

Olaf T. Beck¹

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 objektiver 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 objektiver MRT-Ergebnissen. In gewissen Grenzen stellt dieses Verfahren somit eine Alternative zur prothetischen Versorgung dar.

Schlüsselwörter: Knorpelschaden, Knorpelinduktion, zellfreie Matrix

Zitierweise

Beck OT: Knorpelinduktion mittels zellfreier Kollagenmatrix (Chondrofiller liquid). Klinische und MRT-kontrollierte Nachuntersuchung. OUP 2018; 7: 620–624 DOI 10.3238/oup.2018.0620–0624

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 increasing 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: 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 lesions“

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

Bei der Knorpelinduktion handelt sich um eine vom Fraunhofer-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 Altersbeschränkung.

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.

Zwei 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 Blutsperrung 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.

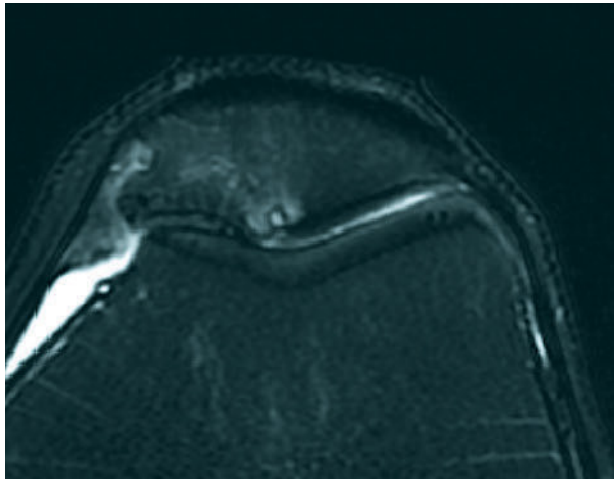


Abbildung 1 40 Jahre, männlich, Marathonläufer, Z.n. Arthroplastie, vorher

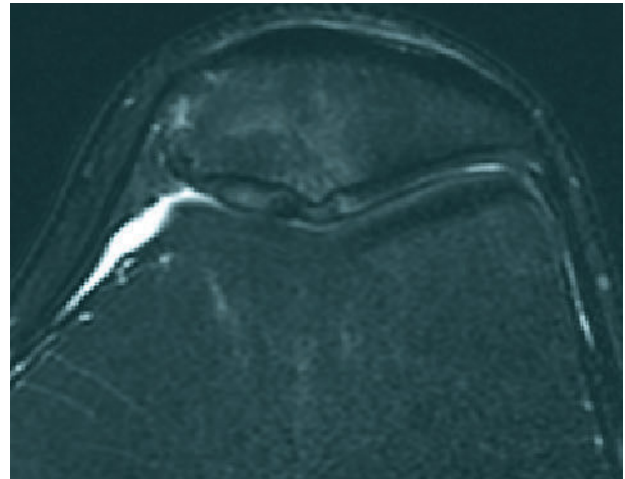


Abbildung 2 Kontrolle 8 Monate postoperativ

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, ließ 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 Ausgangslage hatten, liegt das Ergebnis vergleichbar mit Efe et al [14].

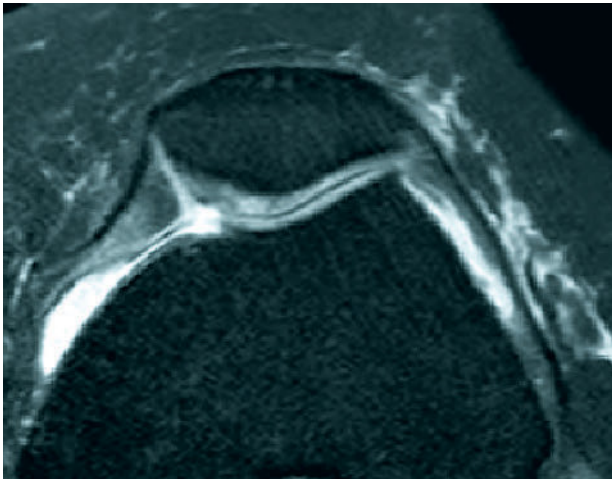


Abbildung 3 42 Jahre, weiblich, Adipositas

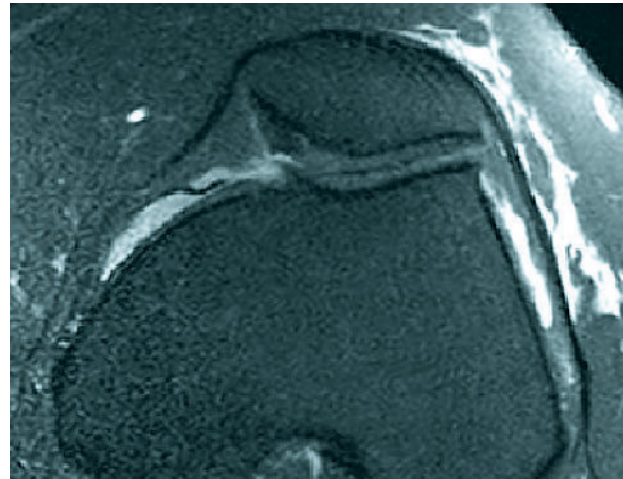


Abbildung 4 10 Monate postoperativ

Bei allen mit PRP behandelten Patienten zeigte 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 sich 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. med. 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 M et al.: Composite hyaluronate-type I collagen-fibrin 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 focal cartila-

- ge 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 engineering: retrospective analysis of 180 defects. *Lab Anim.* 2008; 42: 71–82
 8. Gudas R, Simonaityte R, Cekanaukas 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 application of 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/ippg607>
 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



FROHE WEIHNACHTEN
UND EIN GUTES NEUES JAHR!

 Deutscher
Ärzteverlag