

Stellenwert der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose

Matthias J. Feucht, Kaywan Izadpanah, Stephan Vogt, Julian Mehl

Angaben zur Veröffentlichung / Publication details:

Feucht, Matthias J., Kaywan Izadpanah, Stephan Vogt, and Julian Mehl. 2021. "Stellenwert der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose." *rheuma plus* 20 (6): 272-80. <https://doi.org/10.1007/s12688-021-00468-1>.

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/>



Matthias J. Feucht^{1,2} · Kaywan Izadpanah² · Stephan Vogt^{3,4} · Julian Mehl⁴

¹ Orthopädische Klinik Paulinenhilfe, Diakonie-Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland

² Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

³ Sportorthopädie & Arthroskopische Chirurgie, Hessing Kliniken, Augsburg, Deutschland

⁴ Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland

Stellenwert der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose

Etablierte Verfahren zur chirurgischen Knorpeltherapie wurden primär für traumatische, fokale Knorpelschäden entwickelt. In der klinischen Praxis sind degenerative Knorpelschäden allerdings häufiger. In diesem Stadium der Früharthrose, wenn klassische radiologische Arthrosezeichen noch fehlen, kann sich die gestörte Gelenkhomeostase negativ auf regenerative Knorpeltherapieverfahren auswirken. In diesem Übersichtsartikel sollen die Chancen und Grenzen der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose näher betrachtet werden.

Einleitung

Die derzeit im klinischen Alltag etablierte Operationsverfahren zur reparativen oder regenerativen Knorpeltherapie, wie z. B. die Mikrofrakturierung oder die autologe Chondrozytentransplantation (ACT), wurden primär zur Behandlung eines fokalen Knorpelschadens in einem darüber hinaus gänzlich intakten Kniegelenk entwickelt [39]. Allerdings ist der „ideale Patient“ in der klinischen Praxis selten und degenerative Knorpelschäden sind häufiger als isolierte, traumatische Läsionen [14]. So zeigte eine epidemiologische Auswertung des KnorpelRegisters der Deutschen Gesellschaft für Orthopä-

die und Unfallchirurgie (DGOU), dass 60 % der chirurgisch behandelten Knorpelschäden degenerativer Natur waren [41]. Bei Patienten mit degenerativen Knorpelschäden muss prinzipiell davon ausgegangen werden, dass degenerative Prozesse bereits auch andere Strukturen des Gelenks befallen haben und daher bereits eine sogenannte Früharthrose vorliegt. Arthrotische Veränderungen bringen sowohl charakteristische biomechanische als auch biochemische Probleme mit sich, welche sich potenziell negativ auf die Heilungschancen sämtlicher chirurgischer Knorpeltherapieverfahren auswirken können [4, 31]. Während bei der fortgeschrittenen Arthrose knorpelchirurgische Eingriffe als kontraindiziert gelten, werden diese Verfahren zunehmend auch bei Patienten mit Früharthrose eingesetzt [4, 8, 12, 18]. Ziel dieser Verfahren ist es, durch die Füllung des Knorpeldefektes mit einem Reparaturs- oder Regenerationsgewebe eine Beschwerdelinderung zu erzielen, aber auch das Fortschreiten der Gelenkdegeneration zumindest zu verlangsamen [12]. Im Rahmen dieses Übersichtsartikels sollen die Chancen und Grenzen der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose näher betrachtet werden.

Etablierte Techniken der chirurgischen Knorpeltherapie

Aus Gründen der Praxisrelevanz wird im Rahmen dieses Artikels nur auf die im deutschsprachigen Raum klinisch

etablierten Techniken der chirurgischen Knorpeltherapie eingegangen. Experimentelle Therapieansätze, wie z. B. stammzellbasierte Therapieverfahren, werden nicht detailliert besprochen, wengleich diese Verfahren in Zukunft sicherlich eine bedeutendere Rolle spielen können [4].

Knochenmarkstimulation

Unter dem Begriff der Knochenmarkstimulation werden operative Techniken zusammengefasst, bei welchen der subchondrale Knochen im Bereich des Knorpeldefektes eröffnet wird, damit von dort pluripotente Progenitorzellen austreten und den Defekt mit einem Re-

Abkürzungen

ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
BLOKS	Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score
DGOU	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
HTO	Hohe tibiale Umstellungsosteotomie
ICRS	International Cartilage Repair Society
KOOS	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score
MACT	Matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation
WORMS	Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score

Erstpublikation in *Orthopäde* 50, 356–365 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00132-021-04099-4>

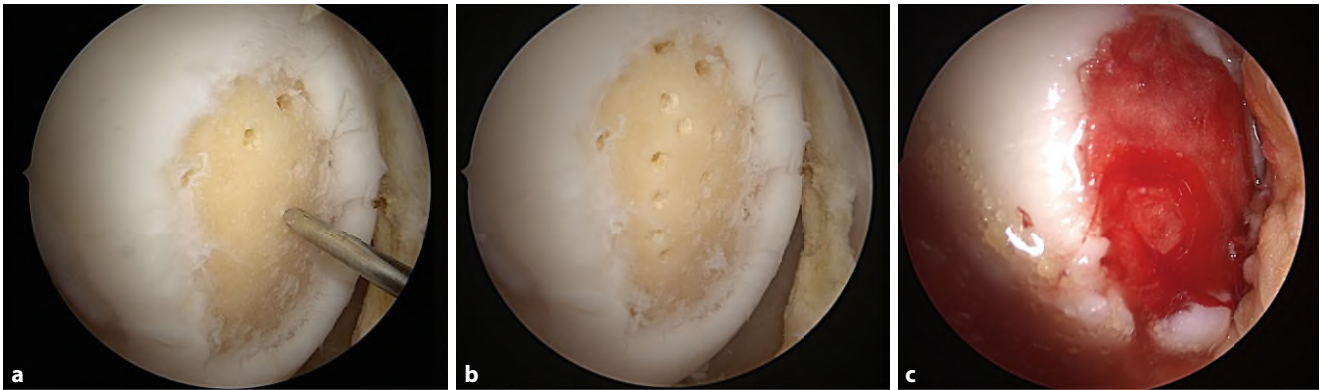


Abb. 1 ▲ Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation bei 46-jähriger Patientin mit grenzwertig großem Knorpelschaden (knapp 3 cm²) und geringem sportlichem Anspruch. Nach Debridement des Defektes erfolgen die Mikrobohrungen mittels 1-mm-K-Draht (a, b). Anschließend wird die Spülflüssigkeit abgelassen und eine Hyaluronsäurematrix in den Defekt eingebracht (c). (HYALOFAST®, Plasmaconcept GmbH, Zug, Schweiz)

generatgewebe auffüllen [53]. Steadman et al. [54] beschrieben 1997 erstmals die Technik der Mikrofrakturierung, welche bis heute weit verbreitet bei der Therapie lokaler Knorpelschäden ist. Nach sorgsamem Debridement des Knorpelschadens inklusive der kalzifizierten Schicht, werden spitz zulaufende Ahlen verwendet, um den subchondralen Knochen an mehreren Stellen mit 2–4 mm tiefen Löchern zu perforieren. In den letzten Jahren sind wieder vermehrt wissenschaftliche Arbeiten publiziert worden, welche im Gegensatz zum „Aufbrechen“ mittels Ahlen die Eröffnung des Knochens mittels dünner (≤ 1 mm) und tiefer Bohrungen präferieren. Tierstudien haben bei diesem Vorgehen eine geringere Zerstörung des subchondralen Knochens sowie eine verbesserte Qualität des Knorpelregenerats gezeigt [10, 11, 13, 23]. Die Vorteile der Knochenmarkstimulation liegen vor allem in der einfachen und kostengünstigen Technik. Jedoch scheint das vorwiegend aus Faserknorpel bestehende Regeneratgewebe dem eher hyalinartigen Regenerat nach ACT histologisch und biomechanisch unterlegen [52]. Zudem zeigten Studien, dass die Schädigung der subchondralen Knochenlamelle, insbesondere nach der klassischen Mikrofrakturierung, mit dem Risiko für eine vermehrte Sklerosierung bis hin zur Ausbildung von intraläsionalen Osteophyten einhergeht [36]. Klinisch zeigen knochenmarkstimulierende Techniken insgesamt gute und zufriedenstellende Ergebnisse im

kurz- bis mittelfristigen Verlauf bei kleinen Knorpelschäden, weshalb die Indikation dieser Techniken vor allem bei Defekten $\leq 2,5$ cm² gesehen wird [39, 45].

Matrixaugmentierte Knochenmarkstimulation

Eine bedeutende Weiterentwicklung erfuhr das Prinzip der Knochenmarkstimulation mit dem Einsatz von resorbierbaren Matrices um den aus dem Knochenmark austretenden Blutklot im Defektbett zu stabilisieren [6]. Verschiedene Biomaterialien von verschiedenen Anbietern stehen mittlerweile zur Verfügung [40]. Diese basieren zumeist auf Kollagenstrukturen oder Hyaluronsäure und sind, je nach Produkt, selbstadhärent oder müssen mittels Fibrinkleber bzw. Nähten fixiert werden. Präklinische Daten, basierend auf histologischen Untersuchungen im Tiermodell, zeigten durchweg einen Vorteil der Matrixaugmentation im Vergleich zur reinen Mikrofrakturierung [49]. Hinsichtlich der klinischen Evidenzlage ist eine abschließende Beurteilung vor allem im direkten Vergleich mit der reinen Knochenmarkstimulation noch nicht möglich [40]. Anhand der aktuellen Studienlage wird von Seiten der Arbeitsgemeinschaft für Geweberegeneration der DGOU die Indikation zur matrixaugmentierten Knochenmarkstimulation im Grenzbereich zwischen ACT und reiner Knochenmarkstimulation gesehen (▣ Abb. 1; [40]).

Autologe Chondrozytentransplantation

Seit der Erstbeschreibung der ACT durch Brittberg et al. [9] im Jahr 1994 hat sich die Technik ständig weiterentwickelt, wobei das Grundprinzip weiterhin dasselbe ist. Im Rahmen einer ersten Operation werden Stanzchen von gesundem Gelenkknorpel entnommen. Hieraus werden im Labor die Chondrozyten isoliert und proliferiert, bevor sie in einer zweiten Operation in den Defekt implantiert werden. Während in der ersten Generation der ACT ein Periostlappen präpariert und in den Defekt eingenäht werden musste, um hierunter die Chondrozyten zu implantieren, wird heutzutage in der Regel eine matrixgestützte ACT (MACT) durchgeführt. Das bedeutet, dass die angezüchteten Zellen bereits eingenistet in einer soliden oder gelartigen Matrix vom Labor geliefert werden, und diese Matrix dann in den Defekt eingenäht oder injiziert wird. Die Wirksamkeit der ACT ließ sich bereits durch mehrere qualitativ hochwertige Studien belegen. Mehrere Level-1-Studien haben eine Überlegenheit gegenüber der Knochenmarkstimulation nachweisen können, wobei diese vor allem bei größeren Defekten und im mittel- bis langfristigen Follow-Up evident war [56]. Als nachteilig muss man der ACT jedoch das zweizeitige Vorgehen und die relativ hohen Kosten zuschreiben. Empfohlen wird die ACT vor allem ab einer Defektgröße von 2,5–3 cm², wobei sich die Grenze bei jungen und

sportlich aktiven Patienten in Richtung kleinerer Defekte verschiebt [39].

Osteochondrale Transplantation

Die osteochondrale Transplantation ist weiterhin das einzig etablierte Verfahren zur operativen Knorpeltherapie, das es ermöglicht, den Defekt mit hyalinem Knorpel zu bedecken. Das Prinzip besteht darin, dass intakte Knochen-Knorpel-Zylinder „press-fit“ in den zuvor passgenau ausgestanzten (Knochen-)Knorpel-Defekt eingesetzt werden [19]. Während in anderen Ländern, wie den USA, die Verwendung von allogenen osteochondralen Transplantaten weit verbreitet ist, werden in Deutschland aufgrund regulatorischer Beschränkungen in der Regel autologe Zylinder verwendet. Als Entnahmestellen haben sich hierfür vor allem die ganz laterale oder ganz mediale Trochlea sowie die dorsalen Femurkondylen bewährt. Je nach Größe und Morphologie des Defekts werden in der Regel 1–2 Zylinder mit einem Durchmesser von 6–12 mm verwendet. Prinzipiell können aber auch mehrere Zylinder verwendet werden (Mosaikplastik), wobei hier eine schlechtere „press-fit“ Stabilität und eine größere Entnahmemorbidity bedacht werden müssen. Aktuell wird die autologe osteochondrale Transplantation vor allem bei kleinen Knorpeldefekten mit zusätzlichen subchondralen Knochendefekten empfohlen [39]. Bei größeren osteochondralen Schäden hat die Mosaikplastik in den letzten Jahren nicht zuletzt aufgrund guter klinischer Ergebnisse nach ACT mit zusätzlicher Spongiosaplastik („Sandwich-ACT“) an Stellenwert verloren [35].

Probleme der chirurgischen Knorpeltherapie bei Arthrose

Die im Rahmen von qualitativ hochwertigen Studien erhobenen Ergebnisse von knorpelregenerativen Eingriffen können grundsätzlich nicht 1:1 auf Patienten mit Früharthrose übertragen werden, da arthrotische Veränderungen in der Regel ein Ausschlusskriterium für diese Studien darstellen [14]. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass es im Rahmen

M. J. Feucht · K. Izadpanah · S. Vogt · J. Mehl

Stellenwert der chirurgischen Knorpeltherapie bei Früharthrose

Zusammenfassung

Hintergrund. Im klinischen Alltag angewandte chirurgische Knorpeltherapieverfahren sind für fokale Knorpelschäden etabliert, allerdings sind in der Versorgungsrealität degenerative Knorpelschäden mit Affektion weiterer Knieinnenstrukturen wesentlich häufiger. Dieses Stadium, in welchem klassische radiologische Arthrosezeichen fehlen, wird als Früharthrose bezeichnet und ist gekennzeichnet durch eine gestörte Gelenkhomeostase mit biomechanischen und biochemischen Veränderungen, welche sich negativ auf regenerative Knorpeltherapieverfahren auswirken können. **Indikation.** Die Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie besteht bei der symptomatischen fokalen Früharthrose, welche nach Madry et al. definiert ist als Knorpeldegeneration ICRS (International Cartilage Repair Society)-Grad I oder II welche um einen fokalen Knorpelschaden ICRS-Grad III oder IV lokalisiert ist. Bei fortgeschrittener Arthrose mit deutlicher

Gelenkspaltverschmälerung sind sämtliche chirurgischen Knorpeltherapieverfahren im Allgemeinen nur in Ausnahmefällen indiziert. **Therapie.** Das am besten untersuchte Verfahren bei der Früharthrose ist die autologe Chondrozytentransplantation, welche in Fallserien akzeptable Ergebnisse erzielte, allerdings muss mit höheren Versagensraten als bei fokalen, traumatischen Knorpelschäden gerechnet werden. Der Nutzen von knochenmarkstimulierenden Techniken scheint bei der Früharthrose limitiert zu sein und sollte lediglich bei kleinem Schaden < 2 cm² sowie sehr gering ausgeprägter umgebender Knorpeldegeneration erfolgen. Einen sehr hohen Stellenwert nehmen Begleiteingriffe – insbesondere Umstellungsosteotomien – ein.

Schlüsselwörter

Knochenmark · Chondrozyten · Knie · Mikrofrakturierung · Osteotomie

Cartilage Repair Procedures for Early Osteoarthritis

Abstract

Background. Commonly used cartilage repair procedures have been established for focal cartilage lesions; however, degenerative lesions with accompanying changes of other intraarticular structures are much more common in clinical practice. This stage, in which classic radiological signs of osteoarthritis are absent, is called early osteoarthritis and is characterized by impaired joint homeostasis with biomechanical and biochemical changes that can have a negative effect on regenerative cartilage therapy procedures. **Indication.** Cartilage repair procedures are indicated for symptomatic focal early osteoarthritis, defined as cartilage degeneration ICRS grades I or II around a focal cartilage defect ICRS grades III or IV. In more advanced osteoarthritis with significant narrowing of

the joint space, cartilage repair procedures are generally contraindicated.

Therapy. The most studied cartilage repair procedure for early osteoarthritis is autologous chondrocyte implantation, which has shown acceptable results in case series, although higher failure rates are to be expected compared to focal, traumatic cartilage lesions. The use of bone marrow-stimulating techniques seems to be limited in early osteoarthritis and should only be used in cases of lesion < 2 cm² and very little surrounding cartilage degeneration. Concomitant surgical procedures, especially unloading osteotomies, are very important.

Keywords

Bone marrow · Chondrocytes · Knee · Microfracture · Osteotomy

der Arthroseentstehung zur Störung der Gelenkhomeostase mit charakteristischen biomechanischen und biochemischen Veränderungen kommt, welche das Potenzial sämtlicher Knorpeltherapien negativ beeinflussen können [4, 31]. Um die Probleme von chirurgischen

Knorpeltherapieverfahren bei arthrotischen Gelenkveränderungen verstehen zu können, ist es wichtig, die Arthrose als Erkrankung des gesamten Gelenks zu verstehen. Neben der Degeneration des Gelenkknorpels kommt es auch zu charakteristischen Veränderungen des

subchondralen Knochens, des Knochenmarks, der Menisken, der Sehnen und Bänder und der Synovialmembran sowie Synovialflüssigkeit [31]. Es kommt zur Ausbildung eines proinflammatorischen und katabolen Gelenkmilieus mit vermehrter Produktion u. a. von Interleukin 1b, Tumornekrosefaktor alpha und Matrix-Metalloproteinasen. Diese Zytokine und Mediatoren führen dann letztlich zu einer zunehmenden Knorpeldegeneration. Unter Laborbedingungen und im Tierversuch konnte entsprechend auch für knorpelregenerative Maßnahmen wie die ACT ein negativer Effekt dieser Faktoren auf die Ausreifung des Gewebes nachgewiesen werden [32, 47, 51]. Ein weiteres Problem ist, dass die für knorpelregenerative Eingriffe wichtige intakte Knorpelschulter meist nicht mehr gänzlich vorhanden ist, sondern der umliegende Knorpel ebenfalls erweicht oder aufgetrieben ist. Hierdurch erfährt das unreife und vulnerable Gewebe erhöhten mechanischen Stress [33] und lässt sich aus operationstechnischer Sicht häufig nicht zufriedenstellend verankern. Weitere biomechanische Probleme ergeben sich durch eine erhöhte Steifigkeit der subchondralen Lamelle und den Funktionsverlust der Menisken. Des Weiteren könnte das höhere Alter bei Patienten mit degenerativen Knorpelschäden sich negativ auf das Regenerationspotenzial auswirken. So konnte gezeigt werden, dass aus dem Knochenmark gewonnene mesenchymale Zellen und auch Chondrozyten von Patienten höheren Alters eine geringere regenerative Potenz aufwiesen [37, 55]. Als weiterer wichtiger Aspekt ist noch zu erwähnen, dass eine Früharthrose insbesondere bei Patienten jüngeren Alters meist eine sekundäre Arthrose darstellt, welche sich auf dem Boden einer Instabilität, einer Achsfehlstellung oder eines Meniskusverlusts entwickelt hat [4]. Werden diese Faktoren nicht in den Behandlungsplan mit einbezogen muss mittel- oder langfristig mit einem Versagen der Knorpeltherapie gerechnet werden [26].

Definition und Klassifikation der Früharthrose

Als Früharthrose wird im Allgemeinen die Phase des degenerativen Prozesses definiert, in welcher die klassischen klinischen und radiologischen Merkmale einer manifesten Arthrose noch nicht vorhanden sind [29, 30]. Es wird davon ausgegangen, dass es in dieser Phase zu einem Verlust der Gelenkhomeostase kommt, mit biomechanischen und biochemischen Veränderungen, welche dann über die Zeit zur Ausbildung einer manifesten Arthrose führen [31]. Der Früharthrose wird noch ein gewisses Regenerationspotenzial zugeschrieben, welches bei der manifesten Arthrose nicht mehr besteht [3]. Problematisch ist allerdings die korrekte Diagnose der Früharthrose, da klinische Symptome nur sporadisch und unspezifisch ausgeprägt sein können und klassische radiologische Arthrosezeichen, wie die Gelenkspaltverschmälerung und Osteophyten, noch nicht vorhanden sind. Eine MRT-Untersuchung und ggf. Arthroskopie ist daher notwendig, um charakteristische Veränderungen von Knorpel, subchondralem Knochen und Menisken zu detektieren [29].

Um das Krankheitsbild der Früharthrose besser und v. a. einheitlich definieren zu können, wurde 2012 von Luyten et al. [29] eine Klassifikation vorgestellt, welche auf klinischen Symptomen, konventioneller Röntgendiagnostik und weiterführender Diagnostik mittels MRT oder Arthroskopie beruht (eine Arthroskopie ist nicht zwingend erforderlich, ausreichen ist die Erfüllung der Kriterien für Arthroskopie oder MRT). MR-tomographisch werden degenerative Veränderungen des Knorpels und der Menisken sowie ein mögliches Knochenmarködem beurteilt, wobei die Graduierung standardisiert nach WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score [48]) und BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score [21]) erfolgt.

Diagnosekriterien einer Früharthrose sind hierbei [29]:

- mindestens zwei Episoden von Knieschmerzen für mehr als 10 Tage innerhalb des letzten Jahres

- nur gering ausgeprägte Arthrose auf konventionellen Röntgenaufnahmen (Kellgren-Lawrence-Grad 0 oder 1; Grad 2 nur dann, wenn lediglich Osteophyten aber keine Gelenkspaltverschmälerung vorliegt)
- arthroskopischer Befund (mindestens ein Kriterium muss erfüllt sein):
 - Knorpelschadens ICRS-Grad I–IV in mindestens zwei Kompartimenten
 - Knorpelschaden Grad II–IV in einem Kompartiment mit umgebender Erweichung oder Auftreibung des Knorpels
- MRT-Befund (mindestens 2 Kriterien müssen erfüllt sein):
 - Knorpelmorphologie nach WORMS Grad 3–6 innerhalb einer definierten Region (multiple Areale nichtvollschichtiger Knorpelschäden mit dazwischen liegenden Arealen von Knorpel normaler Dicke bis hin zu diffusum vollschichtigem Knorpelverlust)
 - Knorpelscore nach BLOKS Grad 2 oder 3 (10–75 % bzw. > 75 % an Knorpelverlust in einem Kompartiment)
 - Meniskusschaden nach BLOKS Grad 3 oder 4 (dislozierte Risse und Z. n. Teilresektion; ausgeprägte Mazeration, Destruktion oder Z. n. Totalresektion)
 - Knochenmarködem nach WORMS Grad 2 oder 3 (25–50 % bzw. > 50 % betroffenes Knochenmark in einer definierten Region)

Da sich entsprechend dieser Diagnosekriterien eine Früharthrose sowohl als diffuse, das gesamte Gelenk betreffende Schädigung oder als lokaler Prozess manifestieren kann, wurde die Klassifikation durch Madry et al. [30] erweitert und explizit zwischen einer diffusen und fokalen Früharthrose unterschieden. Eine fokale Früharthrose ist hierbei definiert als Knorpeldegeneration ICRS-Grad I oder II, welche um einen fokalen Knorpelschaden ICRS-Grad III oder IV lokalisiert ist (■ **Abb. 2**). Nach heutigem Wissen wird diese Form der Früharthrose als periläsionale Form der Früharthrose verstanden, bei welcher ein fokaler Knorpeldefekt die Kaskade der Gelenkdegenerati-

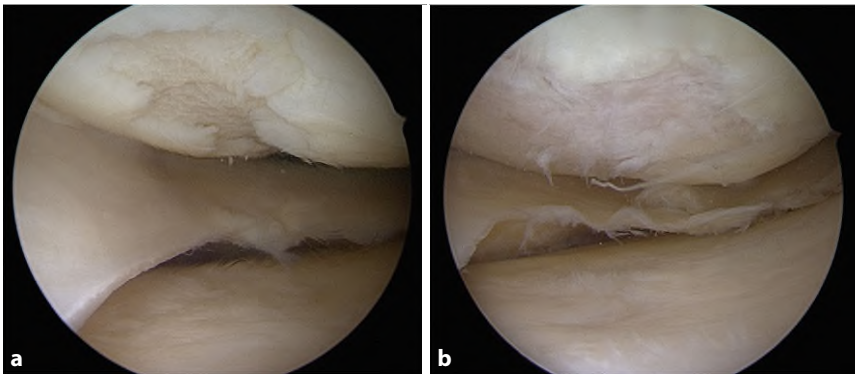


Abb. 2 ▲ Arthroscopische Beispiele zweier Patienten mit fokaler Früharthrose

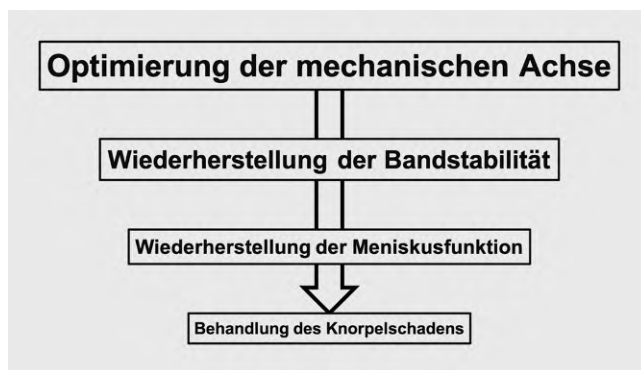


Abb. 3 ◀ Therapie-kaskade bei fokaler Früharthrose

on initiiert [30]. Bei der diffusen Form der Früharthrose handelt es sich dagegen um eine Erkrankung des gesamten Gelenks mit gestörter Gelenkhomöostase, wodurch es u. a. zu einer diffusen Erweichung, Fibrillation oder Auftreibung des Gelenkknorpels in mindestens zwei Kompartimenten kommt [30].

Bei der fokalen Früharthrose ist neben der Klassifikation des fokalen Knorpeldefektes eine genauere Beurteilung des umgebenden Knorpels von zentraler Bedeutung. Je nach Ausdehnung der Knorpeldegeneration im betroffenen Areal können 4 Stadien unterschieden werden:

- Stadium 1: $\leq 25\%$
- Stadium 2: $> 25\text{--}\leq 50\%$
- Stadium 3: $> 50\text{--}\leq 75\%$
- Stadium 4: $> 75\%$

Des Weiteren können je nach Zustand des übrigen Gelenkknorpels noch 4 unterschiedliche Grade unterschieden werden:

- Grad A: Stadium 1–4 mit zusätzlicher Knorpeldegeneration ICRS-Grad I oder II der gegenüberliegenden Gelenkfläche im selben Kompartiment

- Grad B: Stadium 1–4 mit zusätzlicher Knorpeldegeneration ICRS-Grad I oder II in einem anderen Kompartiment
- Grad C: Stadium 1–4 mit zusätzlicher Knorpeldegeneration ICRS-Grad III oder IV der gegenüberliegenden Gelenkfläche im selben Kompartiment
- Grad D: Stadium 1–4 mit zusätzlicher Knorpeldegeneration ICRS-Grad III oder IV in einem anderen Kompartiment

Indikationen und Kontraindikationen chirurgischer Knorpeltherapie bei Früharthrose

Eine Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie besteht lediglich bei der fokalen Früharthrose, bei welcher ein fokaler Defekt Grad III oder IV nach ICRS als Trigger der umgebenden Knorpeldegeneration angesehen wird. Die den fokalen Defekt umgebende Knorpeldegeneration darf hierbei maximal Grad II nach ICRS aufweisen. Bezüglich der von Madry et al. [30] vorgeschlagenen

Graduierung der fokalen Früharthrose sehen die Autoren die Indikation bei Grad A und B als relativ unkritisch. Grad C und D müssen jedoch kritisch und immer individuell betrachtet werden. Bei Grad D mit zusätzlichem Knorpeldefekt Grad III oder IV nach ICRS in einem anderen Kompartiment muss letztlich beurteilt werden, ob dieser Defekt auch einer chirurgischen Knorpeltherapie zugänglich ist. Prinzipiell können 2 Defekte im selben Kniegelenk adressiert werden, mehr als 2 Defekte gelten jedoch als Kontraindikation [39]. Eine fokale Früharthrose Grad C mit korrespondierendem Knorpelschaden Grad III oder IV der gegenüberliegenden Gelenkfläche gilt im Allgemeinen als Kontraindikation für chirurgische Knorpeltherapieverfahren. Allerdings gibt es durchaus klinische Daten, welche dieser Annahme widersprechen [34, 44], sodass auch bei Grad C im Einzelfall ein regeneratives Verfahren als „Salvage“-Verfahren in Erwägung gezogen werden kann. Die Auswahl des am besten geeigneten Therapieverfahrens richtet sich analog zur Therapie eines nicht-Arthrose-assoziierten Knorpelschadens im Wesentlichen nach der Größenausdehnung des Defektes [39], wie oben bei der Erläuterung der einzelnen Therapieverfahren beschrieben.

» Eine Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie besteht lediglich bei der fokalen Früharthrose

Allgemeine Kontraindikationen für knorpelchirurgische Eingriffe sind eine manifeste Arthrose (ab Stadium II nach Kellgren und Lawrence mit Gelenkspaltverschmälerung), rheumatoide oder andere entzündliche Gelenkerkrankungen und hämophilieassoziierte Arthropathien [39]. Höheres Alter kann nicht generell als Kontraindikation angesehen werden. Mehrere Studien konnten auch bei Patienten über 40 bzw. 45 Jahren vergleichbare klinische Ergebnisse nach ACT beobachten wie bei jüngeren Patienten [42, 50]. Entscheidend scheint daher nicht das kalendarische Alter zu

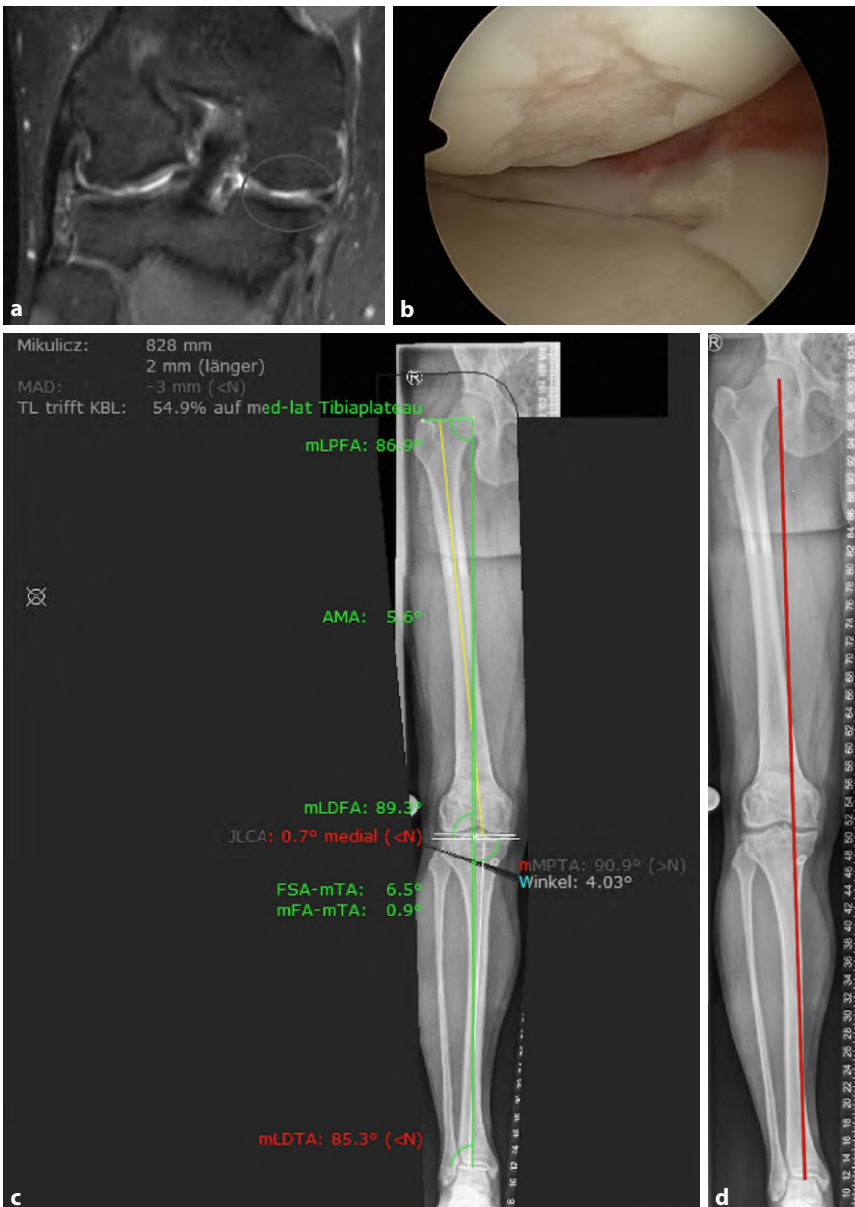


Abb. 4 ▲ Fallbeispiel Teil 1: 32-jähriger Patient mit fokaler Früharthrose im medialen Kompartiment (roter Kreis in a) und mechanischer Varusachse von knapp 4°. Radiologisch Grad II nach Kellgren und Lawrence ohne relevante Gelenkspaltverschmälerung. Es bestand Zustand nach Rekonstruktion des vorderen Kreuzbands und Innenmeniskusteilresektion (b). Bei Indikation zur Knorpeltherapie und Achskorrektur erfolgte eine Planung der Osteotomie auf 55 % des Tibiaplateaus (c, d)

sein, sondern vielmehr der Gesamtzustand des Kniegelenks.

» Eine ganz entscheidende Rolle kommt der Behandlung von Begleitpathologien zu

Eine ganz entscheidende Rolle kommt der Behandlung von Begleitpathologien zu, welche mutmaßlich für die Entstehung der Früharthrose verantwortlich

sind, bzw. diese begünstigen. Werden diese nicht im Vorfeld oder simultan zur Knorpeltherapie adressiert, ist das Risiko eines Therapieversagens hoch [7, 26]. Die Behandlung des Knorpelschadens stellt aus Sicht der Autoren immer den letzten Schritt der Therapiekaskade dar (Abb. 3). Fundament jeder erfolgreichen Knorpeltherapie stellt die Optimierung der mechanischen Beinachse dar [33]. Die Autoren stellen in Übereinstimmung mit anderen Autoren die

Indikation bei der fokalen Früharthrose bereits ab 3° Varus- oder Valgusfehlstellung (Fallbeispiel in Abb. 4 und 5; [7, 34]). Handelt es sich um eine Instabilitätsarthrose, sollte immer zuerst oder simultan die Bandstabilität wiederhergestellt werden. Ebenso sollten biomechanisch relevante Meniskusrisse, wie z. B. Radiär- oder Wurzelrisse, rekonstruiert werden. Schwierig stellt sich aber die Situation nach relevantem Meniskusverlust dar. Eine allogene Meniskustransplantation ist in Deutschland weiterhin schwierig, sodass häufig ein Kompromiss eingegangen werden muss.

Ergebnisse nach regenerativer Knorpeltherapie bei Früharthrose

Insgesamt ist die Datenlage relativ schwer zu interpretieren, da in der Literatur keine einheitliche Klassifikation der Früharthrose verwendet wird, der Evidenzlevel generell niedrig ist und in den meisten Studien zahlreiche Begleiteingriffe durchgeführt wurden [8, 12]. Eine Auswertung des KnorpelRegisters der DGOU beschäftigte sich explizit mit degenerativen Knorpelschäden im medialen Kompartiment [28]. Von 432 Patienten wurden 42 % mittels ACT behandelt, 26 % mittels Knochenmarkstimulation, 2 % mittels matrixaugmentierter Knochenmarkstimulation und 4 % mittels osteochondraler Transplantation. Bei fast 50 % der Patienten erfolgte die Knorpeltherapie in Kombination mit mindestens einem Begleiteingriff, wobei am häufigsten eine Korrekturosteotomie erfolgte. Das klinische Ergebnis, gemessen mit dem KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), verbesserte sich von 52 Punkten präoperativ auf 80 Punkte nach 24 Monaten. Die Revisionsrate betrug lediglich 7 % [28]. Diese Ergebnisse zeigen, dass knorpelregenerative Maßnahmen bei der fokalen Früharthrose zu akzeptablen Ergebnissen führen können, unterstreichen jedoch auch, dass isolierte Eingriffe lediglich in ca. 50 % der Fälle erfolgen und Begleiteingriffe, insbesondere Osteotomien, einen hohen Stellenwert haben.

Nur wenige Studien haben Ergebnisse nach isolierter Knochenmarkstimula-

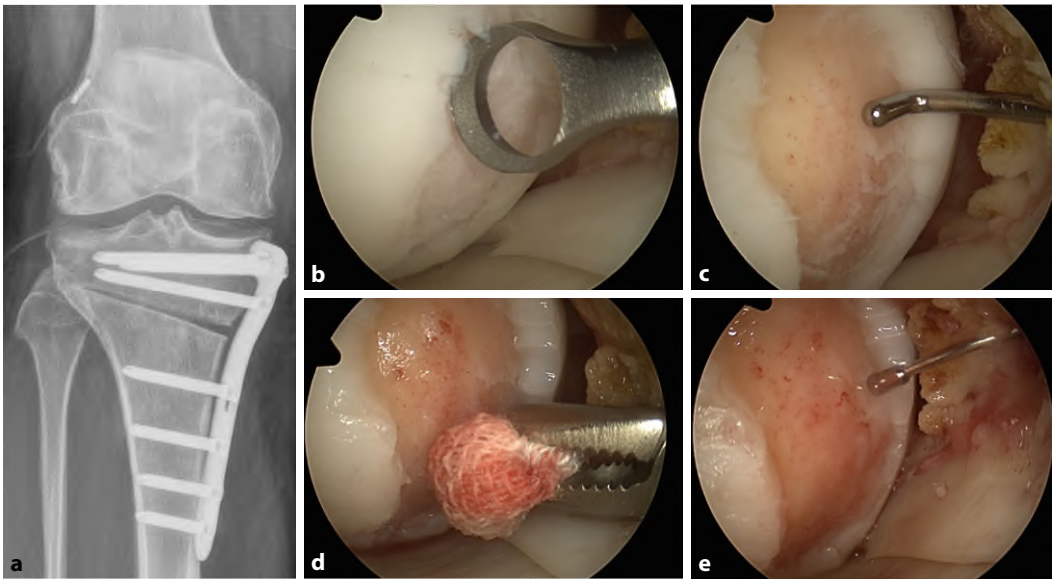


Abb. 5 ◀ Fallbeispiel Teil 2: Als Therapie erfolgte eine valgusierende Tibiakopfosteotomie (a) und arthroskopische MACT (matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation; Novocart® Inject, TETEC Tissue Engineering Technologies AG, Reutlingen, Deutschland), b Debridement des Defektes, c Stabile Knorpelränder, d Trocknen des Defektes, e Aufbringen der Knorpelsuspension bei trockenem Gelenk

tion mit oder ohne Matrixaugmentati- on zur Behandlung von Knorpeldefek- ten in arthrotischen Kniegelenken ana- lysiert. Insgesamt sind die Ergebnisse bei jüngeren Patienten besser als bei älteren [17, 24], sodass im Rückschluss gefolgert werden kann, dass degenerative Defekte ein schlechteres Regenerationspoten- zial aufweisen. Bae et al. [5] untersuchten die Langzeitresultate von 134 Kniegelen- ken, welche bei vollschichtigem Knorpel- schaden der medialen Femurkondyle und fortgeschrittener Arthrose (alle Grad III nach Kellgren und Lawrence) mittels isolierter Mikrofrakturierung behan- delt wurden. Nach einem mittleren Follow-Up von 6,8 Jahren mussten 38 % der Patienten mittels Totalendoprothese versorgt werden. Die Versagensrate war signifikant höher bei Patienten mit Knorpel- schaden $> 2 \text{ cm}^2$ (11 % vs. 54 %) und bei Patienten mit Varusfehlstellung (24 % vs. 42 %) [5]. Kaul et al. [22] analysier- ten das Regeneratgewebe von 5 Patien- ten mit Früharthrose nach fehlgeschlagener Mikrofrakturierung. Insgesamt zeig- te sich Faserknorpel, welcher qualitativ nicht dem gesunden hyalinen Knorpels entsprach. Interessanterweise zeigte das Regeneratgewebe aber eine bessere Qua- lität als das den Defekt umgebende Knorpel- gewebe [22]. Insofern scheint v. a. die den Defekt umgebende Knorpeldegenera- tion von großer Bedeutung zu sein. Im Gegensatz zur isolierten Knochenmark- stimulation haben zahlreiche Studien den

Effekt einer zusätzlichen Knochenmark- stimulation im Rahmen einer valgusie- renden hohen tibialen Umstellungsos- teotomie (HTO) bei Patienten mit media- ler Gonarthrose untersucht [27]. Insgesamt scheint die additive Knochenmark- stimulation die Ausbildung eines Repara- tionsgewebes zu verbessern, ein wesent- licher Einfluss auf die klinischen Ergeb- nisse konnte aber nicht gezeigt werden [27]. Die bisher verfügbaren Daten inter- pretieren die Autoren so, dass der Nut- zen der Knochenmarkstimulation bei der Früharthrose beschränkt ist und lediglich bei kleinem Schaden $< 2 \text{ cm}^2$ sowie sehr limitierter umgebender Knorpeldegenera- tion erwogen werden sollte.

»» Das Regeneratgewebe zeigte eine bessere Qualität als das den Defekt umgebende Knorpelgewebe

Die meisten klinischen Daten liegen zur Behandlung mittels ACT vor. Dass diese Methode auch bei arthrotischen Verän- derungen funktionieren kann, wurde in einer Pilotstudie von Hollander et al. [20] demonstriert. Die Autoren analysierten das Regeneratgewebe mittels Stanzbiop- sien durchschnittlich 16 Monate nach ACT bei 23 Patienten, wovon 9 Patien- ten präoperativ radiologische Arthrose- zeichen aufwiesen. Insgesamt zeigte sich

jedoch kein negativer Einfluss der Ar- throse auf die Reifung des transplantierten Gewebes, vielmehr war das Gegenteil der Fall: Insgesamt zeigte sich eine bessere Gewebequalität (mehr Kollagen Typ II, mehr Proteoglykane, weniger Kollagen Typ I) in arthrotischen als in nichtarthrotischen Kniegelenken [20]. Diese Ergeb- nisse sind aufgrund der limitieren Patien- tenzahl sicherlich mit Vorsicht zu inter- pretieren, dennoch konnten zahlreiche weitere Studien den erfolgreichen Ein- satz der ACT bei Früharthrose zeigen [15, 25, 34, 46, 50]. Beispielsweise analysier- ten Minas et al. [34] in einer prospektiven Studie die Ergebnisse von 153 Patienten welche mittels ACT der ersten Genera- tion aufgrund einer Früharthrose thera- piert wurden. Eine Früharthrose wurde angenommen bei radiologisch vorhande- nen Osteophyten und/oder Gelenkspalt- verschmälerung zwischen 0 und 50 %, unauffälligem Röntgen, jedoch bipola- ren Knorpelschäden oder generalisierter Chondromalazie. Das durchschnittliche Patientenalter war 38 Jahre und es wur- den durchschnittlich 2 Defekte pro Knie- gelenk mit einer Gesamtfläche von 10 cm^2 mittels ACT versorgt. Am häufigsten lokalisiert waren die Defekte an der media- len Femurkondyle, gefolgt von der Troch- lea und Patella. Bei 27 % der Patienten lagen bipolare Läsionen vor. Begleitein- griffe erfolgten bei 66 % aller Patienten, am häufigsten waren Osteotomien zur Behandlung eines tibiofemorale Mal-

alignments (31 %) oder patellofemorale Maltrackings (28 %). Die Versagensrate nach 5 Jahren war 8 % und bei den übrigen Patienten kam es zu einer sowohl statistisch signifikanten wie auch klinisch relevanten Verbesserung von Schmerz und Funktion [34]. Im Vergleich zum rein traumatischen Knorpelschaden muss allerdings bei degenerativen Läsionen mit einem schlechteren Ergebnis und v. a. höherer Versagensrate gerechnet werden [2, 15, 43]. In einer Multicenterstudie mit 422 Patienten untersuchten Angele et al. [2] die Re-Operations- und Versagensrate nach ACT. Der Nachuntersuchungszeitraum war mit durchschnittlich 7 Monaten sehr kurz, dennoch konnte für degenerative Defekte im Vergleich zu traumatischen Defekten eine mehr als doppelt so hohe Versagensrate beobachtet werden (14 % vs. 6 %). Bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrose vom Grad II und III nach Kellgren und Lawrence wurden schlechte Ergebnisse und hohe Versagensraten nach ACT beschrieben [1, 16, 38], weshalb aus Sicht der Autoren die fortgeschrittene Arthrose generell als Kontraindikation für eine ACT angesehen werden sollte und lediglich im Einzelfall bei sehr jungen Patienten und fehlender Therapiealternative als „Salvage“-Verfahren in Betracht gezogen werden sollte.

Fazit für die Praxis

- Degenerative Knorpelschäden bzw. eine sog. Früharthrose sind in der klinischen Praxis häufiger als fokale, traumatische Knorpelschäden.
- Biomechanische und biochemische Veränderungen im Rahmen der Früharthrose haben einen negativen Einfluss auf chirurgische Knorpeltherapieverfahren.
- Die Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie besteht bei der sog. fokalen Früharthrose, bei welcher eine oberflächliche Knorpeldegeneration (ICRS-Grad I/II [ICRS: International Cartilage Repair Society]) um einen tiefgreifenden fokalen Knorpelschaden (ICRS-Grad III/IV) vorliegt.
- Mit der autologen Chondrozyten-Transplantation konnten in Fallserien

akzeptable Ergebnisse erzielt werden, der Nutzen von knochenmarkstimulierenden Verfahren scheint dagegen limitiert zu sein.

- **Insgesamt muss bei der Früharthrose mit schlechteren Ergebnissen und einer höheren Versagensrate gerechnet werden als bei fokalen, traumatischen Knorpelschäden.**
- **Begleitende Eingriffe zur Behandlung der Ursache der Früharthrose, insbesondere Umstellungsosteotomien und Bandplastiken, haben einen sehr hohen Stellenwert.**

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. Matthias J. Feucht
Orthopädische Klinik
Paulinenhilfe, Diakonie-
Klinikum Stuttgart
Rosenbergstraße 38,
70176 Stuttgart, Deutschland
matthias.feucht@gmx.net

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M.J. Feucht, K. Izadpanah, S. Vogt und J. Mehl geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Andriolo L, Reale D, Di Martino A, Zaffagnini S, Vannini F, Ferruzzi A, Filardo G (2019) High rate of failure after matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation in osteoarthritic knees at 15 years of follow-up. *Am J Sports Med* 47(9):2116–2122
2. Angele P, Fritz J, Albrecht D, Koh J, Zellner J (2015) Defect type, localization and marker gene expression determines early adverse events of matrix-associated autologous chondrocyte transplantation. *Injury* 46(Suppl 4):S2–S9
3. Angele P, Madry H, Kon E (2016) Early OA: point of no return or a chance for regenerative approaches. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6):1741–1742
4. Angele P, Niemeyer P, Steinwachs M, Filardo G, Gomoll AH, Kon E, Zellner J, Madry H (2016) Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6):1743–1752
5. Bae DK, Song SJ, Yoon KH, Heo DB, Kim TJ (2013) Survival analysis of microfracture in the osteoarthritic knee—minimum 10-year follow-up. *Arthroscopy* 29(2):244–250
6. Benthien JP, Behrens P (2010) Autologous matrix-induced Chondrogenesis (AMIC): combining microfracturing and a collagen I/III matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage* 1(1):65–68
7. Bode G, Schmal H, Pestka JM, Ogon P, Sudkamp NP, Niemeyer P (2013) A non-randomized controlled clinical trial on autologous chondrocyte implantation (ACI) in cartilage defects of the medial femoral condyle with or without high tibial osteotomy in patients with varus deformity of less than 5 degrees. *Arch Orthop Trauma Surg* 133(1):43–49
8. Brittberg M, Gomoll AH, Canseco JA, Far J, Lind M, Hui J (2016) Cartilage repair in the degenerative ageing knee. *Acta Orthop* 87(sup363):26–38
9. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L (1994) Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331(14):889–895
10. Chen H, Hoemann CD, Sun J, Chevrier A, McKee MD, Shive MS, Hurtig M, Buschmann MD (2011) Depth of subchondral perforation influences the outcome of bone marrow stimulation cartilage repair. *J Orthop Res* 29(8):1178–1184
11. Chen H, Sun J, Hoemann CD, Lascau-Coman V, Ouyang W, McKee MD, Shive MS, Buschmann MD (2009) Drilling and microfracture lead to different bone structure and necrosis during bone-marrow stimulation for cartilage repair. *J Orthop Res* 27(11):1432–1438
12. de Windt TS, Vonk LA, Brittberg M, Saris DB (2013) Treatment and prevention of (early) osteoarthritis using articular cartilage repair—fact or fiction? A systematic review. *Cartilage* 4(3 Suppl):55–125
13. Eldracher M, Orth P, Cucchiari M, Pape D, Madry H (2014) Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects. *Am J Sports Med* 42(11):2741–2750
14. Engen CN, Engebretsen L, Aroen A (2010) Knee cartilage defect patients enrolled in randomized controlled trials are not representative of patients in orthopedic practice. *Cartilage* 1(4):312–319
15. Filardo G, Kon E, Di Martino A, Patella S, Altadonna G, Balboni F, Braganzoni L, Visani A, Marcacci M (2012) Second-generation arthroscopic autologous chondrocyte implantation for the treatment of degenerative cartilage lesions. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(9):1704–1713
16. Filardo G, Vannini F, Marcacci M, Andriolo L, Ferruzzi A, Giannini S, Kon E (2013) Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for cartilage regeneration in osteoarthritic knees: results and failures at midterm follow-up. *Am J Sports Med* 41(1):95–100
17. Gille J, Behrens P, Volpi P, de Girolamo L, Reiss E, Zoch W, Anders S (2013) Outcome of Autologous Matrix Induced Chondrogenesis (AMIC) in cartilage knee surgery: data of the AMIC Registry. *Arch Orthop Trauma Surg* 133(1):87–93
18. Gomoll AH, Filardo G, de Girolamo L, Espregueira-Mendes J, Marcacci M, Rodkey WG, Steadman JR, Zaffagnini S, Kon E (2012) Surgical treatment for early osteoarthritis. Part I: cartilage repair procedures. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(3):450–466
19. Hangody L, Rathonyi GK, Duska Z, Vasarhelyi G, Fules P, Modis L (2004) Autologous osteochondral mosaicplasty. Surgical technique. *J Bone Joint Surg Am* 86-A(Suppl 1):65–72
20. Hollander AP, Dickinson SC, Sims TJ, Borriore A, Cortivo R, Kon E, Marcacci M, Zanasi S, Borriore A, De Luca C, Pavesio A, Soranzo C, Abatangelo G (2006) Maturation of tissue engineered cartilage

- implanted in injured and osteoarthritic human knees. *Tissue Eng* 12(7):1787–1798
21. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, Grainger AJ, Guermazi A, Conaghan PG (2008) The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis* 67(2):206–211
 22. Kaul G, Cucchiari M, Remberger K, Kohn D, Madry H (2012) Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(11):2315–2324
 23. Kraeutler MJ, Aliberti GM, Scillia AJ, McCarty EC, Mulcahey MK (2020) Microfracture versus drilling of articular cartilage defects: a systematic review of the basic science evidence. *Orthop J Sports Med* 8(8):2325967120945313
 24. Kreuz PC, Erggelet C, Steinwachs MR, Krause SJ, Lahm A, Niemeyer P, Ghanem N, Uhl M, Sudkamp N (2006) Is microfracture of chondral defects in the knee associated with different results in patients aged 40 years or younger? *Arthroscopy* 22(11):1180–1186
 25. Kreuz PC, Muller S, Ossendorf C, Kaps C, Erggelet C (2009) Treatment of focal degenerative cartilage defects with polymer-based autologous chondrocyte grafts: four-year clinical results. *Arthritis Res Ther* 11(2):R33
 26. Krych AJ, Hevesi M, Desai VS, Camp CL, Stuart MJ, Saris DBF (2018) Learning from failure in cartilage repair surgery: an analysis of the mode of failure of primary procedures in consecutive cases at a tertiary referral center. *Orthop J Sports Med* 6(5):2325967118773041
 27. Lee OS, Ahn S, Ahn JH, Teo SH, Lee YS (2018) Effectiveness of concurrent procedures during high tibial osteotomy for medial compartment osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 138(2):227–236
 28. Lungwitz S, Niemeyer P, Maurer J, Fritz J, Albrecht D, Angele P, Fickert S, Gelse K, Zinser W, Hofmann GO, Spahn G (2019) Degenerative cartilage lesions of the medial knee compartment. Associated factors, operative options, and preliminary results from the cartilage registry DGOU. *Z Orthop Unfall* 157(5):515–523
 29. Luyten FP, Denti M, Filardo G, Kon E, Engebretsen L (2012) Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(3):401–406
 30. Madry H, Kon E, Condello V, Peretti GM, Steinwachs M, Seil R, Berruto M, Engebretsen L, Filardo G, Angele P (2016) Early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 24(6):1753–1762
 31. Madry H, Luyten FP, Facchini A (2012) Biological aspects of early osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 20(3):407–422
 32. Martin JA, Buckwalter JA (2003) The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am* 85-A(Suppl 2):106–110
 33. Mina C, Garrett WE Jr., Pietrobon R, Glisson R, Higgins L (2008) High tibial osteotomy for unloading osteochondral defects in the medial compartment of the knee. *Am J Sports Med* 36(5):949–955
 34. Minas T, Gomoll AH, Solhpour S, Rosenberger R, Probst C, Bryant T (2010) Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 468(1):147–157
 35. Minas T, Ogura T, Headrick J, Bryant T (2018) Autologous chondrocyte implantation “sandwich” technique compared with autologous bone grafting for deep osteochondral lesions in the knee. *Am J Sports Med* 46(2):322–332
 36. Mithoefer K, Venugopal V, Manaqibwala M (2016) Incidence, degree, and clinical effect of subchondral bone overgrowth after microfracture in the knee. *Am J Sports Med* 44(8):2057–2063
 37. Muschler GF, Nitto H, Boehm CA, Easley KA (2001) Age- and gender-related changes in the cellularity of human bone marrow and the prevalence of osteoblastic progenitors. *J Orthop Res* 19(1):117–125
 38. Nawaz SZ, Bentley G, Briggs TW, Carrington RW, Skinner JA, Gallagher KR, Dhinsa BS (2014) Autologous chondrocyte implantation in the knee: mid-term to long-term results. *J Bone Joint Surg Am* 96(10):824–830
 39. Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Gunther D, Hohurg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Muller PE, Noth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J (2016) 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* 23(3):426–435
 40. Niemeyer P, Becher C, Brucker PU, Buhs M, Fickert S, Gelse K, Gunther D, Kaelin R, Kreuz P, Lutzner J, Nehrer S, Madry H, Marlovits S, Mehl J, Ott H, Pietschmann M, Spahn G, Tischer T, Volz M, Walther M, Welsch G, Zellner J, Zinser W, Angele P (2018) 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* 156(5):513–532
 41. Niemeyer P, Feucht MJ, Fritz J, Albrecht D, Spahn G, Angele P (2016) 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* 136(7):891–897
 42. Niemeyer P, Kostler W, Salzmann GM, Lenz P, Kreuz PC, Sudkamp NP (2010) Autologous chondrocyte implantation for treatment of focal cartilage defects in patients age 40 years and older: a matched-pair analysis with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 38(12):2410–2416
 43. Niemeyer P, Lenz P, Kreuz PC, Salzmann GM, Sudkamp NP, Schmal H, Steinwachs M (2010) Chondrocyte-seeded type I/III collagen membrane for autologous chondrocyte transplantation: prospective 2-year results in patients with cartilage defects of the knee joint. *Arthroscopy* 26(8):1074–1082
 44. Ogura T, Bryant T, Mosier BA, Minas T (2018) Autologous chondrocyte implantation for bipolar chondral lesions in the tibiofemoral compartment. *Am J Sports Med* 46(6):1371–1381
 45. Orth P, Gao L, Madry H (2020) Microfracture for cartilage repair in the knee: a systematic review of the contemporary literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 28(3):670–706
 46. Ossendorf C, Kaps C, Kreuz PC, Burmester GR, Sittinger M, Erggelet C (2007) Treatment of posttraumatic and focal osteoarthritic cartilage defects of the knee with autologous polymer-based three-dimensional chondrocyte grafts: 2-year clinical results. *Arthritis Res Ther* 9(2):R41
 47. Ossendorf R, Grad S, Stoddart MJ, Alini M, Schmal H, Sudkamp N, Salzmann GM (2018) Autologous chondrocyte implantation in osteoarthritic surroundings: TNF α and its inhibition by adalimumab in a knee-specific bioreactor. *Am J Sports Med* 46(2):431–440
 48. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK (2004) Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12(3):177–190
 49. Pot MW, Gonzales VK, Buma P, IntHout J, van Kuppevelt TH, de Vries RBM, Daamen WF (2016) Improved cartilage regeneration by implantation of acellular biomaterials after bone marrow stimulation: a systematic review and meta-analysis of animal studies. *Peer J* 4:e2243
 50. Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, Minas T (2008) Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older. *Am J Sports Med* 36(12):2336–2344
 51. Saris DB, Dhert WJ, Verbout AJ (2003) Joint homeostasis. The discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br* 85(7):1067–1076
 52. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenneucker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP (2008) Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 36(2):235–246
 53. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ (1993) Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 75(4):532–553
 54. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ (1999) The microfracture technique in the management of complete cartilage defects in the knee joint. *Orthopade* 28(1):26–32
 55. Yang KG, Saris DB, Geuze RE, van Rijen MH, van der Helm YJ, Verbout AJ, Creemers LB, Dhert WJ (2006) Altered in vitro chondrogenic properties of chondrocytes harvested from unaffected cartilage in osteoarthritic joints. *Osteoarthritis Cartilage* 14(6):561–570
 56. Zamborsky R, Danisovic L (2020) Surgical techniques for knee cartilage repair: an updated large-scale systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 36(3):845–858