

ISSN: 2223-5663

FACHMAGAZIN
FÜR ÄRZTE

Ärzte Krone

Ausgabe 1 • 11. 1. 2013

Knorpelzelltransplantation – wo stehen wir 2013?

DIE TRANSPLANTATION VON KNORPELZELLEN ist bei singulären Knorpeldefekten ein wichtiger Behandlungsbestandteil, bei großen Defekten ist sie konkurrenzlos. Zum Sanieren von arthrotischen Gelenken mit multiplen Knorpeldefekten oder als Ersatz der endoprothetischen Versorgung ist sie nicht geeignet.

KNORPEL GEHÖRT ZU JENEN GEWEBEN, die auf natürliche Weise keine oder eine ausgesprochen geringe Selbstheilungstendenz aufweisen. Übliche operative Knorpelreparaturverfahren sind arthroskopisch machbar und führen auch zur Bildung eines Ersatzgewebes. Bei großen Defekten sind diese Methoden allerdings überfordert. Bei Knochenstimulationstechniken wie der Mikrofrakturierung (operative Eröffnung des subchondralen Knochens zur Induktion einer Einblutung mit Migration pluripotenter Zellen) degeneriert das gewonnene Ersatzgewebe in größeren Defekten und damit verschlechtert sich auch das klinische Ergebnis. Bei der osteochondralen Transplantation, wie z.B. der Mosaikplastik (Gewinnung eines osteochondralen Zylinders aus einer weniger belasteten Zone des betroffenen Gelenkes und Verpflanzung dieses Zylinders in den Knorpeldefekt), verbietet die naturgemäß limitierte Anzahl von Spenderzylindern die Versorgung größerer Defekte.

ZUNÄCHST VIELVERSPRECHENDE ERGEBNISSE

Ende der 1980er-Jahre begann die klinische Anwendung der Knorpelzelltransplantation. Aus mehreren experimentellen Studien wusste man damals bereits, dass zumindest im Tiermodell ein hochqualitatives Ersatzgewebe erreicht werden konnte. Erstmals schien es, als ob mit dieser Methode auch größere Knorpeldefekte erfolgreich behandelt werden könnten. Beim ursprünglichen Verfahren wurden in einem arthroskopischen ersten Eingriff kleine Knorpelstücke (ca. in der Größe eines halben Kleinfingernagels) aus nicht belasteten Gelenkarealen gewonnen. Im Labor wurden

die Chondrozyten enzymatisch herausgelöst, im speziellen Nährmedium in Kulturflaschen inkubiert und nach Vermehrung der Zellen auf mehrere Millionen wieder im Rahmen einer zweiten, offenen Operation in den Defekt transplantiert (Abb. 1, 2a, 2b). In der Anfangszeit wurde dazu die Zellsuspension unter einen aufgenähten Periostlappen in den Defekt eingebracht. Dieses „Urverfahren“ wurde 1994 im New England Journal of Medicine von einer schwedischen Gruppe erstmals beschrieben.

Die Ergebnisse damaliger Fallserien waren sehr vielversprechend. Bis dahin schwer zu behandelnde, große Defekte am medialen Femurkondyl zeigten exzellente Ergebnisse in 90% der Fälle (Abb. 3). Von Anfang an bestanden immer kleinere Probleme mit dem Periostlappen (Hypertrophien, Delaminationen), weswegen später stattdessen Biomaterialien als Abdeckung der Chondrozytensuspension verwendet wurden. In weiterer Folge wurden diese Biomaterialien auch zur Züchtung von und als Trägervehikel für Chondrozyten benutzt. Diese Biomaterialien konnten im Gegensatz zum Periostlappen mit dem umgebenden Knorpel bloß verklebt werden. Dadurch verkleinerten sich die chirurgischen Zugänge und teilweise waren auch arthroskopische Implantationen möglich. Als Haupteinsatzgebiete setzten sich das Knie- und auch das obere Sprunggelenk durch.

BESSERE GEWEBEQUALITÄT DANK TRANSPLANTATION

Weltweit stieg die Zahl damit versorgter Patienten. Parallel dazu wurden auch vermehrt randomisierte Vergleichsstudien publiziert.

Hauptsächlich wurde dabei die traditionelle Methode mit Periostlappen entweder mit der Mikrofrakturierung oder der Mosaikplastik verglichen. Die anfänglichen Vergleichsstudien brachten sehr widersprüchliche Ergebnisse. Allerdings ließ die methodische Studienqualität sehr oft auch zu wünschen übrig. Im Jahr 2004 erschien eine methodisch gute Arbeit einer norwegischen Gruppe, die klinisch keine Überlegenheit der Knorpelzelltransplantation gegenüber der Mikrofrakturierung nachweisen konnte. Ab diesem Zeitpunkt verbreitete sich das Gerücht, die Transplantation sei sinnlos, zumal auch die histologischen Ergebnisse keinen signifikanten Unterschied ergaben. Vergessen wurde dabei, dass die histologischen Untersuchungen sehr wohl

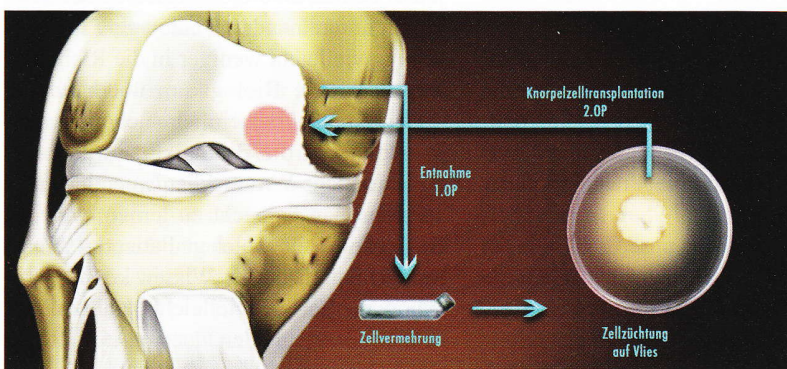


Abb. 1: Schema der Knorpelzelltransplantation unter Verwendung eines Biomaterials

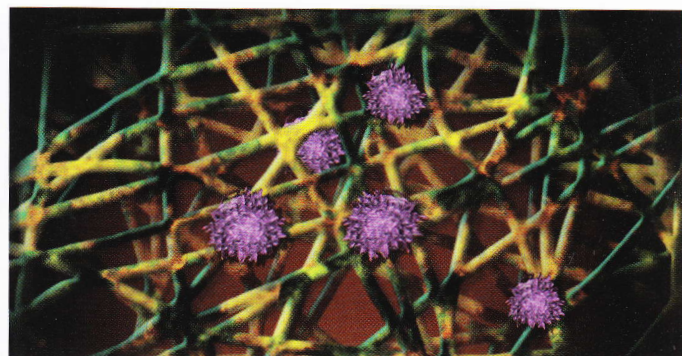


Abb. 2a und 2b: Transplantierte Knorpelzellen haften am Gerüst eines Biomaterials. In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass diese Zellen biochemisch hochqualitative, knorpelspezifische Proteine produzieren.

eine bessere Gewebequalität in der Transplantationsgruppe ergab. Diese Überlegenheit war nur deshalb nicht signifikant, weil ein statistisches Problem mit der Fallzahlbestimmung bestand. Grund dafür war, dass sich naturgemäß nicht alle Studienpatienten einem nochmaligen Eingriff nur zur Biopsiegewinnung unterziehen lassen wollten. Wären alle biopsiert worden, wäre wohl auch die histologische Überlegenheit der Transplantation signifikant nachgewiesen worden.

Die bisher methodisch beste Studie wurde 2008 von einer holländisch-belgischen Gruppe vorgestellt. Hier wurde ebenso entweder in eine Mikrofrakturierungsgruppe oder eine Zelltransplantationsgruppe randomisiert. Dabei wurden 100 Patienten zwölf Monate postoperativ auch bioptisch nachuntersucht. In dieser Arbeit zeigte sich eine signifikant bessere Gewebequalität in der Transplantationsgruppe. Auch hier waren die klinischen Ergebnisse bis zu 18 Monaten gruppengleich. Man muss aber zusätzlich erwähnen, dass die Defektgröße in beiden Gruppen eher klein war und somit die Mikrofrakturierung favorisiert wurde.

LANGZEITDATEN SIND NOCH AUSSTÄNDIG

Entsprechend den Ergebnissen aus einer Vielzahl experimenteller und der Mehrzahl humaner histologischer Untersuchungen muss man davon ausgehen, dass die Transplantation autologer Chondrozyten die Gewebequalität gegenüber konkurrierenden Verfahren deutlich erhöht. Dieses bessere Gewebe führt jedoch in den ersten Jahren zu gleichen klinischen Ergebnissen. Allerdings werden hier erst Langzeituntersuchungen Klarheit über die endgültige Überlegenheit liefern. Anzunehmen ist weiterhin, dass besseres Gewebe auch biomechanisch über längere Zeit widerstandsfähiger bleibt. Bei allen biologischen Verfahren ist die Sanierung von Begleiterkrankungen essenziell. Egal ob mikrofrakturiert wird oder Chondrozyten transplantiert werden: Es muss sich um stabile und achsengerechte Gelenke handeln. Eine bestehende Kreuzbandsuffizienz muss etwa genauso wie eine stärkere Varusfehlstellung des Beines mitversorgt bzw. korrigiert werden. Ebenso ist am Kniegelenk das Vorhandensein eines adäquaten Meniskus Bedingung für eine biologische Rekonstruktion.

WESENTLICHE VERBESSERUNGEN SIND ZU ERWARTEN

Es muss natürlich auch erwähnt werden, dass die Zelltransplantation kostenaufwändiger ist und gewisse Unsicherheiten hinsichtlich rechtlicher und politischer Regulationen und deren Auswirkungen auf die zukünftige Durchführbarkeit bestehen. Inwieweit allerdings neuere, günstigere Kombinationsverfahren aus Mik-

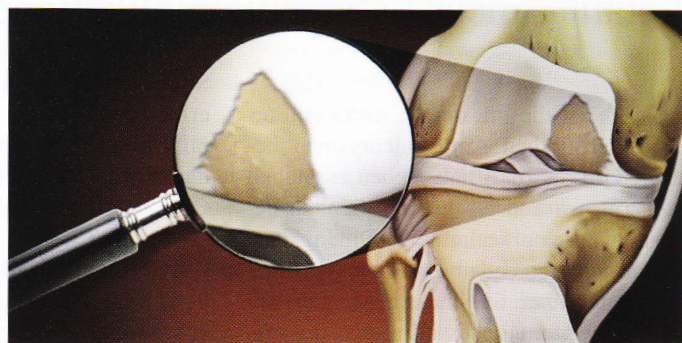


Abb. 3: Großer Knorpeldefekt am medialen Femurkondyl, geeignet für eine Knorpelzelltransplantation. Andere Verfahren wie Mikrofrakturierung oder Mosaikplastik sind hier meist überfordert.

rofrakturierung und Einkleben eines zellfreien Biomaterials an die Ergebnisse der Zelltransplantation oder auch der alleinigen Mikrofrakturierung heranreichen, ist wissenschaftlich noch nicht geklärt. Auch im Bereich der Knorpelzelltransplantation gibt es ständige Fortschritte und Verbesserungen. So wird an der Verbesserung der biologischen Qualität der transplantierten Zellen gearbeitet. Außerdem laufen Studien, dieses zweizeitige Verfahren durch technische Erneuerungen in einer Operation zu ermöglichen. Die Forschung diesbezüglich ist im ständigen Fluss und auch deshalb sind im Bereich der Zelltransplantationstechnik in Zukunft noch wesentliche Verbesserungen zu erwarten.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Knorpelzelltransplantation weiterhin als biologisches Rekonstruktionsverfahren ein sehr wichtiger Bestandteil der Behandlung singulärer Knorpeldefekte, vor allem am Kniegelenk, darstellt und bei großen Defekten weitgehend konkurrenzlos ist. Sie ist als Methode derzeit aber auch nicht geeignet, arthrotische Gelenke mit multiplen Knorpeldefekten zu sanieren oder gar die endoprothetische Versorgung zu ersetzen. Aufgrund der Komplexität der Indikationsstellung und auch der notwendigen zellbiologischen Kenntnisse, die für die Auswahl der angebotenen Zellzüchtungsmethoden und Biomaterialien entscheidend sind, gehört diese Technik in erfahrene Hände mit entsprechendem Grundlagenwissen.

Priv.-Doz. Dr. RONALD DOROTKA
FA für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
(Sportorthopädie, Rheumatologie)
Orthopädische Gruppenpraxis 1010 Wien
r.dorotka@ortho-zentrum.at

