

Zellfreie Biomaterialien: Behandlung von Knorpelschäden an verschiedenen Gelenken

F. Blanke, Stephan Vogt

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Blanke, F., and Stephan Vogt. 2016. "Zellfreie Biomaterialien: Behandlung von Knorpelschäden an verschiedenen Gelenken." *Arthroskopie* 29 (2): 95–100.
<https://doi.org/10.1007/s00142-016-0067-0>.

Nutzungsbedingungen / Terms of use:

licgercopyright

Dieses Dokument wird unter folgenden Bedingungen zur Verfügung gestellt: / This document is made available under these conditions:

Deutsches Urheberrecht

Weitere Informationen finden Sie unter: / For more information see:

<https://www.uni-augsburg.de/de/organisation/bibliothek/publizieren-zitieren-archivieren/publiz/>



Zellfreie Biomaterialien

Behandlung von Knorpelschäden an verschiedenen Gelenken

Chondrale und osteochondrale Läsionen sind stark einschränkende Krankheitsbilder, die bei unzureichender Behandlung zur Entwicklung einer Arthrose führen können [10]. Die regenerative Knorpelchirurgie unter Verwendung von Biomaterialien ist eine sich immer mehr ausbreitende Therapieform [6]. Die Idee hinter der Verwendung von Gerüsten aus verschiedenen Biomaterialien ist die Erzeugung einer dreidimensionalen Struktur aus biologisch verträglichen Materialien, die den komplexen Aufbau des menschlichen Knorpels imitiert und das Einwachsen von humanen Zellen erlaubt [23].

Behandlungsstrategien

Die Tatsache, dass Chondrozyten keine mitotische Aktivität besitzen und Schäden nicht spontan repariert werden können, führte zur Entwicklung verschiedener chirurgischer Behandlungsstrategien. Vorreiter auf diesem Gebiet war die chirurgische Mikrofrakturierung, deren Prinzip recht einfach ist: Durch Eröffnung des subchondralen Knochens können pluripotente Stammzellen in den Knorpeldefekt gelangen und ein Ersatzgewebe bilden. Dieses Gewebe kann den Defekt effektiv füllen, ist jedoch minderwertig im Vergleich zum hyalinen Knorpel und besitzt keine regenerative Komponente [24].

Der erste Versuch einer regenerativen Knorpeltherapie stellt die autologe Knorpelzelltransplantation (ACT) dar. Diese Behandlungsform zeigte zwar gute und lang anhaltende Behandlungsergebnisse, beinhaltete allerdings auf der anderen Seite auch unübersehbare biologische

und chirurgische Limitationen [6, 12]. Aufgrund dessen entstand die Idee, autologe Chondrozyten mit Gerüsten aus Biomaterialien zu kombinieren, sog. Matrizes, woraus sich die matrixgestützte autologe Knorpelzelltransplantation (MACT) entwickelte. Hierbei werden dem Patienten Chondrozyten entnommen und in einem zweiten Schritt auf einem dreidimensionalen Biomaterial kultiviert, mit dem Ziel, die Zelldifferenzierung, Zellverteilung sowie die chirurgische Handhabung zu verbessern [22]. Seitdem sind Biomaterialien aus der chirurgischen Knorpeltherapie nicht mehr wegzudenken.

Biomaterialien

Verschiedene natürliche und synthetische Biomaterialien in unterschiedlichsten physikalischen Zuständen (Gele, Mesh, Fasermaterialien) wurden in den letzten Jahren entwickelt, um den Prozess der Knorpelregeneration zu verbessern [11].

» Poly lactide sind die am häufigsten genutzten synthetischen Matrizes

Poly lactide sind die am häufigsten genutzten synthetischen Matrizes [6]. Eine gewisse Skepsis bezüglich ihrer Abbauprodukte und Wechselwirkungen mit dem nativen Gewebe und den Chondrozyten war anfangs vorhanden, konnte aber durch die Verbesserung der chemischen und physikalischen Eigenschaften zerstreut werden [6]. Natürliche Materialien, wie Kollagen, Hyaluronsäure,

Alginate, Agarose, Fibrin und Chitosan besitzen eine gute Biokompatibilität und können somit zuverlässiger und reproduzierbarer hergestellt werden [5]. Viele Biomaterialien haben die klinische Anwendung erreicht, und Studien mit guten Mittel- und Langzeitergebnissen konnten publiziert werden [7]. Allerdings ist in vielen Fällen ein zweizeitiges Verfahren notwendig. Zudem ist die Verwendung von Biomaterialien oft noch mit technischen Limitationen und zum Teil hohen Kosten verbunden. Daher wird seit längerer Zeit nach neuen Möglichkeiten gesucht, Gelenkknorpel zu regenerieren. Insbesondere 2 Trends sind hier zu verfolgen: Zum einen werden neue bzw. andere Quellen für die Zellgewinnung gesucht, zum anderen rückt die Verwendung von zellfreien Biomaterialien zunehmend in den Fokus.

Zellfreie Biomaterialien

Neben den bekannten Therapieverfahren, die dreidimensionale Matrizes mit Chondrozyten (autolog/allogen) oder pluripotenten Stammzellen koppeln, drängt sich eine neue Therapieform in den Vordergrund, die eine *In-situ-Knorpelregeneration* verspricht. Diese Therapieform nutzt Biomaterialien mit besonderen Eigenschaften, sog. zellfreie Biomaterialien, die die Zelldifferenzierung pluripotenter Stammzellen induzieren und zur Knorpelregeneration nutzen (Abb. 1).

Zellfreie Biomaterialien werden nicht mit Zellen kultiviert und haben somit den Vorteil, in einzeitigen Verfahren angewendet werden zu können. Für isolier-



Abb. 1 Zellfreie Biomaterialien zur Behandlung von chondralen und osteochondralen Defekten

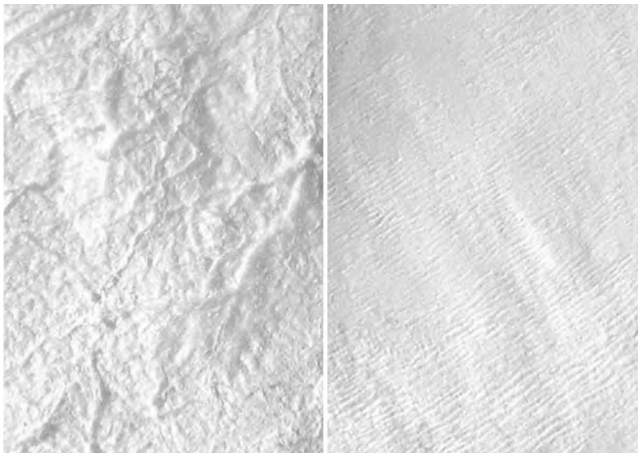


Abb. 2 Kollagen-I/III-Membran (Firma Geistlich, Schweiz) zur Besiedelung mit Zellen im Rahmen der Knorpeltherapie. Die raue Seite links nimmt die Zellen auf und ist zum Knochen gerichtet. Die glatte Seite wird zum Gelenk ausgerichtet. Alternativ wird diese Membran auch zur autologen matrixinduzierten Knochenzelltransplantation eingesetzt (Mikrofrakturierung plus Membran, Orientierung ist identisch). (Mit freundl. Unterstützung der Geistlich Pharma AG)

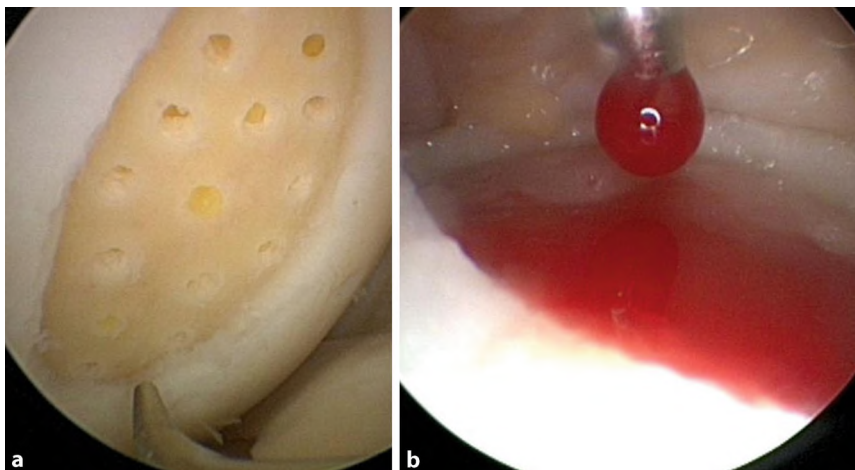


Abb. 3 Minimal-invasive Knorpeldefektfüllung mit BST-Cargel. **a** Mikrofrakturierung, **b** Applikation des Gels

te Knorpelläsionen ist insbesondere die autologe matrixinduzierten Chondrogenese (AMIC) bereits bekannt und in klinischer Anwendung. Diese Technik kombiniert eine Mikrofrakturierung mit der Implantation einer zweischichtigen Kollagen-Typ-I/III-Membran porciner Herkunft (Chondro-Gide, Fa. Geistlich, Wolhusen, Switzerland; **Abb. 2**). Alternativ wird auch eine absorbierbare, fliesartige Membran aus Polyglycoliden genutzt, die mit Hyaluronsäure bearbeitet wurde (Chondrotissue, Bio Tissue AG, Zürich, Switzerland) [6]. In einem einzeitigen Verfahren werden so durch zellfreie Biomaterialien Stammzellen angeregt, Knorpelgewebe zu bilden.

Als weitere zellfreie Materialkomponente ist eine gelförmige Matrix aus Kollagen Typ I verfügbar, welche ebenfalls pluripotente Stammzellen anregt zu migrieren und zu differenzieren (CaReS-1S, Arthro Kinetics AG, Krems/Donau, Austria). Sie wird aus Rattenschwänzen gewonnen und kann bedingt durch ihre physikalischen Eigenschaften minimal-invasiv in den bestehenden Knorpeldefekt eingebracht werden [4].

In ähnlicher Weise kann das Produkt BST-Cargel (Fa. Piramal, Laval, Quebec, Canada) verwendet werden. Es ist ein neuartiges, flüssiges Biomaterial auf Chitosan-Basis, das mit einem Puffer vermischt und anschließend in eine débridierte Knochenläsion, die mit einer Knochenmarkstimulation chirurgisch präpariert wurde, implantiert wird. Es wirkt dabei als Gerüst für die physische Stabilisierung des Blutgerinnsels in der Knorpelläsion und kann ebenfalls minimal-invasiv in einem einzeitigen Verfahren angewendet werden (**Abb. 3**; [21]).

Für osteochondrale Läsionen (OCL) sind ebenfalls mehrere zellfreie Biomaterialien entwickelt worden. Die Behandlung dieser Entität gestaltet sich besonders schwierig, da 2 Gewebeformen ersetzt werden müssen. Derzeit sind nur 2 Matrices für die Behandlung von osteochondralen Defekten kommerziell in der klinischen Anwendung [6]. Die eine ist ein zweischichtiges, poröses Biopolymer aus Polylactid-co-Glycoliden (PLGA) und Kalziumsulfat (TruFit; Smith&Nephew, Andover, MA). Die andere ein dreischichtiges dreidi-

mensionales Biogerüst, das versucht, die gesamte osteochondrale Anatomie nachzuahmen (MaioRegen, Fin-Ceramica, Faenza SpA, Faenza, Italy;  **Abb. 4**). Die oberflächliche, kartilaginäre Schicht besteht aus Kollagen Typ I und hat eine weiche Oberfläche, die mittlere Schicht setzt sich aus Kollagen Typ I (60 %) und Hydroxyapatit (40 %) zusammen. Die tiefe Schicht besteht ebenfalls aus diesen Komponenten, nur in anderer Zusammensetzung (30 % Kollagen Typ I, 70 % Hydroxyapatit). Beide Biomaterialien versprechen eine einzeitige Knorpel-Knochen-Regeneration *in situ* durch induzierte Stammzellakquisition.

Klinische Ergebnisse

Aufgrund der Aktualität und innovativen Komponente aller oben beschriebenen Biomaterialien basieren die derzeitigen Ergebnisse zunächst auf Fallserien mit kurzem oder mittellangem Follow-up [6, 12]. Für die Geistlich-Membran, als vornehmlich genutztes Biomaterial für das AMIC-Verfahren, ist die derzeitige Studienlage quantitativ befriedigend [3, 9, 14, 15, 18]. Gille et al. und Schiavone Panni et al. berichteten in Fallserien mit 27 bzw. 17 Patienten und Knorpelschäden am Kniegelenk mit durchschnittlicher Größe von 4,2–4,6 cm² über 87 % bzw. 76 % sehr zufriedene Patienten nach 3 Jahren [9, 18]. Weiterhin wird in anderen Arbeiten bei Knorpelschäden am Kniegelenk mit einer Defektgröße von 2–4,4 cm² eine Verbesserung aller klinischen Scores nach 2 Jahren angegeben mit guter Defektfüllung in der MRT-Bildgebung [3, 15]. Zwei Studien konstatierten jedoch gegensätzlich dazu eine inkomplette Defektfüllung im MRT bei fast allen Patienten mit annähernd gleicher Größe der Knorpeldefekte und gleicher Defektlokalisation (Kniegelenk; [14]). Zur Verwendung der synthetischen Alternative (Chondrotissue, Bio Tissue AG, Zürich, Switzerland) existiert nur ein Fallbericht, der über einen kompletten klinischen Beschwerderückgang berichtet mit guter MR-tomographischer Defektfüllung bei bestandener Knorpeldefektgröße von 6 cm² an der medialen Femurkondyle [16]. Für die Verwendung von Typ-I-Kollagengel existieren 2-Jah-

F. Blanke · S. Vogt

Zellfreie Biomaterialien. Behandlung von Knorpelschäden an verschiedenen Gelenken

Zusammenfassung

Einleitung. Regenerative, matrixgestützte Behandlungskonzepte stellen vielversprechende Therapieoptionen bei bestehenden chondralen und osteochondralen Läsionen (OCL) dar. In-vitro-Studien sowie präklinische und klinische Studien wachsen jährlich und zeigen das große Interesse auf diesem Gebiet. **Methoden.** Es werden zunehmend einzeitige Therapiestrategien entwickelt, wobei insbesondere zellfreie Biomaterialien die Möglichkeit beinhalten, Indikationen zu erweitern, die chirurgischen Eingriffe zu vereinfachen und Kosten zu sparen. **Schlussfolgerung.** Unterschiedliche Biomaterialien finden bereits klinische Anwendung

mit zum Teil kurz- und mittelfristigen Ergebnissen. Hochklassige Studien fehlen allerdings bisher in der Literatur. Systematische Langzeitstudien und randomisierte Studien sind jedoch notwendig, um das Potenzial dieser Behandlungsstrategien zu evaluieren und sie mit traditionellen Therapiealternativen suffizient vergleichen zu können.

Schlüsselwörter

Chondrale Läsionen · Osteochondrale Läsionen · Matrix · Operative Knorpeltherapie · Zellfreie Biomaterialien

Cell-free biomaterials. Treatment of cartilage defects in various joints

Abstract

Introduction. Regenerative scaffold-based procedures are emerging as a potential therapeutic option for the treatment of chondral and osteochondral lesions. In vitro studies, preclinical studies and clinical applications are of great interest with an increasing number of publications every year. **Methods.** One-step strategies with cell-free scaffolds have recently been developed to broaden the indications, simplify the procedure and further reduce costs. **Results and conclusion.** Clinical application has been reported for different types of

scaffold at short and medium-term follow-up but well-designed studies are lacking. Systematic long-term evaluation of these techniques and randomized controlled studies are necessary to confirm the potential of this tissue engineering approach, especially compared with the available traditional forms of treatment.

Keywords

Chondral lesions · Osteochondral lesions · Scaffold · Surgical treatment · Cell-free biomaterials

res-Ergebnisse an 28 Patienten (CaReS-1S, Arthro Kinetics AG, Krems/Donau, Austria; [17]). Knorpeldefekte mit einer durchschnittlichen Größe 3,71 cm² wurden behandelt. Nach 2 Jahren berichteten die Autoren über eine signifikante Verbesserung des IKDC- und Tegner-Scores bei allen Patienten sowie eine komplette Defektfüllung im MRT bei 24 Patienten. Noch beeindruckender sind die Ergebnisse von BST-Cargel nach klinischer Anwendung. In einer kontrollierten, randomisierten Studie an 78 Patienten mit fokalen Knorpelläsionen an der Femurkondyle, die entweder durch Mikrofrakturierung allein oder Mikrofrakturierung

mit BST-Cargel behandelt wurden, zeigte sich nach 12 Monaten eine bessere Defektfüllung und Defektgewebequalität bei den Patienten nach Mikrofrakturierung und BST-Cargel-Anwendung ( **Abb. 5**; [20]). Die Defekte zeigten eine durchschnittliche Größe von 2,08 bzw. 2,41 cm². Diese Ergebnisse konnten kürzlich auch im 5-Jahres-Follow-up bestätigt werden. Das klinische Outcome zeigte sich in beiden Gruppen hingegen zwar verbessert, allerdings ohne Unterschiede zwischen den beiden Gruppen [19].

Bei der Verwendung der Implantate MaioRegen (Fin-Ceramica Faenza SpA, Faenza, Italy) und TruFit

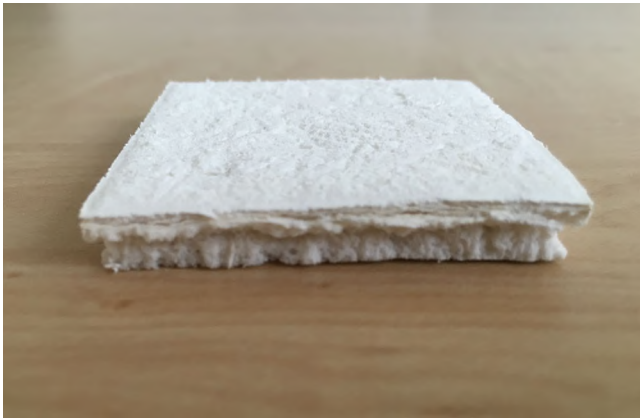


Abb. 4 ◀ MaioRegen-Implantat (MaioRegen, Fin-Ceramica, Faenza SpA, Faenza, Italy) mit dreischichtigem Aufbau zur Behandlung von osteochondralen Defekten



Abb. 5a,b ▲ MRT prä- und postoperativ nach BST-Cargel-Anwendung. (Mit freundl. Genehmigung von PD Dr. M. Steinwachs). **a** Transmuraler Knorpeldefekt am medialen Femurkondylus, **b** suffiziente Defektfüllung am medialen Femurkondylus nach BST-Cargel-Anwendung

(Smith&Nephew, Andover, MA) für OCL ist die Datenlage durchwachsen. Nach Implantation des MaioRegen-Implantats berichten 2 große Fallserien mit 38 bzw. 79 Patienten, gesicherter OCL am Kniegelenk und durchschnittlicher Defektgröße von 3,7 bzw. 3,2 cm² über signifikante Verbesserungen in klinischen Scores nach 2 Jahren und einer ebenso signifikanten Verbesserung im MOCART-Score (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue Score; [13, 25]). Abnormale MRT-Befunde korrelierten zudem nicht mit den klinischen Ergebnissen.

Eine andere, aktuelle Studie berichtete hingegen von schlechteren Ergebnissen 1 bis 3 Jahre nach MaioRegen-Implantation und ähnlicher Defektgröße [1]. Es zeigte sich zwar eine signifikante Verbesserung der klinischen Scores, jedoch nur eine inkomplette Einheilung im MRT ohne Verbesserung des MOCART-Scores. Die Studie umfasste jedoch nur 10 Pa-

tienten mit Läsionen an verschiedenen Gelenken (Knie: $n = 6$; OSG: $n = 4$).

Ähnlich unterschiedliche Ergebnisse zeigen sich in der Literatur nach TruFit-Implantation. Eine Studie an 30 Patienten mit großen OCL am Kniegelenk berichtete über signifikante Verbesserungen in klinischen Scores nach 4 Jahren und zumindest partieller Integration des Implantats im MRT [2]. Demgegenüber stehen Studien, die von schlechter knöcherner Integration des Implantats bei OCL am Kniegelenk sowie von klinischer Befundverschlechterung nach initialer Beschwerdebesserung berichten [8, 26]. Auch über Revisionseingriffe wurde in diesen Studien berichtet, die jeweils eine insuffiziente Einheilung des Implantats in den Knochen zeigten [26].

Diskussion

Zellfreie Biomaterialien stellen eine interessante und innovative Erweiterung in der chirurgischen Knorpeltherapie

dar. Durch sie wird die Möglichkeit befördert, suffiziente einzeitige Behandlungsstrategien zu entwickeln und zu etablieren. Derzeit existieren unterschiedliche Biomaterialien für chondrale und osteochondrale Läsionen, die z. T. seit längerer Zeit im klinischen Alltag Anwendung finden. Hochklassige Studien zur Behandlungsqualität existieren zurzeit jedoch nicht. Zudem zeigen die derzeitigen Studien teilweise unterschiedliche Ergebnisse, was eine breite klinische Anwendung nicht rechtfertigt. Darüber hinaus ist die Untersuchung dieser Verfahren an unterschiedlichen Gelenken noch längst nicht erfolgt, so dass eine spezifische Anwendungsempfehlung für diese Biomaterialien derzeit noch nicht möglich ist.

Fazit für die Praxis

- Biomaterialien sind etablierte Bestandteile der Knorpeltherapie und haben das Behandlungsspektrum erweitert.
- Sie bieten die Möglichkeit, Knorpelgewebe effektiver zu regenerieren und langfristig bessere Behandlungsergebnisse zu erzielen,
- Zellfreie Biomaterialien sind Matrixgerüste, die ein einzeitiges Verfahren ermöglichen und die chirurgische Knorpeltherapie vereinfachen können.
- Derzeit gibt es noch keine Evidenz, dass eine Behandlung mit diesen Biomaterialien traditionellen Therapiealternativen überlegen ist.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. S. Vogt

Klinik für Sportorthopädie und arthroskopische Chirurgie Augsburg
Hessingstraße 17, 86199 Augsburg,
Deutschland
stephan.vogt@hessing-stiftung.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Blanke und S. Vogt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Christensen BB, Foldager CB, Jensen J, Jensen NC, Lind M (2015) Poor osteochondral repair by a biomimetic collagen scaffold: 1- to 3-year clinical and radiological follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. doi:10.1007/s00167-015-3538-3
- Dell'Osso G, Bottai V, Bugelli G, Manisco T, Cazzella N, Celli F et al (2015) The biphasic bioresorbable scaffold (Trufit) in the osteochondral knee lesions: long-term clinical and MRI assessment in 30 patients. *Musculoskelet Surg*. doi:10.1007/s12306-015-0383-y
- Dhollander AA, De Neve F, Almqvist KF, Verdonk R, Lambrecht S, Elewaut D et al (2011) Autologous matrix-induced chondrogenesis combined with platelet-rich plasma gel: technical description and a five pilot patients report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 19(4):536–542
- Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S, Stein T, Getgood A, Rominger MB et al (2012) Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(10):1915–1922
- Filardo G, Kon E, Di Martino A, Iacono F, Marcacci M (2011) Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation: a prospective 7-year follow-up study. *Am J Sports Med* 39(10):2153–2160
- Filardo G, Kon E, Roffi A, Di Martino A, Marcacci M (2013) Scaffold-based repair for cartilage healing: a systematic review and technical note. *Arthroscopy* 29(1):174–186
- Filardo G, Kon E, Berruto M, Di Martino A, Patella S, Marcheggiani Muccioli GM et al (2012) Arthroscopic second generation autologous chondrocytes implantation associated with bone grafting for the treatment of knee osteochondritis dissecans: Results at 6 years. *Knee* 19(5):658–663
- Gelber PE, Batista J, Millan-Billi A, Patthauer L, Vera S, Gomez-Masdeu M et al (2014) Magnetic resonance evaluation of TruFit(R) plugs for the treatment of osteochondral lesions of the knee shows the poor characteristics of the repair tissue. *Knee* 21(4):827–832
- Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P (2010) Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18(11):1456–1464
- Heijink A, Gomoll AH, Madry H, Drobnic M, Filardo G, Espregueira-Mendes J et al (2012) Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(3):423–435
- Kon E, Filardo G, Di Matteo B, Perdisa F, Marcacci M (2013) Matrix assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage treatment: A systematic review. *Bone Joint Res* 2(2):18–25
- Kon E, Roffi A, Filardo G, Tesei G, Marcacci M (2015) Scaffold-based cartilage treatments: with or without cells? A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Arthroscopy* 31(4):767–775
- Kon E, Filardo G, Perdisa F, Di Martino A, Busacca M, Balboni F et al (2014) A one-step treatment for chondral and osteochondral knee defects: clinical results of a biomimetic scaffold implantation at 2 years of follow-up. *J Mater Sci Mater Med* 25(10):2437–2444
- Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M (2012) Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(10):2109–2115
- Pascarella A, Ciatti R, Pascarella F, Latte C, Di Salvatore MG, Liguori L et al (2010) Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 18(4):509–513
- Patrascu JM, Freymann U, Kaps C, Poenaru DV (2010) Repair of a post-traumatic cartilage defect with a cell-free polymer-based cartilage implant: a follow-up at two years by MRI and histological review. *J Bone Joint Surg Br* 92(8):1160–1163
- Roessler PP, Pfister B, Gesslein M, Figiel J, Heyse TJ, Colcuc C et al (2015) 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* 39(12):2473–2479
- Schiavone Panni A, Cerciello S, Vasso M (2011) The management of knee cartilage defects with modified amic technique: preliminary results. *Int J Immunopathol Pharmacol* 24(1 Suppl 2):149–152
- Shive MS, Stanish WD, McCormack R, Forriol F, Mohtadi N, Pelet S et al (2015) BST-CarGel(R) treatment maintains cartilage repair superiority over microfracture at 5 years in a multicenter randomized controlled trial. *Cartilage* 6(2):62–72
- Stanish WD, McCormack R, Forriol F, Mohtadi N, Pelet S, Desnoyers J et al (2013) Novel scaffold-based BST-CarGel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am* 95(18):1640–1650
- Steinwachs MR, Waibl B, Mumme M (2014) Arthroscopic treatment of cartilage lesions with microfracture and BST-CarGel. *Arthrosc Tech* 3(3):e399–e402
- Stoddart MJ, Grad S, Eglin D, Alini M (2009) Cells and biomaterials in cartilage tissue engineering. *Regen Med* 4(1):81–98
- Vannini F, Filardo G, Kon E, Roffi A, Marcacci M, Giannini S (2013) Scaffolds for cartilage repair of the ankle joint: The impact on surgical practice. *Foot Ankle Surg* 19(1):2–8
- Vasiliadis HS, Danielson B, Ljungberg M, McKeon B, Lindahl A, Peterson L (2010) Autologous chondrocyte implantation in cartilage lesions of the knee: long-term evaluation with magnetic resonance imaging and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging technique. *Am J Sports Med* 38(5):943–949
- Verdonk P, Dhollander A, Almqvist KF, Verdonk R, Victor J (2015) Treatment of osteochondral lesions in the knee using a cell-free scaffold. *Bone Joint J* 97-B(3):318–323
- Verhaegen J, Clockaerts S, Van Osch GJ, Somville J, Verdonk P, Mertens P (2015) TruFit plug for repair of osteochondral defects – where is the evidence? systematic review of literature. *Cartilage* 6(1):12–19