

Losgelöst von den vorstehenden inhaltlichen Erläuterungen und der Frage der generellen Zulässigkeit oder Unzulässigkeit einer DSGVO-Abmahnung ist dringend geboten, Ruhe zu bewahren und keine voreiligen und/oder unüberlegten Reaktionen an den Tag zu legen.

Wegen gegebenenfalls drohender Konsequenzen und Kosten sind Abmahnschreiben zunächst einmal grundsätzlich ernst zu nehmen.

In der Abmahnung wird zwangsläufig eine Frist bestimmt sein, im Rahmen derer der Abmahnende eine Reaktion vom Verletzer einer DSGVO Vorschrift erwartet. Es ist dringend zu empfehlen, diese Frist zu wahren, da anderenfalls –nahezu zwangsläufig- ein gerichtliches Verfahren droht, dass zumindest weitere Kosten und Unannehmlichkeiten hervorrufen kann.

Auch, wenn dies mit Kosten verbunden ist, ist zeitnah anwaltliche Hilfe in Form der Beratung und/oder Vertretung angezeigt. Die Unübersichtlichkeit der einzelnen Problemstellungen in und um die DSGVO ist in den allermeisten Fällen schlicht ohne einen solchen Beistand nicht zu gewährleisten. Es ist im Weiteren das abgemahnte Verhalten in Anbetracht der bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Rechtsprechung zu klassifizieren. Wenn dies erfolgt ist, sind prozesstaktische Erwägungen anzustellen, um zu klären, ob ein weiteres außergerichtliches Vorgehen angezeigt ist. Aus anwaltlicher Erfahrung darf hier betont werden, dass eine anwaltliche Konsultation am letzten Tage der (ab-) laufenden Frist nicht die beste Idee ist, um ein bestmögliches Ergebnis erzielen zu können.

Sollte eine Praxis-Internetseite Gegenstand des Verfahrens sein, wird es sinnvoll sein, diese zunächst kurzfristig offline zu stellen, um nicht weiteren, dann eventuell parallelen, Abmahnverfahren ausgesetzt zu sein.

Sollten Patientendaten betroffen sein, wird dringend geraten keine weiteren Auskünfte vor einer konkreten Beratung zu erteilen und das Praxispersonal entsprechend zu instruieren. OUP

Korrespondenzadresse
Rechtsanwalt Heiko Schott
Fachanwalt für Medizinrecht
Leithestraße 39
45886 Gelsenkirchen
Mail@schmelter-Schott.de

[4] Landgericht Bochum, Az I-12 O 85/18.
[5] Oberlandesgericht Hamburg, Az 3 U 66/17.
[6] So in 38. Folge des F.A.Z. Einspruch Podcast, ab Minute 59:35.
[7] So in Handelsblatt vom 24.05.2018.

Medwave

Wellsystem Medwave: Überwasser-Massage für starke Schultern

In der schnelllebigen Zeit suchen immer mehr Menschen nach einer kurzen Erholung und Entspannung. Auch Rückenschmerzen und verspannte Schultern sind ein weit verbreitetes Problem. Genau hier setzt der neue Wellsystem Medwave an. Die wohltuende Wärme und die sanfte Kraft des Wassers aktivieren die tieferen Gewebeschichten, sorgen für eine bessere Durchblutung, regen den Stoffwechsel an und bewirken eine Lockerung der gesamten Muskulatur. Als konsequente Weiterentwicklung des erfolgreichen Wellsystem Medical_Plus legt der neue Wellsystem Medwave einen besonderen Fokus auf die Stärkung und Lockerung der Schultern. Der Musculus Trapezius ist ein wesentlicher Prädiktor für mentalen Stress und verursacht, wenn er sich durch eine angespannte Körperhaltung verhärtet, Schmerzen und Verspannungen im gesamten Körper.

Durch die speziell geformte Matte, welche die Schulterpartie ergonomisch umschließt, kann der intensive Massagestrahl um die gesamte Schultermuskulatur herumwandern. Dies bewirkt ein absolut einmaliges Schultermassage-Erlebnis, wie es sonst kein Überwasser-Massage-Gerät besitzt – für unvergleichliche Entspannung und starke Schultern. Wie wichtig die Behandlung der Schultern ist, hat eine durch das Forschungsinstitut Würtenberger durchgeführte Repräsentativbefragung belegt. 99% der über tausend Befragten wünschen sich bei einem Massagegerät eine spezielle Behandlung von Schultern und Nacken.
Der neue Wellsystem Medwave bietet aber noch viele weitere Highlights. Das puristische Design mit dezenter Ambientebeleuchtung lädt schon auf dem ersten Blick zu einem holistischen Entspannungserlebnis ein. Während der Anwender das Gefühl hat auf dem Wasser zu schweben, konnte das wohltuende Massagegefühl durch ein neues Düsensystem gegenüber dem Vorgängermodell noch einmal deutlich intensiviert werden. Schon nach 15 Minuten sind Körper und speziell die Schultern angenehm entspannt und die Leistungsfähigkeit ist deutlich erhöht. Die neue Liegefläche macht den Ein- und Ausstieg für Anwender mit eingeschränkter Mobilität einfacher denn je. Eine weitere Neuerung ist das effiziente Kühlsystem, bei dem zwischen Kühlung durch Wasser oder Außenluft gewählt werden kann. Die perfekte Ergänzung ist der erfolgreiche Wellsystem_Spa, der den Anwender in einen Kurort für die Sinne aus Licht, Duft, Farbe und Klang entführt.

Medwave, Villaseca 21, Of. 702, Ñuñoa, Santiago de Chile

vitOrgan

So bleiben Patienten in Bewegung – ohne Schmerzen und Beschwerden

Neben älteren Patienten leiden auch junge Menschen häufig an degenerativen Gelenkerkrankungen oder Arthrose. Aktuell werden aus ganzheitlich medizinischer Sicht als zusätzliche Risikofaktoren zu Überlastung, Fehlstellung, Traumen oder Entzündungen Dauerstress und ständige Überforderung immer häufiger thematisiert. Sie können das körperliche und seelische Gleichgewicht destabilisieren und beeinträchtigen dadurch die natürlichen Regenerationsmöglichkeiten des Körpers massiv. Die biomolekulare Therapie mit organhomöopathischen Injektionspräparaten bietet bei Arthrose und chronisch degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen eine erfolgversprechende Option, die Reparaturfunktionen zu aktivieren und direkten Einfluss auf die Regeneration gealterter und kranker Zellen zu nehmen. „Wichtig ist zu bedenken, dass der Knorpel selbst keine eigenen Blutgefäße hat. Er wird indirekt über Diffusion ernährt, dafür ist Bewegung notwendig“, erläutert Dr. Matthias Stohrer, Facharzt für Allgemeinmedizin, Sportmedizin, Naturheilverfahren und Akupunktur aus Göttingen, „über die eine Art Pumpmechanismus aufgebaut wird, um den Knorpel zu ernähren. Wenn ein Gelenk aufgrund einer Arthrose ruhiggestellt wird, kommt es zu einem noch stärkeren Stoffwechseldefizit und dadurch zu einem Teufelskreis aus Schmerz, Bewegungsmangel und noch mehr Schmerz.“
In einem erkrankten Organ, z. B. im Knorpel, haben Zellen die Information, wie sie richtig arbeiten sollen oder müssen, verloren. Diese fehlende Information wird bei der organhomöopathischen vitOrgan-Therapie aus der gesunden Zelle an die kranke Zelle übertragen. Dadurch können die Zellen ihr Stoffwechselprogramm wieder aktivieren und fehlende Komponenten selbst ersetzen.
Die Injektionspräparate NeyAthos Nr. 43 D7 und NeyChon Nr. 68 D7 enthalten neben Extrakten aus der gesamten Gelenkkapsel zusätzlich regulative Zellinhaltsstoffe aus Knorpel, Gelenkschmiere, Sehnen, Bändern und Knochen. Die registrierten Arzneimittelspezialitäten können in der Praxis mit unterschiedlichen Techniken appliziert werden, um – abgestimmt auf das Beschwerdebild des Patienten – individuelle Kombinationseffekte zu erzielen. Als langfristige Begleitmedikation kann Chondron (Nahrungsergänzungsmittel mit Glucosamin, Chondroitin, Vitamin E, Zink, Mangan und Selen) als Rundumschutzpaket für Knochen und Gelenke die Therapie unterstützen. Selbst bei fortgeschrittenen arthrotischen Veränderungen mit schmerzhaften, entzündlichen Phasen berichten Patienten bei einem Therapieregime von jeweils 3 x wöchentlich 1 Ampulle oft schon nach kurzer Zeit über mehr Beweglichkeit und weniger Schmerzen. Je nach Schwere der Erkrankung beträgt die Behandlungszeit 8 bis 10 Wochen.

vitOrgan Arzneimittel GmbH, Brunnwiesenstraße 21, 73760 Ostfildern, Tel.: 0711 44 812 -0, Fax: -41, info@vitorgan.de, www.vitorgan.de

DKOU-Kongresspräsidenten

Bäume pflanzen in Berlin

Stürme, Hitze und Trockenheit haben den Berliner Bäumen in den letzten Monaten sehr zugesetzt. Damit der Baumbestand erhalten bleibt, spenden Orthopäden und Unfallchirurgen der Hauptstadt jedes Jahr zehn Spree-Eichen. Die erste Eiche haben die Präsidenten des diesjährigen Deutschen Kongresses für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU) in der Otto-von-Bismarck-Straße im Regierungsviertel gepflanzt. Die Aktion soll ein Zeichen setzen: Wie ein Baum braucht auch das Muskel-Skelett-System bereits im jungen Alter Pflege, um gesund wachsen zu können.

Foto: S. Herda, DGOU

Die Kongresspräsidenten des DKOU 2018 Prof. Dr. Dr. Werner E. Siebert, Dr. Gerd Rauch, Prof. Dr. Joachim Windolf pflanzen gemeinsam mit Alf Reuter vom BIV-OT und DGOU-Generalsekretär Prof. Dr. Bernd Kladny eine von 10 Spree-Eichen.

Den Spatenstich für die erste von zehn Spree-Eichen setzten die Präsidenten des DKOU 2018 Prof. Dr. Dr. Werner E. Siebert, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Prof. Dr. Joachim Windolf, Präsident der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), und Dr. Gerd Rauch vom Berufsverband für Orthopädie und Unfallchirurgie (BVOU). Unterstützt wurden sie vom DGOU-Generalsekretär Prof. Dr. Bernd Kladny sowie von Alf Reuter, dem Vize-Präsidenten des Bundesinnungsverbands für Orthopädie-Technik (BIV-OT).

Damit gaben die Kongresspräsidenten bereits zum sechsten Mal kurz vor dem Start des DKOU den Auftakt zur Kampagne „Stadtbäume für Berlin“. Rund um das Regierungsviertel stehen jetzt 60 junge Bäume, die von den orthopädisch-unfallchirurgischen Fachgesellschaften und dem Berufsverband gespendet wurden.

Gemeinsam mit Spendern pflanzt die Senatsverwaltung für Umwelt, Verkehr und Klimaschutz jedes Jahr im Herbst rund 600 Straßenbäume – zusätzlich zu den regulären Pflanzungen. Über 8000 Bäume konnten bisher im Rahmen der Stadtbaum-Kampagne gepflanzt und über eine Million Euro an Spenden eingenommen werden. DGOU

JANUAR 2019

11.–12. Januar 2019 in Berlin
Thema: Refresherkurs/Abschlusskurs Sonographie des Haltungs- und Bewegungsapparates
Ort: Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinderorthopädie und Kindertraumatologie
Anmeldung/Information: Helios Klinikum Emil von Behring
Claudia Peter
Tel.: 030 8102 -1935 / -1222
Fax: -1968
claudia.peter@helios-kliniken.de

17.–18. Januar 2019 in Bonn
Thema: Bonner DRG Workshop für Orthopädie und Unfallchirurgie 2019
Ort: Hotel Königshof
Anmeldung/Information: Aesculap Akademie GmbH
info@aesculap-akademie.de
www.aesculap-academy.com

18.–19. Januar 2019 in Weimar
Thema: 14. Weimarer Unfallchirurgisch-Orthopädisches Symposium
Ort: Kassenärztliche Vereinigung Thüringen
Anmeldung/Information: Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
Doreen Kühle
Tel.: 03641 31 16 -319
Fax: -243
doreen.kuehle@conventus.de
www.unfallsymposium-weimar.de

18.–19. Januar 2019 in Erlangen
Thema: MRT-Kurs: Weichteil-, Knochen-, Gelenk-Erkrankungen
Ort: Siemens Healthcare GmbH
Ameldung/Information: Orthopädie Centrum Erlangen
Dr. Axel Goldman, Frau S. Gugel
Tel.: 09131 71 90 -51
Fax: -60
mrt-kurse@orthopaeden.com
www.orthopaeden.com

19. Januar 2019 in Berlin
Thema: Chefarzt-Seminar: Aktuelles Recht
Ort: Novotel Berlin Mitte
Anmeldung/Informationen: Arbeitsgemeinschaft für Arztrecht
Tel.: 0721 45388 -90
Fax: -99
ag@arztrecht.org
www.arztrecht.org

24.–26. Januar 2019 in Berlin
Thema: DGOOC Wirbelsäule Kurs Berlin
Ort: Aesculap Akademie
Anmeldung/Information: Akademie Deutscher Orthopäden – ADO
info@institut-ado.de
www.bvou.net

25.–26. Januar 2019 in Berlin
Thema: OTF-Modul 2 – Traumatologie der oberen Extremität: Weiterbildung Orthopädisch-Traumatologische Fachassistenz
Ort: Karl Storz Endoskopie Berlin GmbH
Anmeldung/Information: Akademie Deutscher Orthopäden – ADO
info@institut-ado.de
www.bvou.net

25.-27. Januar 2019 in Hamburg
Thema: S1/2 Grund- und Aufbaukurs Säuglingshüfte
Ort: Evangelisches Krankenhaus Alsterdorf
Anmeldung/Information: Sonografie-sekreatriat des Zentrums
Frau A. Haberman
Tel.: 0160 56 09 476
Fax: 04621 30 17 88 0
sono-kurse@t-online.de
www.schulter-zentrum.com

FEBRUAR

01.–03. Februar 2019 in Halle
Thema: Initiative ´93 Technische Orthopädie 2019 – Modul 1 und 2
Ort: Initiative ´93 – Technische Orthopädie in Halle (Saale)
Anmeldung/Information: Initiative ´93 – Technische Orthopädie
Frau Heike Schulz
Tel.: 05424 220 -100
Fax: -444
heike.schulz@initiative93.de
www.technischeorthopaedie.de

02. Februar 2019 in Essen
Thema: 1. Essener Muskoloskelettales Symposium: Update Kniegelenk-Bildgebende Diagnostik und Therapie
Ort: Berthold Beitz Saal, Alfried Krupp Krankenhaus
Anmeldung/Information: Sekretariat Klinik für Radiologie und Neuroradiologie
Tel.: 0201 434 40 32
radiologie@krupp-krankenhaus.de

02. Februar 2019 in Köln
Thema: Chefarzt-Seminar: Aktuelles Recht
Ort: Steigenberger Hotel Köln
Anmeldung/Information: Arbeitsgemeinschaft für Arztrecht
Tel.: 0721 45388 -90
Fax: -99
ag@arztrecht.org
www.arztrecht.org

03.–10. Februar 2019 in Ruhpolding
Thema: 31. Berliner Sportmedizinisches Wochenseminar Ruhpolding: Sport – Leistung und Gesundheit
Ort: Kulturzentrum Ruhpolding
Anmeldung/Information: Vereinigung der Sportmedizin GbR
Tel.: 030 859 -646 70
Fax: -99667
organisation@wochenseminar-ruhpolding.de
www.wochenseminar-ruhpolding.de

06.–09. Februar 2019 in Fürstenfeldbruck/München
Thema: Focus CP rehaKIND 2019: Leben mit CP
Ort: Veranstaltungsforum Fürstenfeld
Anmeldung/Information: congress & more Klaus Link GmbH
Tel.: 0721 626 939 0
Fax: 0721 626 939 28
koeberlein@congressandmore.de
www.congressandmore.de
www.focus-rehakind2019.de

07.–08. Februar 2019 in Jena
Thema: 15. Jenaer AOTRauma-Handkurs
Ort: Institut für Anatomie I des Uniklinikums Jena
Anmeldung/Information:
AO Foundation
Andrea Hooge
Tel.: 07665 503 -420
Fax: -420
hooge.andrea@ao-courses.com
www.aotrauma10009829.aotrauma.org

08.–16. Februar 2019 in Seefeld, Tirol
Thema: 33. Deutsch-Österreichisch-Schweizer Kongress für Sporttraumatologie und Sportmedizin
Ort: Olympiakongresszentrum Seefeld/Tirol
Anmeldung/Information: Deutsche Akademie für Sportmedizin
Dr. med. Meinolf Goertzen
Tel.: 0511 16 74 75 80
info@med-com.org
www.seefeld-kongress.de/anmelden

16.–17. Februar 2019 in Grünwald
Thema: Vorbereitungskurs Facharzt (VFOS) für Orthopädie und Unfallchirurgie
Ort: Freizeitpark Grünwald bei München
Anmeldung/Information: VFOS – Verein zur Förderung der Orthopädie und Sportmedizin e.V.
Dr. Andreas Kugler
Tel.: 089 127 39 30
anmeldung@vfos.info

22. Februar 2019 in Nürnberg
Thema: Bundeskongress Chirurgie 2019
Ort: Nünrberg ConventionCenter
Anmeldung/Information: MCN Medizinische Congressorganisation Nürnberg AG
Julia Kleinlein
Tel.: 0911 39 316 -25
Fax: -20
kleinlein@mcn-nuernberg.de
www.bundeskongress-chirurgie.de

22.–23. Februar 2019 in Berlin
Thema: Refresherkurs/Abschlusskurs Sonographie des Haltungs- und Bewegungsapparates
Ort: Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinderorthopädie und Kindertraumatologie
Anmeldung/Information: Helios Klinikum Emil von Behring
Claudia Peter
Tel.: 030 8102 -1935 / -1222
Fax: -1968
claudia.peter@helios-kliniken.de

MÄRZ

07.–09. März 2019 in Berlin
Thema: DGOOC Knie Kurs Berlin
Ort: Aesculap Akademie Berlin
Anmeldung/Information: Akademie Deutscher Orthopäden – ADO
info@institut-ado.de
www.bvou.net

10.–15. März 2019 in Ulm
Thema: Instructural Course: Orthopaedic Spine Surgery, 27. Ulmer Spine Week
Ort: Orthopädische Universitätsklinik Ulm
Anmeldung/Information: Orthopädische Universitätsklinik Ulm am RKU
Frau C. Schmidt
Tel.: 0731 177 -1101
Fax: -1103
claudia.schmidt@rku.de
www.rku.de

15.–17. März 2019 in Berlin
Thema: Refresherkurs/Abschlusskurs Sonographie des Haltungs- und Bewegungsapparates
Ort: Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinderorthopädie und Kindertraumatologie
Anmeldung/Information: Helios Klinikum Emil von Behring
Claudia Peter
Tel.: 030 8102 -1935 / -1222
Fax: -1968
claudia.peter@helios-kliniken.de

16. März 2019 in Düsseldorf
Thema: 14. Jahrestagung der Sektion Handchirurgie der DGU: Kontroverses in der Handchirurgie – Knöcherne Verletzungen
Ort: Universitätsklinikum Düsseldorf
Anmeldung/Information:
Intercongress
Antje Wellbrock-Wicknig
Tel.: 0211 58 58 97 -80
antje.wellbrock-wicknig@intercongress.de
www.handchirurgie-duesseldorf.de

16. März 2019 in Leipzig
Thema: Chefarzt-Seminar: Aktuelles Recht
Ort: Seaside Park Hotel Leipzig
Anmeldung/Information: Arbeitsgemeinschaft für Arztrecht
Tel.: 0721 45388 -90
Fax: -99
ag@arztrecht.org
www.arztrecht.org

26. März 2019 in München
Thema: 136. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)
Ort: ICM – Internationales Congress Center München
Anmeldung/Information: MCN Medizinische COngressorganisation Nürnberg AG
Anika Brenner
Tel.: 0911 393 16 -54
Fax: -56
brenner@mcn-nuernberg.de
info@chirurgie2019.de
www.chirurgie2019.de

APRIL

01.–03. April 2019 in Berlin
Thema: AE-Tutorial Hüfte
Ort: Berlin
Anmeldung/Information: Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik DienstleistungsGmbH
events@ae-gmbh.de
www.ae-gmbh.de

04.–06. April 2019 in Berlin
Thema: DGOOC Schulterkurs Berlin, Begleitende Kursreihe zur speziellen Orthopädischen Chirurgie
Ort: Aesculap Akademie, Berlin
Anmeldung/Information: Akademie Deutscher Orthopäden - ADO
info@institut-ado.de
www.bvou.net

05.–06. April 2019 in Berlin
Thema: Refresherkurs/Abschlusskurs Sonographie des Haltungs- und Bewegungsapparates
Ort: Helios Klinikum Emil von Behring, Klinik für Kinderorthopädie und Kindertraumatologie
Anmeldung/Information: Helios Klinikum Emil von Behring
Claudia Peter
Tel.: 030 8102 -1935 / -1222
Fax: -1968
claudia.peter@helios-kliniken.de

12.–13. April 2019 in Berlin
Thema: OTF Modul 3 – Traumatologie der unteren Extremität, Weiterbildung zur „Orthopädisch-Traumatologischen Fachassistenz
Ort: Karl Storz Endoskopie Berlin GmbH
Anmeldung/Information:
Akademie Deutscher Orthopäden – ADO
Frau Neben
Tel.: 030 797 444 59
info@institut-ado.de
www.bvou.net

15.–17. April 2019 in Berlin
Thema: 28. Rehabilitationswissenschaftliches Kolloqium und 15th Congress of the European Forum for Research in Rehabilitation (EFRR): „Rehabilitation – Shaping healthcare for the future“
Ort: Hotel Maritim Berlin
Anmeldung/Information: Deutsche Rentenversicherung Bund, Berlin
Frau Seidel
Tel.: 030 865 39 336
reha-kolloquium@web.de
www.deutsche-rentenversicherung.de

QUARTALSWEISE

Thema: Sonografie der Säuglingshüfte, Hüftsonografiekurse nach Graf (Grund-, Aufbau-, Abschluss-, Refresherkurs)
Ort: LKH Murtal – Stolzalpe, Österreich
Anmeldung/Information:
orthopaedie.sto@kages.at

Herausgebende Gesellschaft / Publishing Institution
Vereinigung Süddeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen e. V. (VSOU),
Maria-Viktoria-Str. 9, 76530 Baden-Baden
Tel. +49 7221 2 96 83, Fax +49 7221 2 96 04, www.vsou.de

Herausgeber / Editors
1. Dr. med. Thomas Möller
St.-German-Str. 9a, 67346 Speyer
2. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Jerosch
Johanna-Etienne-Krankenhaus, Am Hasenberg 46, 41462 Neuss
3. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Werner E. Siebert
Vitos Orthopädische Klinik, Wilhelmshöher Allee 345, 34131 Kassel

Verantwortlicher Redakteur i. S. d. P. / Editor in Chief
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Jerosch
Johanna-Etienne-Krankenhaus, Am Hasenberg 46, 41462 Neuss

Schriftleitung / Editorial Board
1. PD Dr. med. Erhan Basad, ATOS-Klinik
Bismarckstr. 9–15, 69115 Heidelberg
2. Prof. Dr. med. Volker Bühren
Facharzt Chirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie
Hagener Straße 31, 82418 Murnau
3. Prof. Dr. med. Guido Heers, Vitos Orthopädische Klinik Kassel,
Wilhelmshöher Allee 345, 34131 Kassel
4. Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jürgen Heisel
Jörglestr. 14, 72661 Grafenberg
5. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Jerosch (Hauptschriftleiter)
Johanna-Etienne-Krankenhaus, Am Hasenberg 46, 41462 Neuss PD
6. Univ.-Prof. Dr. med. Lars Peter Müller,
Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Universitätsklinikum Köln (AöR), Kerpener Str. 62, 50937 Köln
7. Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz
Universitätsklinikum Marburg, Baldinger Str. 1, 35043 Marburg
8. Prof. Dr. med. Rüdiger Schmidt-Wiethoff,
Arcus Sportklinik, Rastatter Str. 17–19, 75179 Pforzheim

Redaktionssekretariat der OUP / Editorial Secretary
Sabrina Imeraj, Vitos Orthopädische Klinik Kassel gGmbH
Wilhelmshöher Allee 345, 34131 Kassel
Tel.: (0561) 3084-231, Fax: (05 61) 3084-204
sabrina.imeraj@vitos-okk.de
Manuskripte und Rückfragen an diese Stelle.

Die **Autorenrichtlinien** finden Sie im Internet unter
www.online-oup.de zum Herunterladen.

Wissenschaftlicher Beirat / Scientific Advisory Board
Univ.-Doz. Dr. med. Christian Bach, Feldkirch/Österreich; Dr. med. Fritjof Bock, Ravensburg; Dr. med. Hartmut Bork, Sendenhorst; Dr. med. Joern Dohle, Wuppertal; PD Dr. med. Andreas Eisenschenk, Berlin; Univ. Prof. Dr. med. Susanne Fuchs-Winkelmann, Marburg; Prof. Dr. med. Andreas Imhoff, München; PD Dr. med. Bernd Ishaque, Gießen; Univ. Prof. Dr. med. Marcus Jäger, Essen; Prof. Dr. med. Dietmar Pierre König, Viersen; Prof. Dr. med. habil. Djordje Lazovic, Oldenburg; Dr. med. Frieder Mauch, Stuttgart; Dr. med. Stefan Middeldorf; Dr. med. Mohammad Azizbaig Mohajer, Stolzalpe, Österreich; Univ. Prof. Dr. med. Wolfgang Pförringer, München; Prof. Dr. med.Jan-Dirk Rompe, Alzey; Prof. Dr. med. Andreas Roth, Leipzig;

Präsidialbeirat / Presidential Advisory Council
Dr. med. Stefan Best, Freiburg; Prof. Dr. med. Wolfgang Beyer, Bad Füssing; Dr. med. Hans-Peter Bischoff, Isny; Prof. Dr. med. Volker Bühren, Murnau; Prof. Dr. med. Hans-Raimund Casser, Mainz; Prof. Dr. med. Volker Ewerbeck, Heidelberg; Dr. med. Dietmar Färber, Balingen; Dr. med. Günther F. Finkbeiner, Alsting/Frankreich; Prof. Dr. med. Jörg Gekeler, Tübingen; Univ. Prof. Prof. h.c. Dr. Reinhard Graf, Murau; Prof. Dr. med. h.c. Joachim Grifka, Regensburg/Bad Abbach; Prof. Dr. med. Paul A. Grützner, Ludwigshafen; Prof. Dr. med. Werner Hein, Leipzig; Prof. Dr. med. Jochen Heine, Mainz; Prof. Dr. med. Wolfgang Heipertz, Kelkheim; Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jürgen Heisel, Bad Urach; Prof. Dr. med. Hans-Rudolf Henche, Rheinfelden Hofrat; Dr. med. Georg Holfelder, Frankfurt/Main; Prof. Dr. med. Thomas Horstmann, Bad Wiessee; Prof. Dr. med. Lutz Jani, Riehen; Prof. Dr. med. Dr. h. c. Jörg Jerosch, Neuss; Prof. Dr. med. Bernd Kladny, Herzogenaurach; Univ.-Prof. Dr. med. Martin Krismer, Innsbruck; Dr. Hermann Locher, Tettnang; Dr. med. Karl Marquardt, Stuttgart; Prof. Dr. med. Andrea Meurer, Frankfurt; Prof. Dr. med. Dominik Parsch, Stuttgart; Prof. Dr. med. Klausdieter Parsch, Stuttgart; Prof. Dr. med. Klaus M. Peters, Nümbrecht; Prof. Dr. med. Wolfhart Puhl, Oberstdorf; Prof. Dr. med. Kay-C. Rauterberg, Heidelberg; Prof. Dr. med. Hans Jürgen Refior, München; Prof. Dr. med. Heiko Reichel, Ulm; Prof. Dr. med. Achim Reichelt, Leipzig; Prof. Dr. med. Karl Rossak, Karlsruhe; Prof. Dr. med. Steffen Ruchholtz, Marburg: Univ.-Prof. Dr. med. Maximilian Rudert, Würzburg; Prof. Dr. med. Werner Siebert, Kassel; PD Dr. med. Volkmar Stein, Magdeburg; Univ.-Prof. Dr. med. Ulrich Stöckle, Tübingen; Prof. Dr. med. J.-W. Weiss, Göttingen; Prof. Dr. med. Dieter Wessinghage, Thurnau

Verlag / Publisher
Deutscher Ärzteverlag GmbH
Dieselstr. 2, 50859 Köln; Postfach 40 02 65, 50832 Köln
Tel. +49 2234 7011–0, www.aerzteverlag.de

Geschäftsführung / Chief Executive Officer
Jürgen Führer
Leitung Produktbereich / Head of Product Division
Katrin Groos

Produktmanagement / Product Management
Marie-Luise Bertram, Tel. +49 2234 7011-389,
ml.bertram@aerzteverlag.de

Lektorat / Editorial Office
Ute Blechschmidt, Tel. +49 2234 7011-377,
blechschmidt@aerzteverlag.de

Internet
www.online-oup.de

Abonnementservice / Subscription Service
Tel. +49 2234 7011–520, Fax +49 2234 7011-6314,
abo-service@aerzteverlag.de

Erscheinungsweise / Frequency
11-mal jährlich
Bezugspreise (inkl. Inlandsporto und MwSt.):
Jahresabonnement € 120,00
Jahresabonnement für Studenten € 84,00
Einzelheftpreis € 15,00
Auslandsversandkosten (pro Heft) € 2,30
Die Kündigungsfrist beträgt 6 Wochen zum Ende des Kalenderjahres.
Gerichtsstand Köln. Für Mitglieder der Vereinigung Süddeutscher Orthopäden und Unfallchirurgen e.V. ist der Bezug im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Verantwortlich für den Anzeigenteil / Advertising Coordinator
Katja Höcker, Tel. +49 2234 7011-286, hoecker@aerzteverlag.de

Verkaufsleiter Medizin / Head of Sales Medicine
Eric Henquinet, Tel. +49 172 2363754, henquinet@aerzteverlag.de

Sales Management
Petra Schwarz, Tel. +49 2234 7011-262, schwarz@aerzteverlag.de

Verlagsrepräsentantin Industrieanzeigen / Commercial Advertising Representative
Barbara Gosselck, Tel. +49 228 9559522, gosselck@aerzteverlag.de

Herstellung / Production Department
Bernd Schunk, Tel. +49 2234 7011-280, schunk@aerzteverlag.de
Alexander Krauth, Tel. +49 2234 7011-278, krauth@aerzteverlag.de

Layout
Steffen Krämer

Druck / Print
L.N. Schaffrath Druck Medien Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Bankverbindungen / Account
Deutsche Apotheker- und Arztebank, Köln, Kto. 010 1107410
(BLZ 370 606 15), IBAN: DE 2830 0606 0101 0110 7410,
BIC: DAAEDEDD, Postbank Koln 192 50–506 (BLZ 370 100 50),
IBAN: DE 8337 0100 5000 1925 0506, BIC: PBNKDEFF
Zurzeit gilt **Anzeigenpreisliste** Nr. 7, gültig ab 1.1.2018
Auflage lt. IVW 2. Quartal 2018
Druckauflage: 7.000 Ex.
Verbreitete Auflage: 6.631 Ex.
Verkaufte Auflage: 1.911 Ex.
Diese Zeitschrift ist der IVW-Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbetragern e.V. angeschlossen.
Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e.V.
7. Jahrgang
ISSN print 2193–5785
ISSN online 2193–5793

This journal is regularly listed in CCMED/LIVIVO.

Urheber- und Verlagsrecht / Copyright and Right of Publication
Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt und alle Rechte sind vorbehalten. Diese Publikation darf daher außerhalb der Grenzen des Urheberrechts ohne vorherige, ausdrückliche, schriftliche Genehmigung des Verlages weder vervielfältigt noch übersetzt oder transferiert werden, sei es im Ganzen, in Teilen oder irgendeiner anderen Form.
Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen und sonstigen Kennzeichen in dieser Publikation berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese frei benutzt werden dürfen. Zumeist handelt es sich dabei um Marken und sonstige geschützte Kennzeichen, auch wenn sie nicht als solche bezeichnet sind.

Haftungsausschluss / Disclaimer
Die in dieser Publikation dargestellten Inhalte dienen ausschließlich der allgemeinen Information und stellen weder Empfehlungen noch Handlungsanleitungen dar. Sie dürfen daher keinesfalls ungeprüft zur Grundlage eigenständiger Behandlungen oder medizinischer Eingriffe gemacht werden. Der Benutzer ist ausdrücklich aufgefordert, selbst die in dieser Publikation dargestellten Inhalte zu prüfen, um sich in eigener Verantwortung zu versichern, dass diese vollständig sind sowie dem aktuellen Erkenntnisstand entsprechen und im Zweifel einen Spezialisten zu konsultieren.
Verfasser und Verlag übernehmen keinerlei Verantwortung oder Gewährleistung für die Vollständigkeit, Richtigkeit und Aktualität der in dieser Publikation dargestellten Informationen. Haftungsansprüche, die sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der in dieser Publikation dargestellten Inhalte oder Teilen davon verursacht werden, sind ausgeschlossen, sofern kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden von Verfasser und/oder Verlag vorliegt.
© Copyright by Deutscher Ärzteverlag GmbH, Köln

OPERATION KARRIERE | DER KONGRESS

Die Karriere fest im Blick

mit dem Kongress für angehende und junge Ärzte.

Der Berufseinstieg als Arzt ist voller Herausforderungen. Nutzen Sie den Kongress Operation Karriere, um zukünftige Arbeitgeber kennenzulernen und wichtige Kontakte für morgen zu knüpfen. Optimieren Sie Ihre Startchancen: In Vorträgen und Workshops erhalten Sie wertvolle Karrieretipps und aktuelle Infos zu Ihren Perspektiven als Arzt. Starten Sie jetzt Ihre Karriere auf dem Kongress speziell für Medizinstudenten, Absolventen und Assistenzärzte!

Jetzt kostenlos **anmelden** auf
operation-karriere.de

Besuchen Sie uns auch auf Facebook!

Jetzt in Ihrer Nähe:

Frankfurt, 02.02.2019

Campus Westend, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Casinogebäude), Nina-Rubinstein-Weg 1, 60323 Frankfurt

Präsentiert von

Deutsches Ärzteblatt

ÄRZTESTELLEN
DAS STELLENMARKT DES DEUTSCHEN ÄRZTEBLATTES

Mit freundlicher Unterstützung

ASI

BAD

Veranstalter

Deutscher Ärzteverlag