

JATROS

Orthopädie & Traumatologie Rheumatologie

EUR 10,- Jahrgang 28/2023 ISSN 1997-8308 Österreichische Post AG, MZ 09Z038204M, Retouren an PF 555, 1008 Wien, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien

2 / 2023

SCHULTERCHIRURGIE

**Latissimus-dorsi-Transfer
bei irreparablen Läsionen
der Rotatorenmanschette**

SELECTED ABSTRACTS

**2. Österreichischer
Kongress für Orthopädie &
Traumatologie**

RHEUMATOLOGIE

**Sicca-Symptomatik:
praktisches Vorgehen**

FOKUSTHEMA

**Regenerative Medizin &
Gelenkerhalt**



© BigBlueStudio - stock.adobe.com

FRAGILE
HANDLE WITH CARE

**30 Euro Klimaschutz-Paket.
Jetzt spenden!**



care[®]
paket.care.at





© Stephan Hüger

© DIK Reischer

S. Marlovits, Wien
S. Nehrer, Krems

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Die regenerative Medizin hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht und bietet vielversprechende Möglichkeiten für den Gelenkerhalt. Bei dieser Art der Behandlung werden oft körpereigene Zellen oder Wachstumsfaktoren verwendet, um geschädigtes Gewebe im Körper zu reparieren oder zu ersetzen. Die Vorteile dieser Technologie sind vielfältig: Im Vergleich zu traditionellen Operationen kann die regenerative Medizin eine schnellere Erholung, weniger Komplikationen und eine höhere Effektivität bieten. Darüber hinaus können Patienten mit regenerativen Therapien oft die Verwendung von Schmerzmitteln oder anderen Medikamenten zur Schmerzbehandlung reduzieren oder sogar vermeiden. Ein weiterer Vorteil der regenerativen Medizin ist, dass sie sich auf eine breite Palette von Gelenken anwenden lässt, darunter Knie, Hüfte, Schulter und andere. Dies bedeutet, dass Patienten, die an verschiedenen Arten von Gelenkschmerzen und -erkrankungen leiden, von dieser Art der Behandlung profitieren können.

Trotz dieser Vorteile gibt es jedoch auch Herausforderungen, die es zu überwinden gilt. Zum Beispiel sind regenerative Therapien oft noch relativ neu und es gibt noch keine umfassenden Langzeitstudien, die ihre Wirksamkeit und Sicherheit belegen. Darüber hinaus können die Kosten für regenerative Therapien hoch sein, und diese Behandlungen werden bisher noch nicht von der Krankenversicherung abgedeckt.

Insgesamt bietet die regenerative Medizin jedoch vielversprechende Therapieformen und Entwicklungen für den Gelenkerhalt. Die Forschung und Entwicklung in diesem Bereich wird weiter vorangetrieben, und wir hoffen, Ihnen mit dieser Ausgabe einen spannenden Überblick geben zu können.

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Marlovits**

Die Entwicklung des Gelenkersatzes, besonders an Hüft- und Kniegelenk, wird als einer der größten Erfolge der Orthopädie bezeichnet und hat zu einem Siegeszug der Endoprothetik bei Osteoarthritis geführt. Mittlerweile zeigt sich, dass besonders bei Patient*innen im jüngeren Alter die Zufriedenheit mit dem Gelenkersatz geringer ist und auch oft Folgeoperationen notwendig sind. Diese Erkenntnis hat die Notwendigkeit der Forschung zum Gelenkerhalt unterstützt und in den Mittelpunkt gerückt.

Die regenerative Medizin beschäftigt sich mit der Anwendung von biotechnologischen Verfahren, um degenerative Prozesse und Gewebeverlust zu kompensieren oder zu heilen. Einerseits hat dies zur Anwendung von Zelltherapieverfahren zur Geweberegeneration geführt, die mittlerweile im Bereich des Knorpeldefektes gut etabliert sind. Andererseits werden Blutderivate angewendet, um den entzündlich-degenerativen Prozess der Arthrose ins Gleichgewicht zu bringen und eine Homöostase von anabolen und katabolen Prozessen zu bewirken. Diese Therapieformen sind in ihrer Wirkung sehr komplex und mit den klassischen pharmakologischen Therapien mit Monosubstanzen schwer zu vergleichen. Durch die autologe Anwendung ergeben sich individuelle Technologien mit Produkten, die schwer standardisierbar sind.

Sowohl für die Zelltherapie im Bereich des Knorpeldefektes als auch für die Anwendung der Blutderivate liegen klinische Studien vor, die positive Effekte zeigen und zu einer verbreiteten Anwendung dieser Verfahren geführt haben. Diese Ausgabe zeigt einige Forschungsansätze und Anwendungsbeispiele der regenerativen Therapien auf und lädt zu einer kritischen Auseinandersetzung ein. Im Hinblick auf die epidemiologische Entwicklung der degenerativen Gelenkerkrankung und der Altersstruktur unserer Gesellschaft erscheint die Entwicklung von regenerativen Verfahren extrem wichtig, um den hohen Kosten und potenziellen Komplikationen von sowohl pharmakologischen Therapien als auch Gelenkersatzverfahren entgegenzuwirken. Abschließend noch herzlichen Dank an alle Autor*innen aus Forschung und Klinik, die hier beigetragen haben.

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc

Wissenschaftliche Beiräte

D. Aletaha, Wien; **W. Anderl**, Wien; **C. Bach**, Wien; **N. Böhler**, Linz; **P. Bösch**, Wr. Neustadt; **H. Boszotta**, Eisenstadt; **M. Breitenseher**, Horn; **W. Brodner**, Krems; **E. Cauza**, Wien; **D. Dammerer**, Krems; **K. Dann**, Wien; **M. Dominkus**, Wien; **U. Dorn**, Salzburg; **R. Dorotka**, Wien; **A. Engel**, Wien; **R. Eyb**, Wien; **C. Fialka**, Wien; **M. Friedrich**, Wien; **R. Ganger**, Wien; **A. Giurea**, Wien; **R. Graf**, Stolzalpe; **W. Graninger**, Graz; **W. Grechenig**, Graz; **F. Grill**, Wien; **J. Grisar**, Wien; **J. G. Grohs**, Wien; **G. Gruber**, Graz; **K. Gstaltner**, Wien; **J. Hochreiter**, Linz; **S. Hofmann**, Stolzalpe; **L. Holzer**, Klagenfurt; **H. Imhof**, Wien; **S. Junk-Jantsch**, Wien; **F. Kainberger**, Wien; **R. Kdolsky**, Wien; **K. Knahr**, Wien; **R. Kotz**, Wien; **P. Krepler**, Wien; **M. Krismer**, Innsbruck; **W. Lack**, Wien; **B. Leeb**, Stockerau; **R. Lunzer**, Graz; **K. Machold**, Wien; **R. Maier**, Baden; **S. Marlovits**, Wien; **M. Mousavi**, Wien; **T. Muellner**, Wien; **S. Nehrer**, Krems; **M. Nicolakis**, Wien; **M. Nogler**, Innsbruck; **A. Pachucki**, Amstetten; **G. Pflüger**, Wien; **R. Puchner**, Wels; **F. Rainer**, Graz; **H. Resch**, Salzburg; **P. Ritschl**, Wien; **K. Schatz**, Wien; **G. Schippinger**, Graz; **M. Schirmer**, Innsbruck; **W. Schneider**, Wien; **H. Seitz**, Judenburg; **F. Singer**, Laab i. W.; **H. Tilscher**, Wien; **K. Trieb**, Salzburg; **H.-J. Trnka**, Wien; **C. Tschauner**, Stolzalpe; **A. Ulreich**, Gröbming; **V. Vécsei**, Wien; **A. Wanivenhaus**, Wien; **R. Windhager**, Wien; **C. Wurnig**, Wien; **P. Zenz**, Wien; **J. Zwerina**, Wien

GESELLSCHAFTSMITTEILUNGEN

9 ÖGO

11 ÖGU

13 ÖGOuT / ÖGF

REGENERATIVE MEDIZIN & GELENKERHALT

14 Mesenchymale (Stamm-)Zellen: Zukunft der regenerativen Orthopädie?

M. Neubauer, Krems
D. Dammerer, Krems
S. Nehrer, Krems



20 Extrazelluläre Vesikel, die Botenstoffe der Regeneration

A. Otahal, Krems



23 Wirken Blutprodukte? Und wenn ja, wie? Grundlagen und Evidenz von PRP & Co.

S. Nehrer, Krems



28 Minced Cartilage: der wissenschaftliche Hintergrund

L. Moser, Krems
S. Nehrer, Krems



32 Regenerative Knorpeltherapien bei Kindern und Jugendlichen

M. M. Schreiner, Wien



38 Brauchen wir Biomaterialien in der Knorpelregeneration?

L. Hoffmann, Wien
C. Albrecht, Wien



42 Meniskusregeneration durch 3D-(Bio)Druck

A.-C. Moser, Krems
J. Fritz, Krems



44 Die p-rpS6-Zone: ein neuer Wundheilungsmarker

N. Ring, Wien
H. Dworak, Wien
M. Ogrodnik, Wien



47 Gelenkerhaltende Techniken für das Kniegelenk Nutzen von Knorpelchirurgie, Meniskus Chirurgie, Osteotomien und Biologika

S. Marlovits, Wien



50 Publiereportage Spherex: ACT 3.0

F. Obwegeser, Feldkirch



52 Publiereportage ACP in Orthopädie und Traumatologie: Hintergrund und klinische Erfahrungen

C. Deml, Innsbruck

SCHULTERCHIRURGIE

54 Langzeitergebnisse nach Latissimus-dorsi-Transfer bei irreparablen Läsionen der Rotatorenmanschette

R. Hart, Wien/Brünn
S. Luisi, Wien



2. ÖSTERREICHISCHER KONGRESS FÜR ORTHOPÄDIE & TRAUMATOLOGIE



© Gregor Titz

58 Selected Abstracts

RHEUMATOLOGIE

- 70** Systemische Sklerose (SSc)
**Neuer Risikoscore unterstützt die
Diagnose einer Lungenbeteiligung**
- 71** PsA: gute Langzeitdaten für Bimekizumab
- 72** CAR-T-Zellen gegen Myositis erfolgreich eingesetzt
- 72** axSpA: kein Vorteil für zusätzliche NSAR-Gabe
- 73** Pharma-News
MTX-ratiopharm® Fertigspritzen
Grüne Box: Methotrexat zur s.c. Applikation

- 74** EU-Projekt ENDOTARGET
**Endotoxämie als Trigger von
Entzündungen bei Arthritis**
- 76** Dopamin beeinflusst Knochenstoffwechsel
bei Arthritis
- 76** Kardiovaskuläres Risiko von JAK-Hemmern
- 77** Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
**Biomarker können Therapieerfolg
von Biologikum vorhersagen**
- 78** Immunsuppression und Impfen bei
chronisch-entzündlichen
Darmerkrankungen
V. Kitzberger, Linz
- 82** Stark erhöhte Inzidenz von
Vaskulitiden nach Covid
- 84** Sicca-Symptomatik: praktisches Vorgehen
L. Christ, Bern

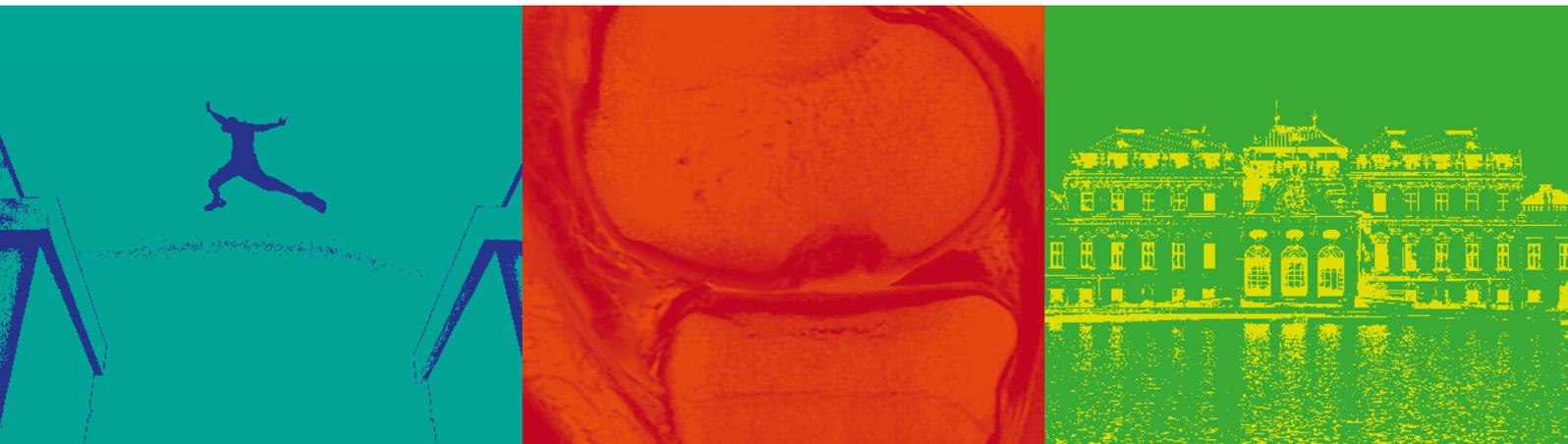
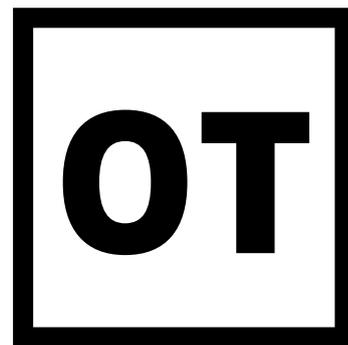


Impressum

Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. E-Mail: office@universimed.com. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Chefredaktion: Mag. Christine Lindengruen. E-Mail: christine.lindengruen@universimed.com. Projektleitung: Florian Korosec. E-Mail: florian.korosec@universimed.com. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Grafik: Amir Taheri. Produktion & Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes § 26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung nach § 25 MedienG: www.universimed.com/impressum. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 51,-, Einzelheft EUR 10,- inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. ISSN 1997-8308. Das Medium *JATROS Orthopädie & Traumatologie Rheumatologie* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■0918) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird nicht durchgehend eine gendergerechte Schreibweise verwendet. Es sind jedoch bei Personenbezeichnungen in der Regel alle Genderidentitäten gemeint.

GRENZEN ERWEITERN - INNOVATION IN ORTHOPÄDIE UND TRAUMATOLOGIE



OT Becken
OT Wirbelsäule
OT Kindes und Jugendalter
Prävention, Gelenkerhaltung
Polytraumamanagement
Periprothetische Fraktur
Transitionsmedizin
Refresher – Hüftsonografie nach Graf
Digitale Planungsworkshops, AI

OT Hand
OT Fuß
OT Konservativ und Rehabilitation
Endoprothetik
Tumororthopädie
Revisionen
Interdisziplinäre Therapieansätze
Gender und Diversity
Junges Forum – Meet the expert

2. Österreichischer Kongress für Orthopädie & Traumatologie

4.-6. Mai 2023

Hotel Andaz Vienna Am Belvedere

www.ot-kongress.at



in Zusammenarbeit mit:





OT-Kongress und Fortbildungsangebote

Liebe Kolleginnen und Kollegen! Heute möchte ich Sie auf spezielle Fortbildungsangebote der ÖGO aufmerksam machen.

Workshops im Rahmen des OT-Kongresses

Im Rahmen des OT-Kongresses sind zahlreiche Workshops geplant, die für Kongressteilnehmer kostenlos sind. Es gibt noch einige Restplätze, bitte melden Sie sich an. Nähere Informationen: www.ot-kongress.at. Anfragen können auch per E-Mail an ot-kongress@wma.co.at gerichtet werden.

Donnerstag, 4. Mai

Workshops Digitale Planung Hüft-TEP, Knie-TEP, Frakturen und Deformitäten: Den Teilnehmer*innen stehen Workstations mit Laptops zur Verfügung. Es werden Prinzipien der digitalen Planung anhand von praktischen Beispielen unterrichtet und geübt. Die Workshops werden von Orthopäd*innen und Traumatolog*innen gemeinsam mit EDV-Experten organisiert.

Sonografie-Workshops: Sonografie-gesteuerte Regionalanästhesie, Sonografie Rotatorenmanschette, Sonografie Small Part inkl. Nervendarstellung. Praktische Übungen am Modellpatienten mit hochqualitativen Ultraschallgeräten. Als Tutor*innen stehen Spezialist*innen aus den Bereichen Anästhesie und Schmerztherapie, Sportorthopädie und Radiologie zur Verfügung.

Freitag, 5. Mai

Unfallchirurgische Gipskurse: Gips-technik der oberen und unteren Extremität mit verschiedenen Materialien. Hands-on gemeinsam mit erfahrenen OP-Assistenten.

Hüftsonografie des Säuglings nach Graf am Phantom: Lagerung, Abtasttechnik, Gerätekunde. Kinderorthopädische Expertise garantiert.

PRP-Workshop: Platelet Rich Plasma. Herstellung, Applikation und wissenschaftlicher Hintergrund durch erfahrene Anwender.

Samstag, 6. Mai

Workshops Manuelle Medizin und Infiltrationstechniken: manuelle Medizin

Ausbildungsseminare der ÖGO zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung

Datum*	Ort	Thema
21.–22. 4. 2023	Wien	Wirbelsäulenchirurgie
tbd 2023	tbd	Handchirurgie
20.–21. 10. 2023	Graz	Sportorthopädie
3.–4. 11. 2023	Wien	Konservative Orthopädie/ESWT
10.–11. 11. 2023	Wien	Kinderorthopädie
24.–25. 11. 2023	Wien	Tumororthopädie
tbd 2024	Wien	Fußorthopädie
tbd 2024	Salzburg	Neuroorthopädie
tbd 2024	Wien	Grundlagen Orthopädie
tbd 2024	Wien	Schulterorthopädie
tbd 2024	Wien	Rheumaorthopädie
tbd 2024	Wien	Endoprothetik
* Termine vorbehaltlich evtl. Änderungen		

mit praktischen Übungen mit Pionieren der manuellen Medizin. Infiltrationstechniken an Wirbelsäule und Gelenken unter der Leitung des Arbeitskreises für konservative Orthopädie.

Workshops ESWT (Stoßwelle): Indikationen, Technik und praktische Übungen mit verschiedenen Geräten. Organisation: Arbeitskreis Stoßwelle/kons. Orthopädie.

Highlight!

Hüftsono-Refresher am Samstag, dem 6. Mai, 8–10.30 Uhr: Erstmals bietet die ÖGO einen Auffrischkurs für Kolleg*innen mit praktischer Erfahrung in der Hüftsonografie nach Graf an. Kursleiter aus ganz Österreich werden einen straffen Überblick zur Hüftsonografie geben. Inklusive Falldiskussionen. Frischen Sie Ihr Wissen auf!

Ausbildungsseminare zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung

Die ÖGO bietet 2023 und 2024 die bewährten Ausbildungsseminare an, die speziell auf die Vorbereitung zur Facharztprüfung

zugeschnitten sind. Koordinator ist unser Generalsekretär Dr. Peter Machacek. Die Seminare werden von den jeweiligen ÖGO-Arbeitskreisen organisiert. Anbei finden Sie eine Übersicht über die geplanten Seminare. Anmeldung und Details auf: www.orthopaedics.or.at.

Abschließend darf ich Sie noch einmal ganz herzlich zum OT-Kongress einladen. Er findet von 4.–6. Mai in Wien im Hotel und Konferenzzentrum Andaz Vienna Am Belvedere statt. Die Online-Anmeldung schließt am 24. April. Natürlich können Sie sich auch „last minute“ vor Ort anmelden!

Herzlichst

Univ.-Prof. Dr. Catharina Chiari, MSc
Präsidentin der ÖGO

Call for Abstracts:
Einreichung möglich von
30. März – 27. April 2023
www.unfallchirurgen.at

Wissen- schafts- preise der ÖGU

für die beste klinische
und die beste
experimentelle Arbeit
auf dem Gebiet
der Unfallchirurgie



Es wird angestrebt, die
Jahrestagung nach den Kriterien
des Österreichischen Umweltzeichens für
Green Meetings/Green Events auszurichten.



Aktuelles von der ÖGU

Liebe Mitglieder und Förder*innen! Liebe Unfallchirurg*innen, Orthopäd*innen und Traumatolog*innen!

Das Jahr schreitet voran, zahlreiche Abstracts wurden schon eingereicht und wir machen uns wieder an die Arbeit des Reviewens und der Programmzusammenstellung für die heurige Jahrestagung der ÖGU und der ÖGOUT. Bis zum Sommer sollte das Programm fertiggestellt sein und an alle Mitglieder versendet werden können.

Bis dahin haben wir aber noch einige weitere Highlights für Sie: Bevor wir in die Sommerpause gehen, findet am 12. Mai das 6. Interdisziplinäre Polytraumasymposium der ÖGU zum Thema „Schwerstverletztenmanagement im Wandel der Zeit“ im Van-Swieten-Saal der Medizinischen Universität Wien statt. Prof. Lukas Negrin von der Medizinischen Universität Wien, Leiter des Arbeitskreises Polytrauma der ÖGU, hat ein spannendes Programm zusammengestellt. Der erste Block widmet sich der abgestuften Versorgung in den Unfallabteilungen und Unfallkrankenhäusern Österreichs. Impulsvorträge und eine anschließende Round-Table-Diskussion stellen Ausstattung, Personalvorhaltung und Intensivkapazitäten der Versorgungsrealität in entlegenen lokalen und regionalen Traumazentren gegenüber. Herausforderungen, Versorgungssicherheit und Grenzen werden diskutiert.

Als zweiter Schwerpunkt wird das interdisziplinäre Schnittstellenmanagement aus Sicht verschiedener betroffener chirurgischer Disziplinen beleuchtet. Übergeordnetes Ziel sind die Kommunikation auf Augenhöhe und das gemeinsame Management der schwerstverletzten Patient*innen unter Berücksichtigung dessen, dass das Polytrauma nicht nur eine Aneinanderreihung von Verletzungen verschiedener Regionen ist, sondern ein eigenes Krankheitsbild mit zu erwartenden schweren systemischen Komplikationen, welches Zeitmanagement, Art und Reihenfolge der Versorgung bestimmen muss.

Eine große Herausforderung, die mit der demografischen Entwicklung einhergeht, sind die internistisch vorerkrankten, schwerverletzten Patient*innen, mit denen wir in den Schockräumen österreichischer

Kliniken immer häufiger konfrontiert werden. Diese sogenannten „internistischen Polytraumen“ bedürfen einer engen internistisch-unfallchirurgischen Abstimmung in der Erstellung eines Behandlungsplanes, der die Prämedikation, das Vorhandensein von Herz- und Organerkrankungen, die Gerinnungssituation und die Dringlichkeit zur Versorgung unfallchirurgischer Verletzungen berücksichtigt.

Abgerundet wird das Polytraumasymposium mit einem Block über das schwerstverletzte Kind, dessen physiologische und anatomische Besonderheiten zwingend die Behandlung in einem kinderchirurgischen Zentrum mit entsprechender intensivmedizinischer und anästhesiologischer Expertise erfordern. Gute Kompensationsmechanismen lassen häufig die Verletzungsschwere unterschätzen. Ein konsekutiver schneller Verfall des schwerstverletzten Kindes macht das Management in nicht ausgerüsteten Zentren vor Ort und letztendlich die Transferierung in ein kinderchirurgisches Zentrum schwierig.

Am 16. und 17. Juni findet wieder eine zweitägige ÖGU-Fortbildung statt. Doz. Stephan Grechenig, Fortbildungsreferent der ÖGU, hat dafür ein stets aktuelles, aber oft ausgespartes Thema, die „vergessene Kunst der konservativen Unfallchirurgie“, aufgegriffen. Durch forensischen, aber vor allem auch durch gesellschaftlichen Druck neigen wir immer mehr zu operativen Therapien, um vor allem gutachterlichen Stellungnahmen und den Anforderungen der Patient*innen gerecht zu werden. „Wer operiert, hat recht!“ war eine Einschätzung eines renommierten von mir geschätzten Gutachters, der sein Umfeld und die angeführte Thematik durch jahrelange Erfahrung gekannt und zur Gänze durchblickt hat. Doch welche Evidenz verbirgt sich hinter den operativen und konservativen Therapiemöglichkeiten? Wann können wir ein gutes Ergebnis nach welcher Therapie erwarten und welche Rolle spielen dabei das Aktivitätsniveau, die Lebensumstände und das Alter? Im Rahmen dieser Fortbil-

dung sollen Möglichkeiten, aber auch Techniken der konservativen Therapien gezeigt werden. Wir stellen uns die Frage, wie Ergebnisqualität für Patient*innen und forensische Sicherheit für die Behandelnden gewährleistet werden kann und welchen Stellenwert heute eine personalisierte Unfallchirurgie hat. Eine interaktive Teilnahme ist selbstverständlich erwünscht.

Nicht vergessen!

Einreichung für ÖGU-Wissenschaftspreise

Die ÖGU vergibt auch heuer wieder 2 Wissenschaftspreise zu je € 5000,-:

- für die beste experimentelle Arbeit auf dem Gebiet der Unfallchirurgie,
- für die beste klinische Arbeit auf dem Gebiet der Unfallchirurgie.

Die Einreichung ist bis 27. April 2023 möglich. Die Kriterien für die Einreichung entnehmen Sie bitte der ÖGU-Website.

Bewerbung für die ÖGU-Reisestipendien

Für 2023 wird für folgende Kongresse je 1 Stipendium vergeben:

- ECTES (7.-9. Mai 2023, Ljubljana): Bewerbungsfrist: 10. März 2023
- AGA (14.-16. September 2023, Berlin): Bewerbungsfrist: 21. Juli 2023
- DKOU (24.-27. Oktober 2023, Berlin): Bewerbungsfrist: 25. August 2023
- SICOT (21.-23. November 2023, Kairo): Bewerbungsfrist: 29. September 2023

Bitte schicken Sie Ihre Bewerbung per Mail an office@unfallchirurgen.at.

Ich freue mich auf Ihre Bewerbungen und auf rege Beteiligung an unserem Polytraumasymposium und unserer Fortbildung. Bis bald in Wien!

Mit kollegialen Grüßen

Prim. Priv.-Doz. Dr. **Vinzenz Smekal**
Präsident der ÖGU



Wir suchen:

Leidenschaft.
Menschlichkeit.
Fachliche Kompetenz.

Wir bieten:

Harte Arbeitsbedingungen.
Kleinen Lohn.
Große Wertschätzung.

Bewerben Sie sich jetzt!

www.aerzte-ohne-grenzen.at/einsatzmitarbeit

Aktuelles von der ÖGOUt

„I bin's, dei Präsident!“

Ein Präsident für alle Orthopäden und Traumatologen und Unfallchirurgen in der Niederlassung und im Krankenhaus, als Facharzt und in Ausbildung.

Die ÖGOUt ist unsere gemeinsame Vertretung und arbeitet eng mit der ÖGU und ÖGO zusammen. Ich freue mich nun sehr, unsere Fachgesellschaft mit unserem Vorstand für einige Zeit leiten zu dürfen. Das erklärte Ziel ist es, die nun wirklich gute und fruchtbare Zusammenarbeit weiter zu vertiefen und weiter in Richtung „ein Fach, eine Stimme“ zu arbeiten.

Gerade in diesen äußerst turbulenten Zeiten ist es wichtig, unsere Themen in großer Einigkeit und Geschlossenheit zu



© Mathis Fotografie

transportieren. Die Weichen sind nun durch die – teilweise sehr schwierige – Vorarbeit zahlreicher Kollegen aus Orthopädie und Unfallchirurgie gestellt. Es geht jetzt um die Differenzierung der Fachgesellschaft in standespolitisch, ausbildungstechnisch und fachlich wichtige Sektionen.

Auch freut es mich bekannt zu geben, dass wir 2025 unseren ersten großen gemeinsamen Jahreskongress veranstalten werden: für alle Orthopäden und Traumatologen und Unfallchirurgen.

Prim. Priv.-Doz. Dr. René El Attal
Präsident der ÖGOUt

ÖGF: Termine und Informationen

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Fußchirurgie

ÖGF-Fußforum

Wir haben aus der Not der Online-Meetings eine Tugend gemacht und die Online-Fortbildungsreihe „ÖGF-Fußforum“ ins Leben gerufen. Sie bietet Ihnen die Möglichkeit, im Rahmen einer interaktiven Online-Fortbildung Ihre eigenen Fälle zu präsentieren und zu diskutieren. Nach themenspezifischen Impulsvorträgen von Fußexpert*innen haben Sie die Gelegenheit, eigene Cases vorzustellen. Die Foren im letzten Jahr wurden bereits sehr gut besucht, wir würden uns über Ihre Teilnahme zum Thema „Das diabetische Fußsyndrom“ am 23. Mai 2023 freuen. Details finden Sie auf www.fussgesellschaft.at.

Konsensusmeeting ÖGF

Am 16. Juni 2023 um 14.00 Uhr trifft sich die ÖGF zur mittlerweile 18. Klausurtagung im Schloss Mondsee. Nach Kurz-

vorträgen und Diskussionen wird ein Konsens dazu erarbeitet. Die Teilnahme ist ÖGF-Mitgliedern vorbehalten, um Anmeldung wird gebeten.

Operationskurs „Traumatologie“

In Kooperation mit der Deutschen Assoziation für Fuß und Sprunggelenk (D.A.F.) wird der Operationskurs „Traumatologie“ vom 22.–23. September 2023 in Salzburg angeboten. Der Kurs wird zur Erlangung des Zertifikats Fußchirurgie der ÖGF und der D.A.F. angerechnet.

ÖGF-Wintertagung

Die Wintertagung der ÖGF ist für 24. November 2023 im Tagungszentrum Schloss Schönbrunn in Wien zum Thema „Das kleine Fuß-Übel“ geplant. Mitglieder und Gäste sind nach Voranmeldung herzlich willkommen.

ÖGF-Zertifikat Fußchirurgie

Seit 2018 verleiht die ÖGF das „Zertifikat für Fußchirurgie“. Voraussetzungen zum Erlangen desselben sind unter anderem der Besuch der in Kooperation mit der D.A.F. organisierten Operationskurse sowie der Nachweis von 100 Fußoperationen. Nähere Informationen zum Zertifikat finden Sie auf www.fussgesellschaft.at.

Wissenschaftspreis und Reisestipendium

Seit 2021 werden von der ÖGF ein Wissenschaftspreis sowie ein Reisestipendium für junge Kolleg*innen verliehen. Nähere Informationen erhalten Sie unter www.fussgesellschaft.at beziehungsweise per Mail an office@fussgesellschaft.at. ■

Informationen zu allen Veranstaltungen finden Sie unter www.fussgesellschaft.at.



Mesenchymale (Stamm-)Zellen: Zukunft der regenerativen Orthopädie?

Mesenchymale (Stamm-)Zellen („mesenchymal stem cells“, MSCs) sind eine vielversprechende Therapieoption in der Orthopädie und Traumatologie. Die Indikationen reichen von Knorpelläsionen und manifester Arthrose bis zu Muskelverletzungen und darüber hinaus. Die klinische Evidenz ist bei vielen dieser Indikationen gering. Dennoch konnte bei einigen Indikationen – wie BMAC in Kombination mit Scaffolds bei Knorpelläsionen – bereits ein moderater „body of evidence“ aufgebaut werden. Die Heterogenität von Produkten, Zellquellen, Prozessierungen etc. macht die wissenschaftliche Vergleichbarkeit von Methoden oft herausfordernd.

Let's change Ortho Care together!

Die regenerative Orthopädie und Traumatologie hat das Potenzial, ein chirurgielastiges Fach von einem reparativen-replazierenden Fokus hin zu einem regenerativen-präventiven zu disruptieren. Dies erfordert ein Umdenken von einer „Restitutio ad Optimum“ („so gut, wie es geht“) hin zu einer „Restitutio ad Integrum“ („zurück zur Unversehrtheit“). Dieses Neudenken des zugrunde liegenden Heilverständnisses ist eine zentrale Herausforderung in der Translation regenerativer Medizin. MSCs als Therapeutikum

sind in der regenerativen Orthopädie und Traumatologie eine zentrale Behandlungsoption bei unterschiedlichsten Indikationen wie Arthrose, Knorpelregeneration, Muskelverletzungen u. v. m. Ziel dieses Artikels ist, 1) eine Einführung zum Thema mit Hintergründen zu postulierten Wirkmechanismen zu geben, 2) klinische Evidenz für wichtige Anwendungen zu beleuchten und 3) zu versuchen, die Relevanz des Themas für die regenerative Orthopädie in toto zu beleuchten.

Ein in den frühen 2000er-Jahren abgeflachter „Hype“ hat sich besonders in der vergangenen Dekade zu einem kontinuier-

lichen Trend entwickelt. Dieser Trend spiegelt sich auch im weltweiten Output an Publikationen zum Thema wider, wie in bibliografischen Studien dargestellt werden konnte (Abb. 1).

Historie und Nomenklatur

Der Begriff „Stammzelltherapie“ wurde besonders in der vergangenen Dekade inflationär und unscharf begrenzt benutzt. Dieser Fehlgebrauch hat in Summe zu einigen negativen Konnotationen geführt.² Caplan et al. waren in den frühen 1990er-Jahren die Namensgeber.³ Die damalige

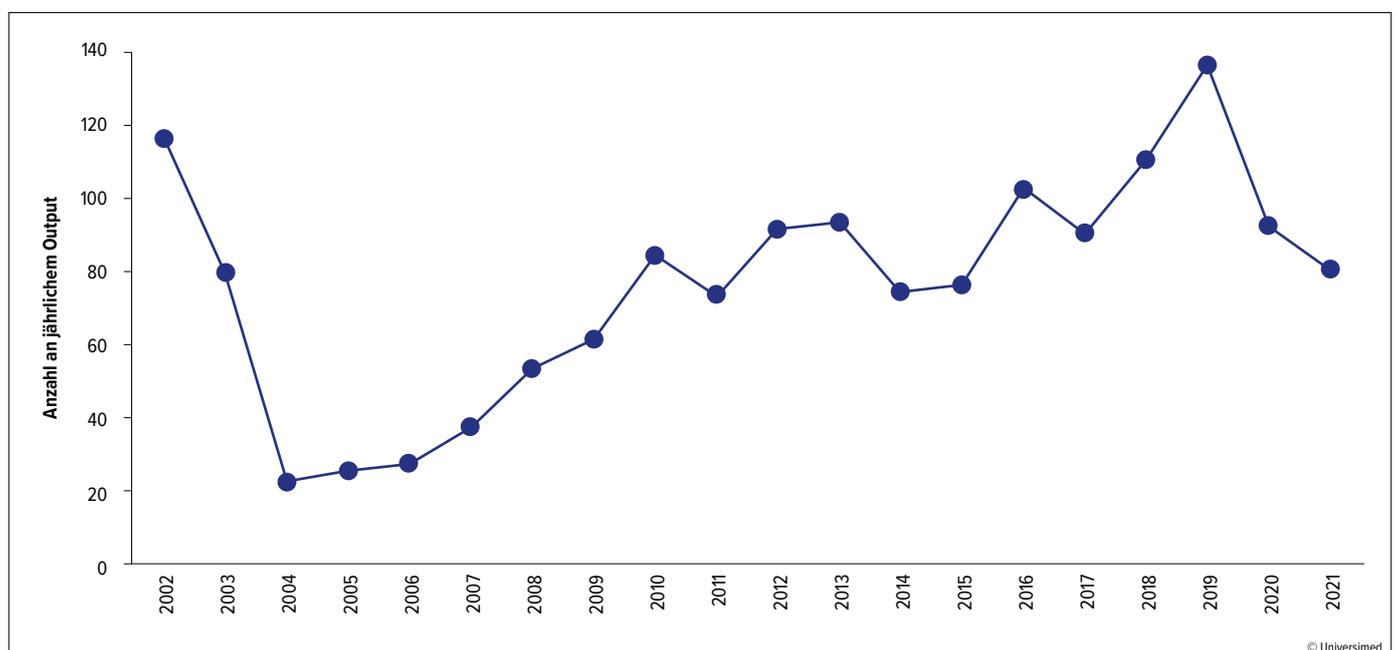


Abb. 1: Output an Publikationen zum Thema MSC in der Orthopädie (nach Deng et al. 2022)¹

Entdeckung, dass adulte MSCs im Gegensatz zu embryonalen Stammzellen existieren, die weiterhin das Potenzial haben, sich in verschiedene Zelltypen wie Adipozyten, Chondrozyten und Osteozyten (neben anderen) differenzieren zu können, war Grund für die Namensgebung.⁴ Zudem war sie Grund für diverse Hoffnungen auf therapeutische Einsatzmöglichkeiten insbesondere im Tissue-Engineering.

Nachdem die Biologie dieser Zellen über die nachfolgenden Jahre besser untersucht worden war, hat Caplan 2017 selbst eine Namensänderung vorgeschlagen.⁵ Zu der ursprünglichen Idee, dass MSCs primär aufgrund ihres Differenzierungspotenzials therapeutisch einsetzbar werden, zeigte sich, dass ebenso ihre parakrinen Faktoren Einfluss auf das sie umgebende Gewebe nehmen. Es konnte zwischenzeitlich gezeigt werden, dass MSCs beispielsweise immun- und apoptosemodulierend wirken.⁶ Vermittler dieser Effekte sind Botenstoffe wie diverse Wachstumsfaktoren, aber auch extrazelluläre Vesikel (EVs). Diese dienen vor allem einem Cargo-Mechanismus, bei dem auch nichtwasserlösliche Stoffe innerhalb der Vesikel transportiert werden können. Zu den prominentesten Frachten zählen diverse Micro-RNAs, die ihrerseits in den Targetzellen Wirkungen triggern können. Dieses komplexe „Reaktom“-Muster von EVs wurde bei autologen Blutprodukten an der Donau-Universität von Otahal et al. publiziert.⁷ Dabei zeigt sich, dass die Gesamtheit einer – eventuell auch klinisch – messbaren Wirkung durch eine Vielzahl einzelner ausgelöster Signalwege zustande kommt – per se eine Netzwerkwirkung.

EVs – insbesondere auch aus MSCs – könnten eine entscheidende Grundlage für zellfreie regenerative Medizin bilden. Eine mögliche Zukunftsvariante sind GMP („good manufacturing practice“)-Einrichtungen, in denen EVs von MSC-Banken für therapeutische Zwecke geerntet werden können.

Wegen dieser parakrinen Faktoren trat die ursprüngliche Idee, dass vor allem das Einwandern von MSCs in den Defekt und die dortige Differenzierung der Zellen zum Zielgewebe („Engrafting“) die Heilung fördern, etwas in den Hintergrund. Jedoch muss zwischen den Indikationen für die Anwendung der MSCs unterschieden werden. Eine osteochondrale Läsion beispielsweise braucht, wenn eine zellbasierte Therapie indiziert ist, eher Zellma-

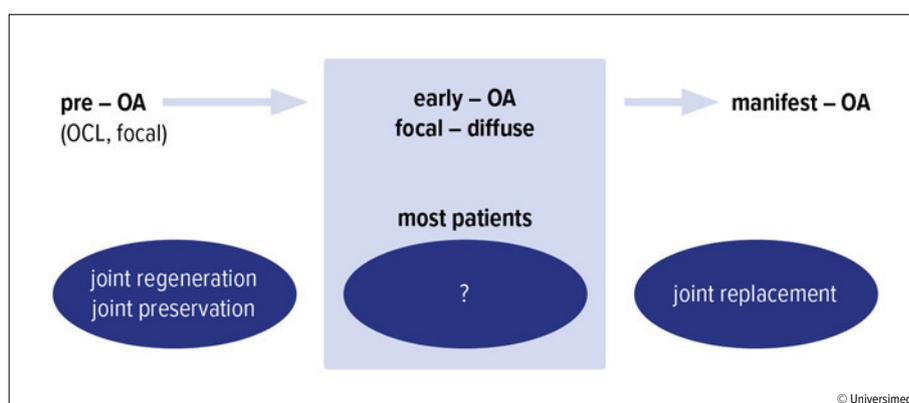


Abb. 2: Stufen der Arthrose und Therapien (OA = Osteoarthritis; OCL = osteochondrale Läsion)

terial in Kombination mit Scaffolds wie bei der autologen Chondrozytentransplantation. Ob MSCs in solchen Fällen zu vergleichbaren Ergebnissen wie die autologe Chondrozytentransplantation führen, bleibt in vielen Fällen noch unklar. In diesen Fällen könnte jedoch die ursprüngliche Theorie der Differenzierbarkeit der Zellen als therapeutischer Mechanismus eine Rolle spielen. Eine wichtige Frage dabei bleibt derzeit nur teilweise beantwortet: Können allogene Zellen ebenso gut in „host tissue“ integrieren wie autologe Zellen? Und im Falle autologer Zellen: Welche Rolle spielt das exakte Quellgewebe? Dieser Frage ist weiter unten ein kurzer Absatz gewidmet.

Bei Indikationen wie Osteoarthritis, bei denen zellbasierte Therapien eher kontraindiziert wären, ist das therapeutische Ziel primär, die Gelenkhomeostase weg von einer inflammatorisch-feindlichen hin zu einer physiologischeren zu bewegen, um den Restknorpel zu stabilisieren. Klassische Knorpelregeneration spielt vor allem bei fortgeschrittener Osteoarthritis keine Rolle! In diesem Fall steht der Wirkmechanismus bezogen auf die parakrinen Faktoren der MSCs im Verdacht, primär orchestrierend zu sein.

MSC-Quellgewebe

MSCs können aus vielen unterschiedlichen Geweben gewonnen werden, wie beispielsweise aus Nabelschnur, Knochenmark, Fettgewebe oder Synovialflüssigkeit.⁴ Für die Anwendung in der Orthopädie und Traumatologie wird meist das Knochenmark als Quellgewebe verwendet.⁴ Dieses ist interessant aufgrund der minimalen Zellmanipulation, die notwen-

dig ist, und der Möglichkeit der Point-of-Care-Anwendung.⁸

In der letzten Dekade drängte sich neben Knochenmark bzw. Knochenmarkaspiraten („Bone Marrow Aspirate Concentrate“, BMAC) zunehmend Fettgewebe als viable MSC-Quelle in die akademische Diskussion. Bestechend dabei war vor allem, dass Fettgewebe in vielen Fällen üppig vorhanden ist und die Entnahmemorbidity im Vergleich zu BMAC (vor allem aus dem Beckenkamm) überschaubarer wirkt.

Darüber hinaus scheint die weitere Subklassifikation des Quellgewebes Auswirkungen auf die Zelleigenschaften zu haben. MSCs aus Fettgewebe („adipose-derived“ MSCs = ASCs) haben nicht nur teilweise andere Eigenschaften als MSCs aus BMAC, sondern es gibt auch Unterschiede der biologischen Eigenschaften zwischen den ASCs von Fettgewebe aus unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen.

Unterschiede der biologischen Eigenschaften von MSCs

Verschiedene Faktoren beeinflussen die biologischen Eigenschaften von MSCs. Beispielsweise beeinflussen die Schritte in der Bearbeitung bzw. des Prozessierens die Zellen ebenso wie die Entnahmemodalität. Eine Strategie, um potenziell negative Einflüsse auf Zellen auszugleichen oder deren positive Eigenschaften zu unterstützen, ist deren Kombination mit Blutprodukten wie plättchenreichem Plasma. Dieses Konzept wurde seit ca. 2011 bereits in klinischen Studien verfolgt.^{9,10} Das Rationale war dabei, dass in Laborstudien gezeigt werden konnte, dass Blutprodukte die Differenzierungsfähigkeit sowie die Viabilität von MSCs beeinflussen können.^{11,12}

Autor	Arthrostadium	Quellgewebe	Ergebnis
Pak et al. 2017 ²³	nicht definiert	Fett (Abdomen)	Verbesserung von VAS und ROM
Song et al. 2018 ²⁴	≥ 2 KL	Fett (Abdomen)	Verbesserung von WOMAC, NRS-11 und SF-36
Lee et al. 2019 ²⁵	2–4 KL	Fett (Abdomen)	keine AEs, verbesserter WOMAC
Wong et al. 2013 ²⁶	nicht definiert	Knochenmarkspirat	Verbesserung von Tegner und IKDC
Vangsness et al. 2014 ²⁷	nicht definiert	Knochenmarkspirat	keine AEs, Verbesserung von Meniskusvolumen und VAS
Lamo-Espinosa et al. 2016 ²⁸	≥ 2 KL	Knochenmarkspirat	keine AEs, Verbesserung von VAS und WOMAC
Wang et al. 2016 ²⁹	moderat – schwer	Nabelschnur	Verbesserung von Lysholm, WOMAC und SF-36
Liu/Wang et al. 2019 ³⁰	nicht definiert	Nabelschnur	Verbesserung von Schmerz und ADL
Pak et al. 2019 ³¹	nicht definiert	Nabelschnur	Verbesserung von IKDC, VAS und WOMAC

ADL = „activities of daily living“; AE = „adverse event“; IKDC = International Knee Documentation Committee; KL = Kellgren Lawrence Scale; NRS = Numeric Rating Scale; ROM = „range of motion“; VAS = Visual Analogue Scale; WOMAC = Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

Tab. 1: Klinische Studien mit der Anwendung von MSCs bei Osteoarthritis; dabei werden jeweils drei Studien von den drei Quellgeweben (Fettgewebe, Knochenmarkspirat und Nabelschnurblut) vorgestellt

Ein anderer zentraler Faktor ist die Wahl des Ursprungsgewebes. Beispielsweise hat sich gezeigt, dass ASCs, die aus Fettgewebe des Hoffa-Fettkörpers stammen, ein deutlich höheres chondrogenes Differenzierungspotenzial aufweisen als jene aus subkutanem Fettgewebe, obwohl beide Quellgewebe per se Fett sind.^{13–15} Offensichtlich haben das Mikroenvironment und die anatomische Nische, in der sich histologisch gleiches oder ähnliches Gewebe befindet, einen entscheidenden Einfluss auf die Biologie der darin enthaltenen Zellen. Dieser Einfluss steht auch im Verdacht, klinisch-therapeutisch relevant zu sein.

Weitere die Biologie beeinflussende Faktoren sind die oben angesprochene Prozessierung der Zellen und ihre Anwendungsarten. Ähnlich wie bei Blutprodukten existiert im Bereich der MSCs eine große Heterogenität bezogen auf die Prozessierungsprotokolle und die daraus resultierenden Produkte. Wenn ASCs beschrieben werden, ist oft die Stromal Vascular Fraction (SVF) gemeint. In diesem Fall wird meist Kollagenase für die enzymatische Verdauung zugesetzt und nachher wieder entfernt.^{16,17} Diese SVF enthält neben ASCs eine große Anzahl an Zelltypen, wie unter anderem Fibroblasten oder weiße Blutkörperchen. Auch die Enzymzugabe beeinflusst die Biologie der zu applizierenden Zellen.^{16,17} Manche kommerziell erhältlichen Systeme hingegen verwenden eine rein mechanische Disruption von Fettgewebe, etwa mit Metallkügelchen.

Auch die Viabilität von Zellen ist bedeutend. Zellen, die ihre Viabilität verlieren, verlieren ihr regeneratives Potenzial. Beispielsweise ist die Zellexposition mit Kortikosteroiden ein negativer Einflussfaktor. Kortikosteroide reduzieren die Überlebensfähigkeit von MSCs, während Hyaluron den gegenteiligen Effekt hat.^{18,19} Ebenso muss bedacht werden, dass Lokalanästhetika, die meist an der Harvest-Stelle (bzw. am Beckenkamm oder bei der Entnahme von Fett ebendort) appliziert werden, einen negativen Effekt auf die Zellviabilität haben.

Dem steht gegenüber, dass viele autologe MSC-Anwendungen in einem Point-of-Care-Setting verwendet werden können, also am Ort der Entnahme wie dem OP direkt angewandt werden. Damit ist das Fenster für Ex-vivo-Zellmanipulationen deutlich kleiner als bei biotechnologischer Aufarbeitung von Zellen.

Auch konnte am Zentrum für Regenerative Medizin in Krams gezeigt werden, dass eine Kombination mit Blutprodukten, die ebenso in einem Point-of-Care-Setting Anwendung finden, vorteilhafte Effekte auf die Viabilität von MSCs hat, was den Nutzen einer Kombination unterstreicht.¹²

Die Bedeutung der MSC-Zellzahl

Der Anteil an MSCs in Knochenmarkspiraten rangiert in sehr geringen Prozentsätzen von 0,01–0,02%.²⁰ Vor dem Hintergrund solcher Zahlen drängt sich der Gedanke auf, dass der klinische Effekt

mit der Anzahl der angewandten Zellen korreliert. Die Ergebnisse einer Arbeit von Jo et al. unterstützen diesen intuitiven Schluss. Die Forschergruppe injizierte drei unterschiedliche Zelldosen in Knie mit Arthrose, beginnend bei 10×10^6 über 50×10^6 bis zu 100×10^6 Zellen. Höhere Zelldosen brachten signifikant bessere klinische Ergebnisse.²¹ Eine weitere Untersuchung zwei Jahre später zeigte ebenfalls, dass die positiven klinischen Effekte signifikant stärker in der Gruppe mit der höchsten Dosis waren.

Dem stehen jedoch kontraintuitive Untersuchungen wie die von Pers et al. gegenüber. Diese zeigten im Jahr 2016, dass autologe ASCs mit geringen Dosen von 2×10^6 als einzige Gruppe zu signifikanten Verbesserungen der klinischen Ergebnisse führten – anders als die beiden Gruppen mit höheren Zellzahlen von 10×10^6 und 50×10^6 Zellen.²² Somit ist nicht klar, welche Zellzahl – relativ oder absolut – anzustreben ist.

Klinische Anwendungen von MSCs

Es existieren unterschiedliche Indikationen für die Anwendung von MSCs in der Orthopädie und Traumatologie. Prominent zu erwähnen sind die Arthrose, wobei das Kniegelenk am meisten untersucht ist, sowie Knorpelläsionen, bei denen eine teilweise moderate Evidenz durch klinische Studien besteht. Die Genese von fokalen Knorpelschäden hin zur manifesten Arthrose kann in einen Zusammenhang gesetzt

werden. Erwähnenswert dabei ist, dass eine „Zwischenentität“, die frühe Arthrose (early OA), zunehmend in den Fokus rückt. MSCs scheinen in der Regeneration von Knorpel, also bei fokalen Knorpelläsionen, eine Rolle zu spielen, jedoch ebenso bei frühen (und späteren) Arthroseformen. Abbildung 2 gibt dazu einen Überblick.

Bei genauerer Betrachtung des Studiendesigns fällt oft auf, dass die Begriffsabgrenzung zwischen Knorpelläsionen, (Früh-)Arthrose und manifester Arthrose oft unscharf verwendet wird. Dieser Umstand trägt neben den oben erwähnten Gründen weiter zur Heterogenität der Anwendungen bei.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über klinische Studien, bei denen MSCs für Arthrose angewandt wurden, wobei eine zusätzliche Gliederung in die drei Quellgewebe (Fett, Knochenmark, Nabelschnur) in dieser Reihenfolge dargestellt ist.

MSCs als eine Zellquelle für die Regeneration von Knorpelläsionen sind ein spannender Ansatz, da sie das Potenzial bieten, Herausforderungen der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) zu begegnen, beispielsweise als alleinige Zellalternative, in Kombination mit Chondrozyten oder in erweiterten Anwendungen. Die aktuelle Literatur zeigt, dass MSCs aus verschiedenen Ursprungsgeweben, wie Nabelschnur oder peripherem Blut, mit Knochenmark-MSCs vergleichbar sind, was ihr Potenzial betrifft, Knorpelläsionen zu regenerieren.³² So konnte etwa von Koga et al. in einem Tiermodell gezeigt werden, dass die Transplantation von synovialen MSCs zu einer Produktion von Knorpelmatrix an der Stelle der Knorpelläsion führte. Auch konnte gezeigt werden, dass MSCs in tieferen Schichten des Defekts eher osteogen differenzierten. Vermutlich spielen die Umgebungsfaktoren wie die mechanische Robustheit eine Rolle bei der Differenzierungslinie, die die MSCs einschlagen.³³

Die Rolle von „Tissue residual“-MSCs in der sehr geringen Heilungstendenz oberflächlicher Knorpelläsionen bzw. auch deren Rolle bei Knorpeldegeneration ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Interessant ist, dass die Menge an synovialen MSCs oder auch derer, die wahrscheinlich aus dem Hoffa-Fettkörper stammen, in der Synovialflüssigkeit mit zunehmenden Knorpelläsionen bzw. -degenerationen (Meniskusdegeneration, Ligamentdegeneration etc.) zunimmt.^{32,34}

Aussichten und Herausforderungen in der Anwendung von MSCs

Damit sich regenerative Therapien etablieren können, sind neben den diskutierten Themen, wie etwa biologische Eigenschaften und klinische Anwendbarkeit, auch ethische Fragen und gesetzliche Vorschriften auf dem Weg zur Anwendung entscheidend. Ein breiter Konsens in der orthopädischen Gemeinschaft besteht darin, dass MSC-Applikationen sicher sind. Teratomformationen oder Ähnliches spielen keine Rolle. Dies ist ein bedeutender Unterschied zu embryonalen Stammzellen.³⁵

Regulierungen und der juristische Rahmen spielen sowohl bei der Richtung, in die geforscht wird, als auch bei der Anwendung von Therapien eine Rolle. So ist das Quellgewebe der Zellen bedeutend. Ein Fokus liegt auf der Unterscheidung zwischen gleichartiger und nicht gleichartiger Zellverwendung. Damit wäre etwa eine Transplantation von Zellen von gelenkfernen Geweben in Gelenke nicht erlaubt – was jedoch bei der Transplantation von ASCs aus subkutanem Fettgewebe in Gelenke passiert. Dies wird als „non-homologous use“ bezeichnet.³⁶

Diese Beispiele zeigen die Komplexität der klinischen Translation. Neben der Biologie und Evidenz beeinflussen kulturelle, rechtliche und legislative Bedingungen die Wahrscheinlichkeit der Translation maßgeblich.

Ausblick und Fazit

MSC-Therapien sind eine vielversprechende Strategie in der Behandlung von diversen Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems. In einigen Anwendungsbereichen liegen vielversprechende Ergebnisse aus der Grundlagenwissenschaft und in Tiermodellen vor. Diese müssen noch in der klinischen Anwendungsforschung durch randomisierte kontrollierte Studien ihre Wertigkeit in der Praxis zeigen. Die derzeitige Evidenzlage ist in den meisten Bereichen dünn.

Innovation ist entscheidend, um das Potenzial von MSCs zu erschließen und die aufgezeigten Herausforderungen zu meistern. Die Wahrscheinlichkeit klinischer Translation korreliert mit der Menge an Innovation, die auf soliden Daten basiert. Um den komplexen Prozess der Innovation und Translation zu optimieren,

hat sich die Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA) entschlossen, ein eigenes Komitee „Innovation und Translation“ unter der Leitung von Univ.-Prof. Dr. Stefan Nehrer zu gründen. Dessen Ziel ist es, durch systematische Maßnahmen wie das Vernetzen von Opinionleadern, Industrie, Wissenschaft, Klinik und Patient*innen in Formaten wie Think-Tanks, Symposien und Ähnlichem disruptive Innovation in der Orthopädie und Traumatologie zu ermöglichen. ■

Autoren:

Dr. **Markus Neubauer**, PhD^{1,2}

Assoc. Prof. Dr. **Dietmar Dammerer**²

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**^{1,2}

¹Zentrum für Regenerative Medizin

Donau-Universität Krems

²Karl Landsteiner Privatuniversität für

Gesundheitswissenschaften, Abteilung

für Orthopädie und Traumatologie,

Universitätsklinikum Krems

E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

- Deng Z et al.: Research trends of mesenchymal stem cells application in orthopedics: a bibliometric analysis of the past 2 decades. *Front Public Health* 2022; 10: 3472
- Warnung vor dubiosen Stammzell-Therapien. <https://kurier.at/wissen/wie-die-notlage-von-schwerkranken-ausgenutzt-wird-warnung-vor-stammzell-therapien/283.878.668> (accessed 26. Feb. 2023)
- Caplan AI: Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res* 1991; 9: 641-50
- Stoltz JF et al.: Stem cells and regenerative medicine: myth or reality of the 21st century. *Stem Cells Int* 2015; 2015: 734731
- Caplan AI: Mesenchymal stem cells: time to change the name! *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1445
- Barry F, Murphy M: Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 584-94
- Otahal A et al.: Functional repertoire of EV-associated miRNA profiles after lipoprotein depletion via ultracentrifugation and size exclusion chromatography from autologous blood products. *Sci Rep* 2021; 11: 5823
- Neubauer M et al.: Bone-marrow-aspirate-concentrate for chondral defects: surgical techniques, clinical applications and basic science. *Ann Jt* 2018; 3: 107
- Pak J: Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep* 2011; 5: 296
- Pak J et al.: Cartilage regeneration in humans with adipose tissue-derived stem cells and adipose stromal vascular fraction cells: updated status. *Int J Mol Sci* 2018; 19(7): 2146
- Hart PH et al.: Comparison of the suppressive effects of interleukin-10 and interleukin-4 on synovial fluid macrophages and blood monocytes from patients with inflammatory arthritis. *Immunology* 1995; 84: 536-42
- Neubauer M et al.: The effect of blood-derived products on the chondrogenic and osteogenic differentiation potential of adipose-derived mesenchymal stem cells originated from three different locations. *Stem Cells Int* 2019; 2019: 1358267
- Park JS et al.: The promotion of chondrogenesis, os-

teogenesis, and adipogenesis of human mesenchymal stem cells by multiple growth factors incorporated into nanosphere-coated microspheres. *Biomaterials* 2011; 32(1): 28-38 **14** Mochizuki T et al.: Higher chondrogenic potential of fibrous synovium- and adipose synovium-derived cells compared with subcutaneous fat-derived cells: distinguishing properties of mesenchymal stem cells in humans. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 843-53 **15** Wickham MQ et al.: Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 412: 196-212 **16** Zuk PA et al.: Human adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 4279-95 **17** Pak J et al.: Regeneration of cartilage in human knee osteoarthritis with autologous adipose tissue-derived stem cells and autologous extracellular matrix. *Biores Open Access* 2016; 5(1): 192-200 **18** Wong TY et al.: Hyaluronan keeps mesenchymal stem cells quiescent and maintains the differentiation potential over time. *Aging Cell* 2017; 16: 451-60 **19** Wyles CC et al.: Differential cytotoxicity of corticosteroids on human mesenchymal stem cells. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473: 1155-64 **20** Hernigou P et al.: Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1430-7 **21** Jo CH et al.: Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells* 2014; 32: 1254-66 **22** Pers Y-M et al.: Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose-escalation trial. *Stem Cells Transl Med* 2016; 5(7): 847-56 **23** Pak J et al.: Efficacy of autologous adipose tissue-derived stem cells with extracellular

matrix and hyaluronic acid on human hip osteoarthritis. *Biomed Res* 2017; 28(4): 1654-8 **24** Song Y et al.: Human adipose-derived mesenchymal stem cells for osteoarthritis: a pilot study with long-term follow-up and repeated injections. *Regen Med* 2018; 13: 295-307 **25** Lee WS et al.: Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase IIb, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8: 504-11 **26** Wong KL et al.: Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy* 2013; 29(12): 2020-8 **27** Vangsnæs CT et al.: Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96: 90-8 **28** Lamo-Espinosa JM et al.: Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med* 2016; 14(1): 246 **29** Wang Y et al.: [Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells by intra-articular injection for degenerative knee osteoarthritis]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2016; 30(12): 1472-7 **30** Wang L et al.: Efficacy and safety of umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for rheumatoid arthritis patients: a prospective phase I/II study. *Drug Des Devel Ther* 2019; 13: 4331-40 **31** Pak J-Y: Clinical outcomes of human umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells application in

knee osteoarthritis patients. *Osteoarthritis Cartilage* 2019; 27(Suppl 1): S511 **32** Broderick JM et al.: Optimizing stem cell engineering for orthopaedic applications. *J Am Acad Orthop Surg* 2014; 22: 63-5 **33** Koga H et al.: Synovial stem cells are regionally specified according to local microenvironments after implantation for cartilage regeneration. *Stem Cells* 2007; 25: 689-96 **34** Matsukura Y et al.: Mesenchymal stem cells in synovial fluid increase after meniscus injury. *Clin Orthop Relat Res* 2014; 472(5): 1357-64 **35** Hernigou P et al.: Cancer risk is not increased in patients treated for orthopaedic diseases with autologous bone marrow cell concentrate. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 2215-21 **36** Raposio E, Ciliberti RG: Clinical use of adipose-derived stem cells: European legislative issues. *Ann Med Surg* 2017; 24: 61-4

TERMIN

Gesellschaft der Ärzte

Mai ist Monat der Orthopädie im Billrothhaus

Jedes Semester stellt die Gesellschaft der Ärzte in Wien ein Fortbildungsprogramm quer über alle medizinischen Disziplinen zusammen. Im Mai 2023 wird der Schwerpunkt auf Orthopädie und den Bewegungsapparat gelegt:

- 3. Mai: Muskuläre Beschwerden/Neuropathien
- 10. Mai: Sportmedizin und Ernährung
- 17. Mai: Kinderorthopädie
- 24. Mai: Zeitgemäße Versorgung der Rhizarthrose
- 31. Mai: Arthroskopie

Beginn: jeweils 19 Uhr

Alle Veranstaltungen sind DFP-approbiert und werden hybrid abgehalten.

Details und Anmeldung:

www.billrothhaus.at/veranstaltungen



© Stefan Burghart

Subkutane Applikation mit **vorgefülltem Pen.**



Teriparatid ratiopharm®

Kein Patronenwechsel erforderlich

- Behandlung der **Osteoporose** bei postmenopausalen Frauen und bei Männern **mit hohem Frakturrisiko**
- **Knochenaufbauende Wirkung**
- **1 x täglich** 20 µg als subkutane Injektion
- Jede Packung enthält einen **vorgefüllten Injektor** (Pen) mit 28 Tagesdosen
- Gelbe Box RE2

ratiopharm

eine Marke von
teva



Extrazelluläre Vesikel, die Botenstoffe der Regeneration

Extrazelluläre Vesikel sind membranumschlossene biogene Partikel, die von den meisten Zelltypen synthetisiert werden können und als Transferplattform von Signalmolekülen zwischen unterschiedlichen Zelltypen fungieren. Die enthaltenen Moleküle bieten nicht nur eine Erklärung für die Wirkungsweise von bereits angewandten Therapien wie Blutproduktinjektionen oder mesenchymalen Stammzelltherapien, sondern eröffnen auch neue Perspektiven für die klinische Praxis als Botenstoffe der Regeneration.

Biogene Nanopartikel

Extrazelluläre Vesikel („extracellular vesicles“, EVs) ist ein Sammelbegriff für membranumschlossene biogene Nanopartikel mit etwa 30–1000 Nanometer Größe. Man unterscheidet verschiedene Kategorien von EVs, abhängig vom Biosyntheseweg in der Zelle. Exosomen werden 30–150 nm große EVs genannt, die in intrazellulären Kompartimenten durch intralumenale Abschnürung generiert und durch Fusion der dabei entstehenden multivesikulären Körperchen mit der Plasmamembran freigesetzt werden. Mikrovesikel mit 100–1000 nm Größe entstehen durch Abschnürung an der Plasmamembran. Die genannten EV-Kategorien und transportierte Cargos werden von Zielzellen durch Endozytose oder Membranfusion aufgenommen (Abb. 1). Apoptotische Zellen können ebenfalls Partikel in diesem Größenbereich oder größer freisetzen, welche als apoptotische Körperchen bezeichnet und phagozytotisch aufgenommen werden.¹

Molekulare Signalträger

Die meisten Zelltypen, wie zum Beispiel Blutzellen, Endothelzellen, neuronale Zellen, aber auch Bindegewebszellen oder Tumorzellen können EVs produzieren. Deshalb findet man EVs auch in allen Körperflüssigkeiten wie Blut und verschiedenen Blutprodukten, Urin, Milch oder Speichel.^{1,2} EVs wurden als „platelet dust“ bereits vor Jahrzehnten erstmalig beschrieben, ohne dessen Ursprung oder

Mechanismen der Biosynthese zu kennen.³ Erst mit der Entdeckung von EV-assoziierten microRNAs (miRNAs) wandelte sich die Perspektive und die ursprünglich als Abfall bezeichneten Partikel wurden als Träger von Signalmolekülen erkannt.^{4,5} Dadurch etablierte sich das Konzept von EVs als interzelluläre Botenstoffe oder Signalshuttles, die eine Reihe bioaktiver Moleküle – wie verschiedene Arten von RNA wie miRNA oder mRNA, aber auch DNA, Proteine und spezifische Lipide – zwischen Zellen durch den ganzen Körper transportieren können.¹ Dadurch gewannen EVs große Bedeutung in der Forschung und in zunehmendem Maß in einer Vielzahl präklinischer Studien und klinischer Anwendungen.

Nanokosmos von Blutprodukten

Die intraartikuläre Injektion von plasma- oder serumbasierten Blutprodukten ist eine häufig angewandte Behandlung in der Orthopädie und Traumatologie. Dabei kommen meistens autologe Präparate wie autologes konditioniertes Plasma (ACP), autologes konditioniertes Serum (ACS) oder verschiedene plättchenreiche Plasmapräparate wie zum Beispiel Citrat-antikoagulierte plättchenreiches Plasma (CPRP) zum Einsatz. Die Forschung zu den Wirkungsweisen dieser Produkte fokussierte sich in der Vergangenheit auf enthaltene Wachstumsfaktoren wie PDGF, VEGF oder TGF- β ,^{6–8} aber auch Gehalte von antiinflammatorischen Zytokinen wie IL-1ra.⁹ Eine neuere Studie legt nahe, dass die EVs

KEYPOINTS

- Extrazelluläre Vesikel sind biogene membranumschlossene Nanopartikel.
- Die meisten Zelltypen können extrazelluläre Vesikel freisetzen.
- Extrazelluläre Vesikel können molekulare Botschaften übermitteln.
- Signalmoleküle wie microRNAs regulieren Genexpression in Chondrozyten.

in diesen Blutprodukten ausreichend sind, um die Expression von chondrozytenspezifischen Genen wie SOX9 sowie Kollagen Typ II in vitro zu fördern und proinflammatorische Zytokinfreisetzung zu verhindern.² Es zeigte sich, dass der Großteil der Blut-EVs sowohl in einem plasma- als auch in einem serumbasierten Blutprodukt von Thrombozyten abgeleitet war und die Aktivierung des NF- κ B-Signaltransduktionsweges in Chondrozyten, der in der Arthrose eine zentrale Rolle spielt und ein therapeutisches Ziel darstellt,^{10,11} im Vergleich zum kompletten Blutprodukt effektiv inhibiert werden konnte. In weiterer Folge wurde nach einer mechanistischen Erklärung dieser regenerativen Effekte auf molekularer Ebene gesucht und es wurden Populationen von EV-assoziierten miRNAs identifiziert, die unter anderem gegen mehrere Komponenten des NF- κ B-Signaltransduktionsweges und IL-6-Expression gerichtet sind.¹²

Kooperative Proteinkorona

Regenerative Effekte werden nicht nur durch Faktoren bestimmt, die im Inneren eines EV transportiert werden, sondern auch durch extralumenale Signalmoleküle, wie zum Beispiel Wachstumsfaktoren, die an der Oberfläche von EVs in einer sogenannten Proteinkorona adsorbiert sind. Die Rekonstituierung der Proteinko-

rona von gereinigten EVs mit Wachstumsfaktoren wie VEGF, IGF und EGF steigerte die regenerativen Eigenschaften, während die gereinigten EVs allein weniger funktional waren.¹³ Diese Ergebnisse unterstreichen den Charakter von EVs als Transportplattform für unterschiedliche molekulare Botschaften.

Mediatoren der Zelltherapie

Eine stark beforschte Quelle für therapeutische EVs sind mesenchymale Stamm-/Stromazellen (MSCs), die unter anderem aus verschiedenen Geweben wie Knochenmark (BM-MSCs), Nabelschnur (UC-MSCs), aber auch Fettgewebe (AD-MSCs) gewonnen werden können.¹⁴ Die Zellen werden extrakorporal in speziellen Medien kultiviert, in welche die MSCs ihre EVs abgeben und aus denen die EVs angereichert werden. MSC-EVs induzieren immunmodulierende und entzündungshemmende Effekte und stabilisieren

das Gleichgewicht anaboler und kataboler Prozesse in der Gewebshomöostase, die bei verschiedenen Erkrankungen dereguliert ist. Diese regenerativen Effekte sind möglicherweise spezifisch abhängig vom jeweiligen Ursprung der EVs (Cai et al., 2020). Im Kontext der Arthrose konnte gezeigt werden, dass BM-MSC-EVs die Expression von COX2 und proinflammatorischer Interleukine wie IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17 unterdrücken. Durch die BM-MSC-EV-basierte Hemmung von TNF- α -vermittelter Entzündung von Chondrozyten konnte die Expression von Knorpelmatrix-abbauenden Enzymen (Matrixmetalloproteinasen) reduziert werden, was in weiterer Folge die Nettoproduktion von Kollagen Typ II und Proteoglykanen förderte.¹⁵ Diese Wirkungen von BM-MSC-EVs könnten durch miRNAs vermittelt werden wie miR-146a, welche den proinflammatorischen NF- κ B-Signaltransduktionsweg hemmt und in BM-MSC-EVs transportiert werden kann.^{16, 17}

Ein weiterer regenerativer Effekt, der durch UC-MSC-EVs – aber auch andere MSC-EVs – angestoßen werden kann, ist Angiogenese.^{18, 19} Die proangiogenetischen Eigenschaften von MSC-EVs können verstärkt werden, indem MSCs in Kultur Hypoxie ausgesetzt werden, was die Freisetzung einer EV-basierten Gegenantwort stimuliert, um Gefäßneubildung in unterversorgten Geweben zu fördern.^{20, 21}

AD-MSC-EVs zeichneten sich durch Verhinderung von Fibrose in verschiedenen Organen bei chronischen Erkrankungen wie diabetischer Nephropathie,²² pulmonarer Fibrose oder Leberzirrhose²³ aus. Auch in Studien zur Behandlung chronischer Wunden konnten AD-MSC-EVs erfolgreich eingesetzt werden und durch Wiederherstellung von Gewebshomöostase und Förderung verschiedener Phasen der Wundheilung, wie Regulation von Inflammation, Zellproliferation und Matrixremodelling, die Regeneration fördern.²⁴ Am Beispiel der Behandlung von mit IL-1 β sti-

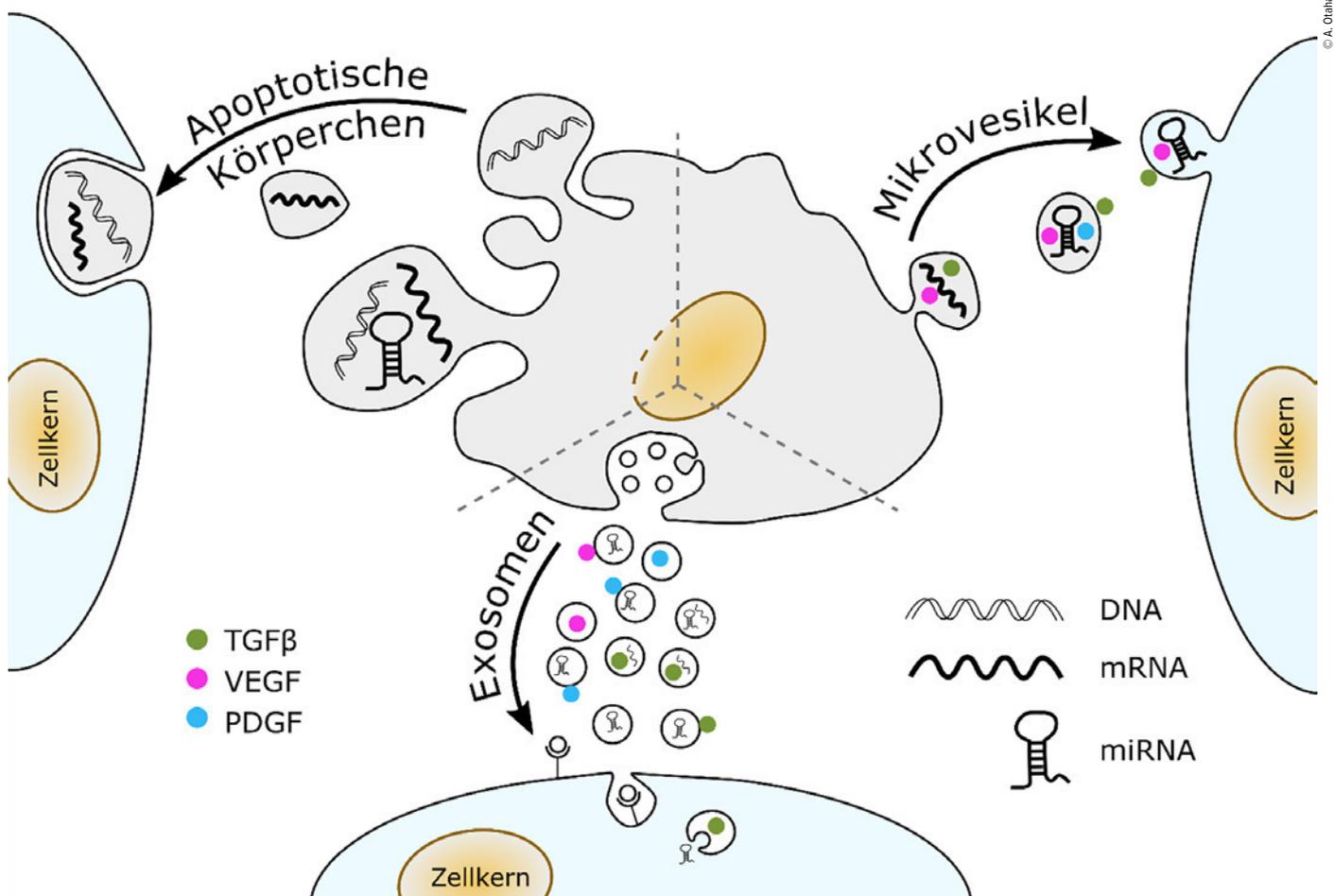


Abb. 1: Biosynthesewege von verschiedenen Kategorien extrazellulärer Vesikel, deren Aufnahmerouten und typische Arten von enthaltenen Signalmolekülen, wie verschiedene Sorten von Nukleinsäuren oder Wachstumsfaktor

mulierten Chondrozyten und synovialen Zellen mit AD-MSC-EVs in einer In-vitro-Studie zeigte sich, dass verschiedene Zelltypen unterschiedlich in Art und Stärke auf eine EV-basierte Therapie reagieren können.²⁵

Integration von Botschaften

Die genauen Wirkmechanismen der EVs und EV-assoziiierter Signalmoleküle und deren Beiträge zum therapeutischen Erfolg sind derzeit noch wenig bekannt. Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Signalmoleküle sind bestimmte Effekte vermutlich nicht mit einer oder wenigen Komponenten erklärbar, da es sich um ein pleiotropes Zusammenspiel von Faktoren handelt. Beispielsweise kann eine Vielzahl unterschiedlicher miRNAs in einer EV-Population enthalten sein. Jede Sorte von miRNA reguliert dabei eine oder mehrere mRNAs in einer Zielzelle, während die Proteintranslation einer Art von mRNA von einer oder mehreren miRNAs beeinflusst werden kann. Dadurch ergibt sich ein hochkomplexes Netzwerk möglicher Regulationsstufen. Dabei könnten synergistische Effekte von Gruppen von miRNAs von essenzieller Bedeutung sein, wenn mehrere Komponenten desselben Signaltransduktionsweges gleichzeitig reguliert werden. Auch wenn die Menge einzelner EV-assoziiierter miRNAs für sich allein keinen relevanten Effekt hat, könnten durch dieses Zusammenspiel klinisch relevante Resultate erreicht werden unter gleichzeitiger Vermeidung von Nebeneffekten, die einzelne hochkonzentrierte miRNAs in anderen Zellen des Gewebeverbands mit sich bringen könnten.

Potenzial EV-basierter Therapien

Nichtsdestotrotz sind EVs vermutlich die Basis für die Wirkungsweise von MSC-basierten Zelltherapien, die in der orthopädischen und traumatologischen Praxis angewandt werden.²⁶ Ein Vergleich von BM-MSCs und BM-MSC-EVs erbrachte den Nachweis, dass es ausreicht, BM-MSC-EVs intraartikulär zu injizieren, um Knorpelregeneration in einem Mausmodell zu fördern.²⁷ Da intraartikulär verabreichte MSCs sich selten bis gar nicht in defektes Knorpelgewebe integrieren,²⁸ aber dennoch regenerative Effekte bei dieser Zell-

therapie auftreten, bieten MSC-EVs als Boten der Regeneration eine oder die Erklärung für klinisch beobachtbare Effekte. Die Entwicklung rein auf EVs basierender Therapien würde einige Nachteile von Zelltherapien umgehen, welche in möglichen Abstoßungsreaktionen oder unkontrollierter Differenzierung an der Implantationsstelle bestehen, was komplizierte Zulassungsverfahren mit sich bringt. Zusätzlich bieten die Lagerfähigkeit und bessere Standardisierbarkeit weitere Argumente für den Einsatz von EVs in der regenerativen Medizin. Einige Fragen bleiben allerdings noch offen, besonders in Bezug auf die Aufklärung von Wirkungsmechanismen, optimale Applikationsrouten und Dosierung, um EVs als Botenstoffe der Regeneration in der Klinik effektiv anwendbar zu machen. ■

Autor*innen:

Alexander Otahal, PhD, MSc
Ass.-Prof. Mag. **Andrea De Luna**, PhD
Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc
Zentrum für Regenerative Medizin
Universität für Weiterbildung Krems

Korrespondierender Autor:

Alexander Otahal, PhD, MSc
E-Mail: alexander.otahal@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

1 Yáñez-Mó M et al.: Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27066 **2** Otahal A et al.: Characterization and chondroprotective effects of extracellular vesicles from plasma- and serum-based autologous blood-derived products for osteoarthritis therapy. *Front Bioeng Biotechnol* 2020; 8(1114): 584050 **3** O'Brien JR: The platelet-like activity of serum. *Br J Haematol* 1955; 1(2): 223-8 **4** Johnstone RM et al.: Exosome formation during maturation of mammalian and avian reticulocytes: evidence that exosome release is a major route for externalization of obsolete membrane proteins. *J Cell Physiol* 1991; 147(1): 27-36 **5** Valadi H et al.: Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; 9(6): 654-9 **6** Cavallo C et al.: Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 6591717 **7** Klatte-Schulz F et al.: Comparative analysis of different platelet lysates and platelet rich preparations to stimulate tendon cell biology: an in vitro study. *Int J Mol Sci* 2018; 19(1): 212 **8** Amable PR et al.: Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell Res Ther* 2013; 4(3): 67 **9** Kardos D et al.: The composition of hyperacute serum and platelet-rich plasma is markedly different despite the similar production method. *Int J Mol Sci* 2019; 20(3): 721 **10** Rigoglou S et al.: The NF-κB signalling pathway in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45(11): 2580-4 **11** Roman-

Blas JA et al.: NF-κB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006; 14(9): 839-48 **12** Otahal A et al.: Functional repertoire of EV-associated miRNA profiles after lipoprotein depletion via ultracentrifugation and size exclusion chromatography from autologous blood products. *Sci Rep* 2021; 11(1): 5823 **13** Wolf M et al.: A functional corona around extracellular vesicles enhances angiogenesis, skin regeneration and immunomodulation. *J Extracell Vesicles* 2022; 11(4): e12207 **14** De Luna A et al.: Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles – silver linings for cartilage regeneration? *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 593386 **15** Vonk LA et al.: Mesenchymal stromal/stem cell-derived extracellular vesicles promote human cartilage regeneration in vitro. *Theranostics* 2018; 8(4): 906-20 **16** Wu H et al.: Extracellular vesicles containing miR-146a attenuate experimental colitis by targeting TRAF6 and IRAK1. *Int Immunopharmacol* 2019; 68: 204-12 **17** Mann M et al.: An NF-κB-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses. *Nat Commun* 2017; 8(1): 851 **18** Divband S et al.: Human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived small extracellular vesicles can be considered as cell-free therapeutics for angiogenesis promotion. *Cell J* 2022; 24(11): 689-96 **19** Rautiainen S et al.: Angiogenic effects and crosstalk of adipose-derived mesenchymal stem/stromal cells and their extracellular vesicles with endothelial cells. *Int J Mol Sci* 2021; 22(19): 10890 **20** Almeria C et al.: Hypoxia conditioned mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles induce increased vascular tube formation in vitro. *Front Bioeng Biotechnol* 2019; 7: 292 **21** Pulido-Escribano V et al.: Role of hypoxia preconditioning in therapeutic potential of mesenchymal stem-cell-derived extracellular vesicles. *World J Stem Cells* 2022; 14(7): 453-72 **22** Grange C et al.: Stem cell-derived extracellular vesicles inhibit and revert fibrosis progression in a mouse model of diabetic nephropathy. *Sci Rep* 2019; 9(1): 4468 **23** Rong X et al.: Human bone marrow mesenchymal stem cells-derived exosomes alleviate liver fibrosis through the Wnt/β-catenin pathway. *Stem Cell Res Ther* 2019; 10(1): 98 **24** Long C et al.: Therapeutic potential of exosomes from adipose-derived stem cells in chronic wound healing. *Front Surg* 2022; 9: 1030288 **25** Cavallo C et al.: Small extracellular vesicles from adipose derived stromal cells significantly attenuate in vitro the NF-κB dependent inflammatory/catabolic environment of osteoarthritis. *Sci Rep* 2021; 11(1): 1053 **26** Berebichez-Fridman R et al.: The holy grail of orthopedic surgery: mesenchymal stem cells – their current uses and potential applications. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 2638305 **27** Cosenza S et al.: Mesenchymal stem cells derived exosomes and microparticles protect cartilage and bone from degradation in osteoarthritis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16214 **28** Satué M et al.: Intra-articularly injected mesenchymal stem cells promote cartilage regeneration, but do not permanently engraft in distant organs. *Sci Rep* 2019; 9(1): 10153



Wirken Blutprodukte? Und wenn ja, wie?

Grundlagen und Evidenz von PRP & Co.

Die therapeutische Anwendung von Blutbestandteilen hat eine lange Geschichte und wurde durch die Entwicklung von ambulanten Verfahren verbreitet (Point of Care). Dadurch sind besonders Thrombozytenkonzentrate wie PRP in den Fokus des Interesses gekommen. Durch die Vielzahl der Gewinnungs- und Anwendungstechnologien und der individuell unterschiedlichen Zusammensetzungen dieser Blutderivate ist es schwierig, Generelles zur Wirksamkeit und zu Indikationen zu postulieren. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass neben den schon bekannten Wachstumsfaktoren auch nachhaltige Veränderungen durch extrazelluläre Vesikel als Botenstoffe eine Rolle spielen. Das Ziel wäre, durch standardisierte Herstellungsverfahren zu einer besseren Wirksamkeitsdarstellung zu kommen und den klinischen Einsatz evident abzusichern.

Wie wirken Blutderivate ?

Die Geschichte von Blut in der Medizin geht weit zurück und hat in der modernen Medizin mit dem Einsatz von Fibrin als Hämostyptikum und Klebesubstanz um 1905 eine erste spezifische Anwendung erfahren. Kingsley hat 1954 den Begriff „platelet-rich plasma“ im Zusammenhang mit Gerinnungsexperimenten geprägt und Marx berichtete PRP als regenerative Therapie bei der Knochenbildung, was dann zu verschiedenen Anwendungen von Fibrin und Thrombozytenkonzentraten als Gel, Membran oder Lysat vor allem bei Wundheilungsstörungen führte.

Die breite klinische Einführung von PRP erfolgte in den späten 1990er-Jahren, als es für klinische Interventionen in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie eingesetzt wurde. Im Jahr 2010 gewann die Anwendung in der Sportmedizin zur Heilung von Sportverletzungen an Popularität, wohl ausgelöst durch einen Bericht der New York Times über die erfolgreiche Anwendung bei einem Footballspieler beim Superbowl, was den endgültigen Durchbruch brachte – so viel zur Frage der Wissenschaftlichkeit, warum sich medizinische Errungenschaften manchmal durchsetzen.

Plättchenreiches Plasma (PRP) ist ein Produkt, welches Blutplättchen konzentriert in einer Plasma- oder Serumsuspension enthält. Die Gewinnung von PRP erfolgt aus dem Vollblut einer Person durch

Zentrifugation, um eine Trennung der Bestandteile des Blutes zu erreichen. Die meisten Präparationen umfassen die Entnahme von autologem Vollblut mit Citrat als Antikoagulans, bevor das Blut zentrifugiert wird. Typischerweise verwendete Antikoagulanzen sind Citratdextrose oder Heparin, wobei diese dazu beitragen, dass die Trennung der Blutplättchen erleichtert wird, ohne dass dabei ihre granulären Moleküle zerstört werden. Einige Systeme enthalten kein Antikoagulans, jedoch das zellfreie Plasma, welches die Gerinnungsfaktoren enthält, wobei es ohne Zugabe von Antikoagulanzen zur Gerinnung von PRP kommen kann, wenn dieses verabreicht wird.

Entsprechend dem Zentrifugationsgradienten trennt sich die flüssige Phase (das Plasma/Serum) von korpuskulären Anteilen, wie Thrombozyten und Erythrozyten. Dazwischen liegt eine unscharfe Übergangszone, der „buffy coat“, in dem sich auch Leukozyten und Proteinfractionen sammeln. So werden dann entweder die Plasma-/Serumfraktion allein oder/und der „buffy coat“, der gegebenenfalls auch ein zweites Mal zentrifugiert wird, für die Applikation verwendet. Dies macht einen großen Unterschied hinsichtlich der Konzentration von Zellanteilen und Proteinen, wie Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Die häufigsten von PRP freigesetzten Wachstumsfaktoren sind TGF- β , IGF-1, FGF-2, PDGF-BB und VEGF. Allerdings un-

terscheidet sich die Thrombozytenkonzentration in PRP von Spender zu Spender in Abhängigkeit vom Ausgangswert im Vollblut sowie von der Technologie und Dauer der Zentrifugation. Durch die Zentrifugation sind Thrombozyten im PRP 4- bis 8-mal konzentrierter als im Vollblut vorhanden. Neue Trennungszentrifugen können verschiedene PRP-Variationen in einer Zentrifuge herstellen und sind geschlossene Systeme, was die Infektionssicherheit deutlich erhöht (Abb. 1).

Das Zentrum für Regenerative Medizin befasst sich in der Erforschung der Wirksamkeiten von Blutderivaten mit extrazellulären Vesikeln (EV), die als Messenger zwischen den einzelnen Zellpopulationen fungieren, verschiedene Prozesse in den Heilungskaskaden beeinflussen können und ihre Wirkung durch langfristige Genaktivierung entfalten. EV sind nanogroße Membranvesikel, die Mikro-RNA (mi-RNA) und Wachstumsfaktoren im Vesikel, aber auch auf der Membran (Protein-Corona) enthalten. Mi-RNA kann in den Zellen eine Änderung der Genexpression und Proteintranslation steuern und so nachhaltig inflammatorische, regenerative (anabol/katabol) sowie immunmodulatorische Prozesse beeinflussen. Das Repertoire dieser mi-RNA in den Vesikeln ist komplex: Es konnten antiinflammatorische und regenerativ wirkende Fraktionen isoliert werden, die hypothetisch den komplexen Krankheitsprozess der Osteoarthritis wieder ins

Gleichgewicht bringen und somit eine nachhaltige und auch langfristige Wirkung erzielen. Das erklärt, warum solche Blutderivate über Zytokine und Wachstumsfaktoren sofort Wirkungen haben, welche aber aufgrund der kurzen Halbwertszeit vor Ort und der Instabilität der Proteine nur sehr kurzfristig sein können. Die mi-RNA der EV verändert aber nachhaltig das Zellverhalten und führt zu langfristigen Effekten.⁴ In experimentellen Anwendungen von EV konnten solche nachhaltigen antiinflammatorischen und regenerativen Effekte gezeigt werden, wobei sie verschiedene inflammatorische Aktivierungswege (IL1, TNF-alpha, NF-kappaB) beeinflussen. Derzeit werden verschiedene Herstellungstechnologien daraufhin untersucht, inwieweit eine Standardisierung der Wirksamkeit der Blutprodukte möglich ist, wobei die Zusammensetzung der Faktoren von Patient zu Patient sehr unterschiedlich ist, aber die Muster der Zusammensetzung an Wachstumsfaktoren und das Repertoire an EV entscheidend für langfristige Therapieerfolge sind.

Die Aktivierung von Blutplättchen wird oft als ein Aufbrechen der Blutplättchen fehlinterpretiert. Thrombozyten werden während des Gerinnungsprozesses des Blutes aktiviert und beginnen in der Regel innerhalb von 10 Minuten nach dem Gerinnungsprozess Wachstumsfaktoren zu sekretieren. Etwa 95% dieser Faktoren wer-

den 1 Stunde nach der Aktivierung freigesetzt. Einige Techniken zur Präparation des PRP verwenden Thrombin, um die Blutplättchen zu aktivieren, einen Clot zu bilden und eine Lösung freizusetzen, die alle Wachstumsfaktoren enthält (Tab. 1). Andere Techniken verwenden Antikoagulanzen wie Heparin, Natriumcitrat oder Citratdextrose, um die Gerinnung zu verhindern und die wachstumsfaktorenreiche Serumlösung zu gewinnen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Heterogenität der verschiedenen verwendeten Technologien und der damit verbundenen unterschiedlichen Zusammensetzung der Blutderivate in den Studien viele Fragen in der Beurteilung des Behandlungsprinzips an sich offenlassen. PRP ist ein gängiger Begriff geworden, der vielfältig in der Literatur beschrieben wird, jedoch verwenden kommerzielle Systeme oft unterschiedliche Terminologien, wie: autologes konditioniertes Plasma, plättchenangereichertes Plasma, plättchenreiches Konzentrat, Plättchenlysat und andere mehr. Kritische Faktoren sind dabei das unterschiedliche Volumen des entnommenen Vollblutes, die Geschwindigkeit und Spinzeit der Zentrifugation, die Zugabe eines Antikoagulans oder eines Aktivators sowie die Konzentration der Leukozyten im PRP. Die Funktionalität von EV spielt hier sicher eine große Rolle und muss im Zusammenspiel mit dem

Freiwerden von Proteinen aus den Granula der Thrombozyten gesehen werden.

Letztendlich ergeben sich auch in der Beurteilung der Wirksamkeit neue Aspekte für die differenzierte Anwendung. So könnten aktivierte Arthrosen mit Erguss und sogenannte trockene Arthrosen ohne synovialen Reizzustand therapeutisch unterschiedliche PRP bekommen. Weiters können auch Rückschlüsse auf die inkonstante Effizienz in der Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen gezogen werden und damit könnte erklärt werden, warum solche regenerative Verfahren bei sogenannten Non-Respondern gar nicht wirken.

Die Komposition antiinflammatorischer oder regenerativer kataboler Faktoren wird durch die Zusammensetzung maßgeblich beeinflusst und bewirkt komplexe Reaktionen. Sieht man aber auf die komplexen Zusammenhänge inflammatorischer, degenerativer kataboler Prozesse, wie sie bei der Osteoarthritis vorkommen, so erscheint es sinnvoll, hier nicht mit Monosubstanzen, sondern mit dynamischen reaktiven Therapiekonzepten wie Blutderivaten erfolgreich eine Gelenkshomöostase herzustellen. Da der phasenhafte Verlauf der Arthrose solche passageren Aktivierungszustände kennt, die auch oft ohne Therapie wieder symptomarm werden, erscheint es ein therapeutisches Ziel, diesen Mechanismus zu unterstützen.

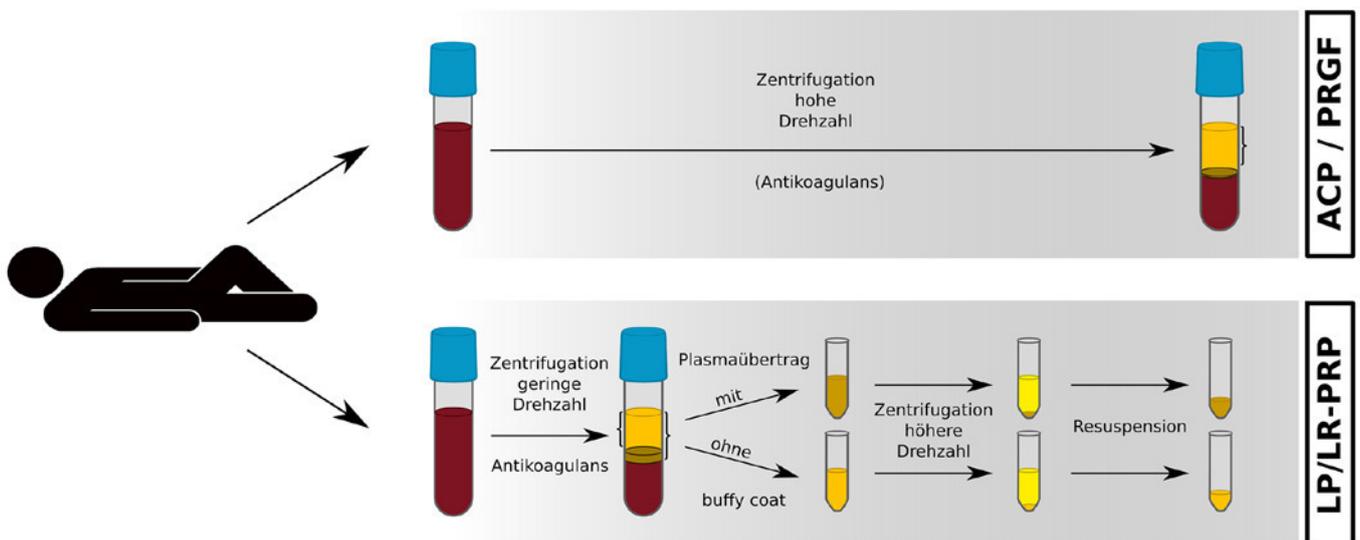


Abb. 1: Verschiedene Möglichkeiten der Techniken zur Zentrifugation des Vollblutes mit oder ohne Antikoagulanzen zur Herstellung von Blutderivaten

System	Volume of whole blood (ml)	Volume of PRP (ml)	Platelet concentration (fold change)	Activation	Leukocyte concentration
Rooyagen Kit	35–40	4–6	4–6x	no activation	yes
AG Curasan	10	6–7	2x	CaCl ₂	yes
Arthrex ACP System (Naples, FL)	9	2–4	2–3x	none if used within 30 minutes	no
Regenlab	8	4	1,7x	autologous thrombin or calcium gluconate	yes
Biomet GPS Recover Platelet Separation Kit (Warsaw, IN)	Mini GPS3 27 or 54	3–6	2,07x	Thrombin CaCl ₂	yes (fold change 5,4); platelet concentrate buffered by adding 0,05 ml of 8,4% sodium bicarbonate to each ml of platelet concentrate
Cascade Fibrinet Platelet Rich Fibrin Matrix (PRFM)	9–18	4–9	1,6x	CaCl ₂	no
Plateltext	16	6 and 10	1–2x	Batroxobin for gel	yes
Cytomedix Angel	40–180	2–5	4,3x	none	yes
Harvest (Plymouth, MA); Smart PRP2APC (Warsaw, IN)	50 or 100	3–9 or 10–20	7x	Thrombin CaCl ₂	yes (fold change 2,3)
Magellan-Medtronic (Minneapolis, MN)	30–60	6	2,8–7x	CaCl ₂	yes (fold change 3,2)
Emcyte (Fort Myers, FL)/ Genesis CS/Exactech (Gainesville, FL) Accelerate	30 or 60	3 or 10	7–10x		yes
BTI PRGF (Vitoria-Gasteiz, Spain)	9–72	4–32	2–3x	CaCl ₂	no

PRP = platelet-rich plasma; PRGF = platelet-derived preparation rich in growth factors

Tab. 1: Kommerziell erhältliche Präparationssysteme für PRP (adaptiert nach Laver et al.)⁷

PRP für intraartikuläre Anwendungen bei degenerativer Gelenkerkrankung

Die evidenzbasierte Betrachtung der Anwendung von Blutderivaten ist kontrovers und erst vor Kurzem hat eine in JAMA publizierte RCT-Studie die Wirksamkeit von PRP bei Gonarthrose kritisch hinterfragt, wobei keine verbesserte Wirkung gegenüber Placebo gezeigt werden konnte.¹ Im selben Zeitraum erschienen aber zwei RCT-Studien, die eine signifikante

Wirksamkeit von PRP gegenüber Placebo bei Arthrosepatienten zeigen konnten.^{2,8}

Wem also glauben? Die Gründe für die hohe Variabilität liegen einerseits darin, dass die Studien oft keine ausreichende Stratifikation der Arthrosepatienten beinhalten, wobei der Arthrosegrad hier nur eine mögliche Differenzierung neben vielen anderen Faktoren, wie BMI, Lebensgewohnheiten, Ernährung, Sport sowie Belastungs- und Schmerzanamnese und Krankheitsdauer, wäre. Weiters geht man zurzeit von zumindest vier Aktivierungs-

mechanismen der inflammatorisch-degenerativen Kaskaden bei Arthrose aus, sodass hier Synoviaanalysen gemacht werden müssten, um den Typ der Arthrose festzulegen.

Arthrosepatient ist also nicht gleich Arthrosepatient. Somit gibt es gemischte Kohorten, bei denen Effekte nicht eindeutig zugeordnet werden können.

Insgesamt bleiben in fast jeder Studie 20–30 % der Patienten Non-Responder, die aus den genannten Gründen nicht auf die Therapie ansprechen, und um die 30%

der Fälle werden im Beobachtungszeitraum von allein besser oder schlechter, was am phasenhaften Verlauf der Arthrose liegt. Daher finden wir eine hohe Variabilität des Krankheitsverlaufs per se und eine Placebowirksamkeit, wie sie von schmerzdominierten Erkrankungen insgesamt bekannt ist.

Es ist also ein schwieriges Forschungsfeld, in dem eindeutige Biomarker, um die Wirksamkeiten dingfest machen zu können, fehlen.

Evidenz in der PRP-Forschung

Schauen wir auf eine der letzten Metaanalysen über PRP (34 RCT mit insgesamt 1403 PRP-behandelten versus 1426 Kontroll-Kniegelenken),⁵ so sehen wir, dass PRP im Vergleich zu Placebo im WOMAC-Score besser abschneidet, weiters auch gegenüber anderen Injektionsmethoden mit Hyaluronsäure und Cortison, wobei aber nicht in allen Parametern eine relevante therapeutische Wirksamkeit erreicht wurde („minimal clinical relevance“). Das heißt, die angestrebte Zielgröße in der Wirksamkeit von klinischer Verbesserung wird nicht immer erreicht. Berücksichtigen wir aber dann die Nebenwirkungen von medikamentöser NSAR-Therapie oder reiner Schmerztherapie, ist die Anwendung von Blutderivaten deutlich positiver zu beurteilen. Filardo et al. konnten in ihrer Metanalyse zeigen, dass es relevante Effektgrößen in kurzfristigen Studien gibt, aber noch signifikant bessere in Langzeitstudien gegenüber Placebo, wobei Wirksamkeiten über ein Jahr gezeigt werden konnten.⁶ Eine krankheitsmodifizierende Wirkung mit einer Verbesserung des Arthrosegades gibt es in keiner der Studien, nur die Verlangsamung des Verlaufs und die Reduzierung der Symptomatik sind offenbar möglich. Das Nebenwirkungsprofil der Anwendung ist sehr gering und beinhaltet fast ausschließlich die mit der Infiltration verbundene Infektionsgefahr, die aber bei Verwendung von geschlossenen Herstellungstechnologien und sterilem Applikationsverfahren sehr gering ist.

Augrund der teilweise kontroversen Studienlage hat man sich im Sinne der evidenzbasierten Medizin unter Berücksichtigung der besten Evidenz, der besten verfügbaren Therapie und des Bedarfs des Patienten im Rahmen eines sehr aufwen-

digen Delphi-Prozesses zu einem Expertenkonsensus der ESSKA entschlossen, der unter dem Namen ORBIT („Orthobiologic Initiative“) publiziert ist.³ Hier werden Fragen beantwortet und Empfehlungen gegeben, wobei der Übereinstimmungsprozentsatz (0–9) der Experten und die wissenschaftliche Absicherung (A–D) angegeben werden. Hier nur auszugsweise einige Fragen:

Unterstützt die derzeitige Evidenz die Anwendung von PRP bei Kniearthrose?

„Die klinische Evidenz unterstützt die Anwendung von PRP bei Kniearthrose, da sowohl in Vergleich mit Placebo als auch anderen Therapieformen (Hyaluronat, Cortison) bessere Ergebnisse erzielt werden konnten, was auch durch präklinische Studien unterstützt wird.“ (A8)³

Für welchen Grad von Arthrose eignet sich PRP?

„Die beste klinische Wirksamkeit wurde für milde und moderate Arthroseformen gefunden und sollte für diese indiziert werden (Kellgren-Lawrence <3).“ (A8,1)³

In welcher Altersgruppe soll PRP verwendet werden?

„Die Mehrzahl der Studien inkludiert Patienten zwischen 55 und 65 Jahren, wobei kein generelles Statement, sondern die Berücksichtigung des biologischen Alters wichtig erscheint.“ (D8,4)³

Ist die Anwendung bei schweren Arthrosegaden gerechtfertigt?

„Im Einzelfall kann PRP auch bei schweren Arthrosen angewendet werden, wenn zB eine Kontraindikation gegen den Gelenkersatz besteht.“ (C8,1)³

Conclusio

PRP bietet Patienten in der frühen Phase einer degenerativen Knieveränderung (Kellgren-Lawrence 1–3) eine symptomatische Schmerzlinderung und die Verwendung sollte bei Patienten mit moderater Knie-Osteoarthrose in Betracht gezogen werden, nicht jedoch bei Patienten mit Osteoarthrose in einem fortgeschrittenen Stadium (Kellgren-Lawrence 4). Leukozytenarmes PRP scheint aufgrund der genannten klinischen Studien eine bessere PRP-Präparationsmethode für Osteoarthritiden darzustellen. Zukünftige Forschungen

sollten sich auf eine standardisierte Herstellung von Blutderivaten konzentrieren und differenzierte Anwendungsprofile erarbeiten.

Abschließend gelten natürlich die international publizierten Behandlungsrichtlinien, in denen Injektionstherapien nicht als Ersttherapien angesehen werden und konservative Therapien sowie vor allem auch Lebensstiländerungen und Ernährungsumstellung im Vordergrund stehen, um Arthrosepatient*innen nachhaltig zu behandeln. ■

Autor*innen:

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc
Alexander Otahal, PhD, MSc
 Ass. Prof. Mag. **Andrea De Luna**, PhD
 Zentrum für Regenerative Medizin
 Universität für Weiterbildung Krems

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc
 E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

- 1 Bennell KL et al.: Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: the RESTORE randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326(20): 2021-30
- 2 Chu J et al.: Intra-articular injections of platelet-rich plasma decrease pain and improve functional outcomes than sham saline in patients with knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2022; 30(12): 4063-71
- 3 De Girolamo L et al.: ESSKA Orthobiologic Initiative (ORBIT): Consensus process on blood derived products. 20th ESSKA Congress 2022, Paris
- 4 De Luna A et al.: Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles - silver linings for cartilage regeneration? *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 593386
- 5 Filardo G et al.: PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage* 2021; 13(1 Suppl): 364S-375S
- 6 Kon E et al.: Autologous protein solution injections for the treatment of knee osteoarthritis: 3-year results. *Am J Sports Med* 2020; 48(11): 2703-10
- 7 Laver L et al.: PRP for degenerative cartilage disease: a systematic review of clinical studies. *Cartilage* 2017; 8(4): 341-64
- 8 Yurtbay A et al.: Multiple platelet-rich plasma injections are superior to single PRP injections or saline in osteoarthritis of the knee: the 2-year results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2022; 142(10): 2755-68
- 9 Zhou Y et al.: The differential effects of leukocyte-containing and pure platelet-rich plasma (PRP) on tendon stem/progenitor cells - implications of PRP application for the clinical treatment of tendon injuries. *Stem Cell Res Ther* 2015; 6(1): 173

Plattform für maßgeschneiderte autologe Zelltherapien auf Knopfdruck

IMPACT



Überlegenes Handling | Einzigartige Ergebnisse

Die innovative Technologie von IMPACT® ermöglicht variable Konzentrationen an Leukozyten und Thrombozyten – und das mit einem einfachen, automatisierten Herstellungsprozess.



Zuverlässige Technologie | Maximale Sicherheit

Das Zentrifugieren und Separieren der gewünschten Blutfraktionen erfolgt vollautomatisch in einem geschlossenen System. Der eingebaute optische Sensor ist in seiner Sensibilität adjustierbar und separiert zuverlässig und genau. Sie erhalten bei jeder Anwendung ein standardisiertes Ergebnis.



Keine One-for-all-Lösung mehr | Ein System – zahlreiche Therapieoptionen

Mit dem IMPACT® System lassen sich auf Knopfdruck drei verschiedene autologe Zelltherapien herstellen, um noch gezielter auf die individuellen Therapiebedürfnisse der PatientInnen einzugehen.



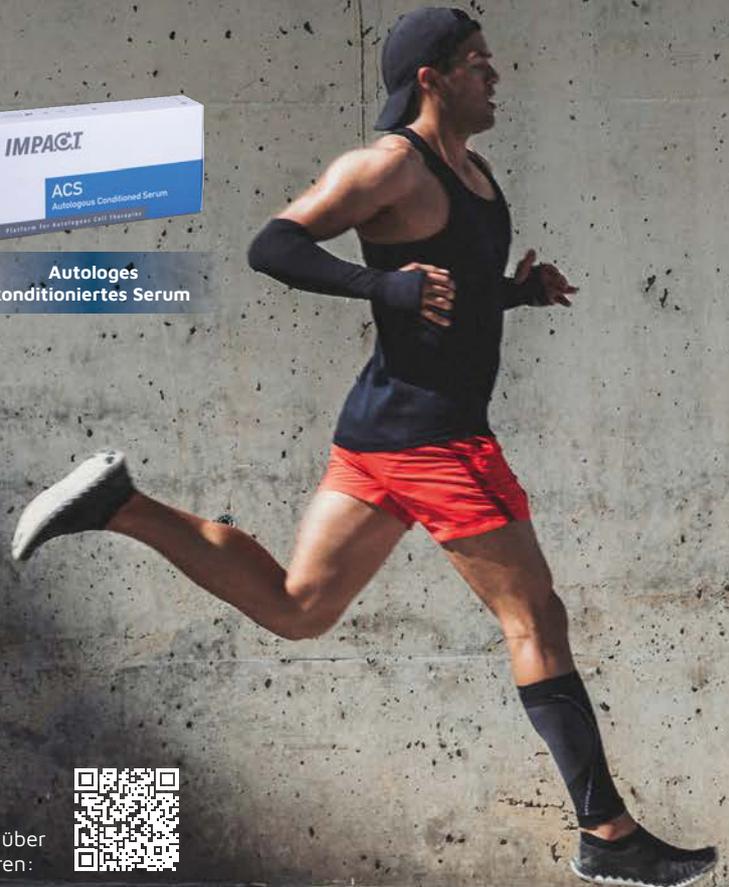
Plättchenreiches Plasma



Plättchenkonzentrat "Super PRP"



Autologes konditioniertes Serum



Das gewünschte Blutprodukt kann nach Ablauf des Programms **ready-to-use** entnommen und injiziert werden.



Scannen & mehr über IMP.A.C.T.® erfahren:



Home of Regeneration

haemo-pharma.at • Bankgasse 3, 7000 Eisenstadt • E office@haemo-pharma.at • T +43 2682 22 700 0

Haemo

pharma



Minced Cartilage: der wissenschaftliche Hintergrund

Das Minced-Cartilage-Verfahren zur Behandlung von fokalen Knorpelschäden wird in den letzten Jahren zunehmend klinisch eingesetzt. Autologer Knorpel vom Rand des Defekts oder einer nicht belasteten Region wird entnommen, in kleine Stücke zerkleinert und in derselben Operation in den Knorpeldefekt zumeist unter Beimengung von autologen Blutprodukten reimplantiert.¹

Erstbeschreibung

Das Konzept der Verwendung autologer Knorpelfragmente zur Knorpelreparatur wurde erstmals 1983 von Albrecht in einem Kaninchenmodell beschrieben.² Osteochondrale Defekte von 75 Kniegelenken von 46 Kaninchen wurden entweder mit zerkleinertem Knorpel (n=52; Minced Cartilage) oder ohne Knorpel (n=23) aufgefüllt. Histologische Untersuchungen nach 40 Wochen zeigten eine rasche Proliferation von Chondrozyten mit hyalinähnlichem Knorpel in der Minced-Cartilage-Gruppe. In der Kontrollgruppe hingegen konnte kein Knorpel nachgewiesen werden. Die Autoren gaben jedoch nicht an, wie die Zerkleinerung des Knorpels in ihrer Studie durchgeführt wurde.

Experimentelle Studien

Einige Jahrzehnte vergingen, bis dieses Konzept wieder von Forschungsgruppen aufgegriffen wurde und Klein- und Großtierstudien durchgeführt wurden.³⁻⁶ Die veröffentlichten Studien zeigten vielversprechende Ergebnisse mit einer Verbesserung des Reparaturprozesses des Defekts durch hyalinähnliches Reparaturgewebe. Eine genaue Betrachtung des durchgeführten Verfahrens zeigt allerdings, dass sich damals kein standardisiertes Vorgehen etabliert hat. Die Zerkleinerung des Knorpels wurde mit unterschiedlichen Techniken durchgeführt (Skalpelle, chirurgische Schere, manuelles Gerät zur Zerkleinerung). Zusätzlich wurden die zerkleinerten Knorpelstücke in unterschiedliche Gerüste eingebettet: 1) eine Kombination aus Hyaluronsäure (HA), humanem

Fibrinkleber (FG) und autologem thrombozytenreichem Plasma (PRP); 2) ein Polydioxanon-Gerüst; 3) ein Polyglycolid/Polylactid-Vlies oder 4) ein Polyglycolid/Polycaprolacton-Schaum, der mit einem Polydioxanon-Netz verstärkt war.

Prinzipiell zielt Minced Cartilage darauf ab, vitalen Knorpel in kleine Stücke zu zerkleinern, um die Bildung von neuem funktionsfähigem Knorpel durch Migration, Proliferation und Differenzierung von Chondrozyten in der Defektzone zu induzieren. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass genügend vitale Chondrozyten vorhanden sind, die durch den Zerkleinerungsvorgang nicht geschädigt wurden.

Grundlagenforschung

Redman et al. untersuchten 2004 die Auswirkungen von scharfem und stumpfem Trauma auf die Vitalität von Chondrozyten.⁷ Die Autoren führten entweder ein scharfes Trauma mit einem Skalpell oder ein stumpfes Trauma mit einem Bohrer an Rinderknorpel durch. Nach zehntägiger Inkubation wurde der Zelltod nach Lebend/Tot-Färbung mittels anschließender konfokaler Mikroskopie untersucht. Bei einem stumpfen Trauma wurde ein breites Band an toten Zellen entlang der Verletzungsseite beobachtet. Bei der Zerkleinerung mittels Skalpell wurden lediglich vereinzelt tote Zellen entlang der Schnittfläche gefunden. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich ein scharfes Trauma durch ein Skalpell weniger schädlich auf die Chondrozyten auswirkt als ein stumpfes Trauma.

Eine weitere Studie, durchgeführt von Levinson et al., untersuchte, ob ein manu-

KEYPOINTS

- *Minced Cartilage wird zunehmend zur Behandlung von fokalen Knorpelschäden eingesetzt.*
- *Minced Cartilage ist ein autologes Verfahren: Körpereigener Knorpel wird zerkleinert und zumeist unter Beimengung von autologen Blutprodukten in den Defekt eingebracht.*
- *Experimentelle Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse mit einer Verbesserung des Reparaturprozesses des Defekts durch hyalinähnliches Reparaturgewebe.*
- *Bisher gibt es vereinzelt klinische Studien mit einem Follow-up von bis zu 2 Jahren, welche zufriedenstellende Ergebnisse zeigen. Langzeitstudien wurden bisher noch nicht veröffentlicht.*

elles Gerät zur Knorpelzerkleinerung sich besser auf die Vitalität der Chondrozyten auswirkt als die Zerkleinerung mit einem Skalpell.⁸ Humaner Knorpel wurde von 12 Patienten gewonnen, die eine totale Knieprothese erhalten hatten. Ziel des manuellen Gerätes ist es, gleich große Fragmente zu gewinnen und gleichzeitig den Zerkleinerungsprozess zu beschleunigen. Das manuelle Gerät bestand aus einem Trichter, worin die größeren Knorpelstücke eingebracht wurden, sowie einer Klingeneinheit mit zehn parallel angeordneten scharfen Klingen. Der Trichter mit den Knorpelstücken wurde gegen die scharfen Klingen 50-mal manuell bewegt, um Partikel $\leq 1 \text{ mm}^3$ zu erhalten. Die Autoren konnten zeigen, dass mit dem Gerät deutlich kleinere und reproduzierbarere Stücke erzeugt wurden als bei der manuellen Zerkleinerung mit einem Skalpell. Anschließend

untersuchten die Autoren die Vitalität der Chondrozyten 1 Stunde nach dem Zerkleinern (D0) und 7 Tage nach Kultivierung im Nährmedium (D7). Am Tag 0 hatte die Kontrollgruppe (keine Zerkleinerung) die höchste Vitalität ($81,2\% \pm 15,25\%$), vergleichbar mit den Skalpell-zerkleinerten Proben ($77,7\% \pm 11,37\%$), während die mit dem Gerät zerkleinerte Gruppe die niedrigste Vitalität aufwies ($57,7\% \pm 19,9\%$). Nach siebentägiger Inkubation wiesen alle Gruppen eine vergleichbar hohe Vitalität ohne statistisch signifikante Unterschiede auf ($> 74\%$). Die Autoren schlussfolgerten, dass es keine Unterschiede zwischen beiden Zerkleinerungsmethoden gibt, allerdings die Zerkleinerung mittels des Gerätes schneller und reproduzierbarer war.

Die optimale Größe der Knorpelstücke bei Minced Cartilage ist eine bedeutende Fragestellung, welcher sich Bonasia et al. gewidmet haben.⁹ Die Autoren entnahmen Knorpel von 5 Patienten, die eine Hüfttotalendoprothese erhalten hatten. Der Knorpel wurde mit einem Skalpell in Stücke von 4 verschiedenen Größen zerkleinert: 1) 8 mm Durchmesser x 0,3 mm Dicke; 2) Würfel mit 2 mm Seitenlänge; 3) Würfel mit 1 mm Seitenlänge und 4) eine Knorpelpaste mit weniger als 0,3 mm großen Stücken.

Nach sechswöchiger Kultivierung in einem Wachstumsmedium wurden Parameter gemessen, welche die Stabilität der extrazellulären Matrix (ECM) sowie die ECM-Produktion pro Zelle widerspiegeln. Zusätzlich wurde der Bern-Score in histologischen Schnitten erhoben, welcher Rückschlüsse auf die Qualität des Knorpels erlaubt. Die Knorpelpaste (< 3 mm) hatte eine signifikant bessere ECM-Produktion und einen besseren Bern-Score als die Vergleichsgruppen. Hinsichtlich der ECM-Stabilität wurden keine signifikanten Unterschiede gefunden. Basierend auf diesen Ergebnissen empfahlen die Autoren, den Knorpel in möglichst kleine Stücke zu schneiden.

Diese Ergebnisse sind besonders interessant, da im klinischen Einsatz zunehmend Shaver zum Einsatz kommen, die den Knorpel entnehmen und gleichzeitig

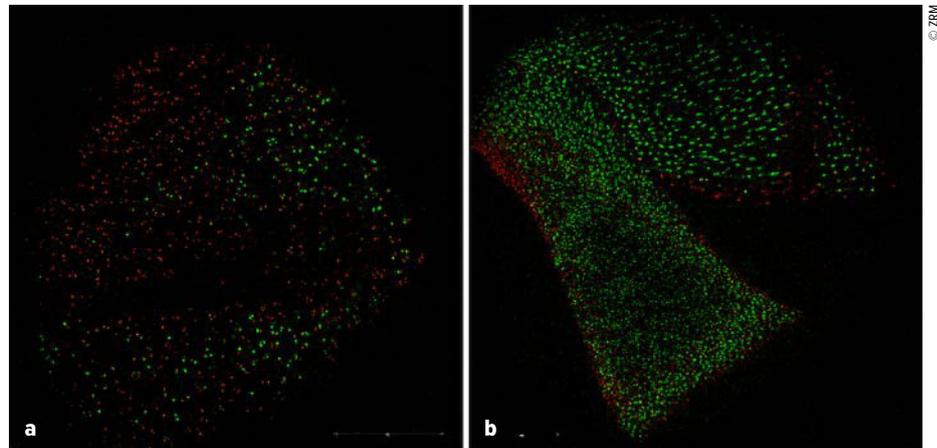


Abb. 1: Konfokale Mikroskopiebilder 1 Tag nach Zerkleinerung des Knorpels mittels Shaver (a) oder mittels Skalpell (b). Die grünen Punkte sind vitale Zellen, die roten Punkte sind tote Zellen

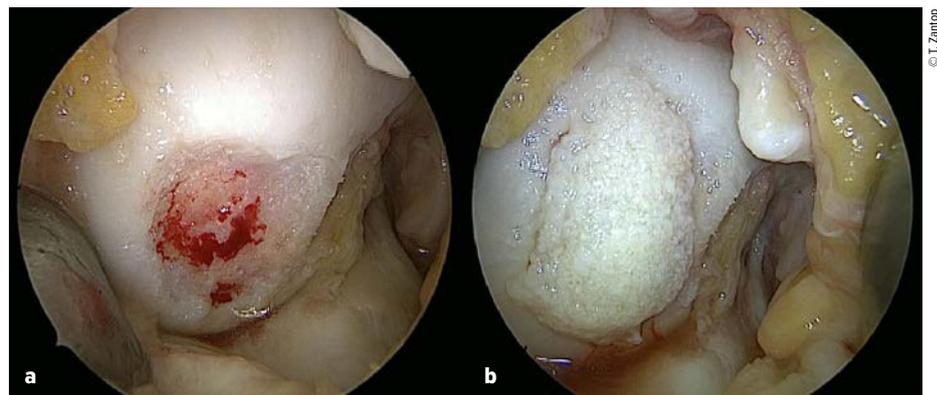


Abb. 2: Fokaler Knorpeldefekt nach Debridement mittels Shaver (a) sowie nach der Defektdeckung mittels Minced Cartilage (b)

zerkleinern. Der zerkleinerte Knorpel wird anschließend mit einem Filter über die Absaugung gesammelt. Die von Bonasia et al. beschriebene Knorpelpaste kommt in der Konsistenz wohl der Zerkleinerung mittels eines Shavers sehr nahe, was prinzipiell für den Einsatz eines Shavers spricht. Dennoch ist zu berücksichtigen, dass durch die rotierenden/oszillierenden Bewegungen mit hoher Drehzahl des Shavers erhebliche Belastungen auf den Knorpel wirken, die nicht mit einem Skalpell vergleichbar sind. Der Einsatz von verschiedenen Shaveransätzen erschwert einen direkten Vergleich zusätzlich.

Eine noch nicht veröffentlichte Laborstudie untersuchte die Auswirkungen einer Zerkleinerung von bovinem Knorpel mit-

tels Shaver. Nach 1 und 7 Tagen war die metabolische Aktivität nach Shaverereinsatz signifikant reduziert, verglichen mit einer Skalpellzerkleinerung. Aufnahmen am konfokalen Mikroskop nach Lebend/Totfärbung zeigten in den Shaverbedingungen eine höhere Anzahl an toten Zellen (Abb. 1a), welche diffus in der Knorpelpaste verteilt waren. Die Zerkleinerung mittels Skalpell zeigte, wie in der Studie von Redman et al., vereinzelt tote Zellen entlang der Schnittlinie des Skalpells (Abb. 1b).

Diese Ergebnisse der reduzierten Vitalität der Chondrozyten deuten darauf hin, dass die Shaverzerkleinerung des Knorpels eher als Matrixtherapie angesehen werden sollte und keine Zelltherapie ist.

Autor	Jahr	Knorpelzerkleinerung	Fixierung	Follow-up
Cole et al.	2011	CAIS-System (Shaver)	Scaffold mit Fibrinkleber	24 Monate
Christensen et al.	2015	Chirurgische Schere	Fibrinkleber	12 Monate
Massen et al.	2019	Skalpell	Kollagenmembran	24 Monate
Wodzig et al.	2022	Skalpell	Fibrinkleber	12 Monate

Tab. 1: Klinische Studien zu Minced Cartilage

Klinische Studien

Cole et al. veröffentlichten 2011 eine prospektive klinische Sicherheitsstudie mit einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren.¹⁰ Die Autoren verwendeten ein Produkt (Cartilage Autograft Implantation System, CAIS), das sich damals in klinischer Testung befand und aktuell nicht mehr eingesetzt wird. Dennoch ist die Studie sehr interessant, da es die erste und bisher einzige randomisierte kontrollierte Studie zu Minced Cartilage mit einem Follow-up von 2 Jahren ist. Außerdem ist es die einzige klinische Studie, in der die Zerkleinerung des Knorpels nicht mittels Skalpell, sondern mit einem speziell angefertigten Shaver stattgefunden hat. Die Patienten (n=29) wurden nach dem Zufallsprinzip entweder mit einem Kontrollverfahren (Mikrofrakturierung, MFX) oder Minced-Cartilage-Verfahren (CAIS) behandelt. Die Patienten wurden zu festgelegten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 2 Jahren mittels klinischer Scores (International Knee Documentation Committee [IKDC], Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score [KOOS]) nachuntersucht. MRT-Untersuchungen wurden zu Beginn der Studie, nach 3 Wochen sowie nach 6, 12 und 24 Monaten durchgeführt. Der IKDC-Score der CAIS-Gruppe war nach 12 Monaten und nach 24 Monaten signifikant höher als in der MFX-Gruppe. Alle Subdomänen des KOOS-Scores (Symptome und Steifheit, Schmerzen, Aktivitäten des täglichen Lebens, Sport und Freizeit, kniebezogene Lebensqualität) waren nach 24 Monaten in der CAIS-Gruppe signifikant höher als in der MFX-Gruppe. Die MRT-Untersuchungen ergaben keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf die Füllung des Transplantatbetts, die Gewebsintegration oder das Vorhandensein von subchondralen Zysten. Bei Patienten, die mit MFX behandelt wurden, kam es nach 6 und 12 Monaten signifikant häu-

figer zur Bildung von intraläsionalen Osteophyten als bei Patienten, die mit CAIS behandelt wurden.

Drei weitere klinische Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse mit verbesserten klinischen und radiologischen (MO-CART) Scores (Tab. 1). Zu berücksichtigen ist, dass sich alle Studien in der Anwendung unterschieden: Christensen et al. zerkleinerten den Knorpel mit einer chirurgischen Schere und betteten die Fragmente in Fibrinkleber ein.¹¹ Massen et al. zerkleinerten den Knorpel mit einem Skalpell, betteten die Fragmente in Fibrinkleber ein und deckten den Defekt mit einer durch Nähte gesicherten Kollagenmembran ab.¹² Wodzig et al. zerkleinerten den Knorpel mit einem Skalpell und versiegelten den Defekt mit Fibrinkleber.¹³

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Minced Cartilage ein vielversprechendes Verfahren zur Behandlung von fokalen Knorpelschäden ist. Auch wenn bisher veröffentlichte Studien gute Ergebnisse von Minced Cartilage zeigen, fehlen klinische Ergebnisse der Knorpelzerkleinerung mittels Shaver. Da der Shaver bei Minced Cartilage zunehmend eingesetzt wird, sind weitere experimentelle und klinische Studien dringend notwendig. ■

Autoren:

Dr. **Lukas B. Moser**

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc
Klinische Abteilung für Orthopädie und
Traumatologie, Universitätsklinikum Krems
Zentrum für Regenerative Medizin,
Universität für Weiterbildung Krems

Korrespondierender Autor:

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Nehrer**, MSc
E-Mail: stefan.nehrer@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

- Salzmann GM et al.: Autologous minced cartilage implantation for treatment of chondral and osteochondral lesions in the knee joint: an overview. *Cartilage* 2021; 13(1_suppl): 1124S-1136S
- Albrecht FH: [Closure of joint cartilage defects using cartilage fragments and fibrin glue]. *Fortschr Med* 1983; 101(37): 1650-2
- Lu Y et al.: Minced cartilage without cell culture serves as an effective intraoperative cell source for cartilage repair. *J Orthop Res* 2006; 24(6): 1261-70
- Marmotti A et al.: One-step osteochondral repair with cartilage fragments in a composite scaffold. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2012; 20(12): 2590-60
- Frisbie DD et al.: In vivo evaluation of autologous cartilage fragment-loaded scaffolds implanted into equine articular defects and compared with autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 2009; 37(Suppl_1): 71S-80S
- Lind M, Larsen A: Equal cartilage repair response between autologous chondrocytes in a collagen scaffold and minced cartilage under a collagen scaffold: an in vivo study in goats. *Connect Tissue Res* 2008; 49(6): 437-42
- Redman SN et al.: The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12(2): 106-16
- Levinson C et al.: Chondrocytes from device-minced articular cartilage show potent outgrowth into fibrin and collagen hydrogels. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(9): 2325967119867618
- Bonasia DE et al.: The degree of chondral fragmentation affects extracellular matrix production in cartilage autograft implantation: an in vitro study. *Arthroscopy* 2015; 31(12): 2335-41
- Cole BJ et al.: Outcomes after a single-stage procedure for cell-based cartilage repair: a prospective clinical safety trial with 2-year follow-up. *Am J Sports Med* 2011; 39(6): 1170-9
- Christensen BB et al.: Autologous dual-tissue transplantation for osteochondral repair: early clinical and radiological results. *Cartilage* 2015; 6(3): 166-73
- Massen FK et al.: One-step autologous minced cartilage procedure for the treatment of knee joint chondral and osteochondral lesions: a series of 27 patients with 2-year follow-up. *Orthop J Sports Med* 2019; 7(6): 2325967119853773
- Wodzig MHH et al.: Minced autologous chondral fragments with fibrin glue as a simple promising one-step cartilage repair procedure: a clinical and MRI study at 12-month follow-up. *Cartilage* 2022; 13(4): 19-31



O'Reilly Femurkopf-Extraktor

Entwickelt von Michael P. O'Reilly, MD

Zum Entfernen des Femurkopfes bei Standard-Hüft-TEP-Operationen, bei minimalinvasiv implantierten Hüft-TEPs über einen direkt anterioren Zugang, bei der Versorgung von Hüftfrakturen und bei Hemiarthroplastiken



ARTIKELNUMMER:
3675 [Large]
3674 [Small]

**HERGESTELLT
IN DEN USA**

Modifizierte gewinkelte Faszange nach Hannum

Entwickelt von Scott Hannum, MD

Hochstrapazierfähige Faszange zum Entfernen von Osteophyten am Azetabulum – gewinkelt zum ergonomischen Sitz am Pfannenrand bei der Versorgung über einen direkt anterioren Zugang



ARTIKELNUMMER:
1775-04

**HERGESTELLT
IN DEN USA**

Kanal-Zugangsraspel für den direkt anterioren Zugang

Für den ersten Zugang in den femoralen Markkanal vor Verwendung der Raspeln – der große Griff verfügt am Ende über eine Schlagplatte



**HERGESTELLT
IN DEN USA** **ARTIKELNUMMER:**
C1026

Huddleston Femurkopfernter

Dient als Hebel, um beim Hüftgelenkersatz über einen Standard- oder anterioren Zugang den Femurkopf aus dem Azetabulum zu lösen



Entwickelt von H. Dennis Huddleston, MD

ARTIKELNUMMERN:
3608 [Scharf]
3609 [Stumpf]

**HERGESTELLT
IN DEN USA**

Basis-Instrumentensatz für den anterioren Zugang

Starter-Set für den direkt anterioren Zugang



Schmaler Hohmann-Haken nach Whelan

Entwickelt von Edward J. Whelan, III, MD

Der Haken ist sanft im rechten Winkel gebogen und hat ein spitzes Ende. Er dient beim anterioren Zugang zur Hüfte dem Rückzug der anterioren Strukturen vor dem Acetabulum.



Schenkelhalsheber nach Whelan

Entwickelt von Edward J. Whelan, III, MD

Die langen Spitzen des Hebels werden den stärkeren Knochenabschnitten an der Basis des Schenkelhalses und am Calcar angelegt und lassen sich beim Raspeln des Femurs auch gut über den Trochanter minor und die Iliopsoas-Sehne setzen

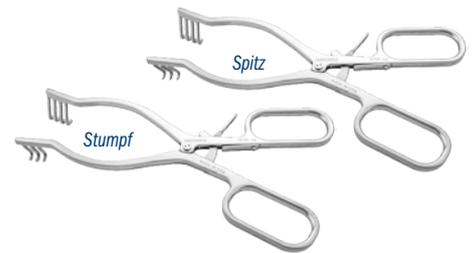
**HERGESTELLT
IN DEN USA**

ARTIKELNUMMERN:

6165-00 [Basis-Instrumentensatz für den anterioren Zugang]
Enthält (2) Art. 6162 und (1) der anderen, unten dargestellten Instrumente

Setbestandteile / einzeln erhältlich:

1576-B [Großer Weitlaner Wundspreizer nach Whelan – stumpf]
1576-S [Großer Weitlaner Wundspreizer nach Whelan – spitz]
3414 [Schenkelhalsheber nach Whelan]
6162 [Modifizierter tiefer Hohmann-Hebel]
Zwei Stück im Set enthalten, ein Stück unter dieser Artikelnummer
7116 [Schmaler Hohmann-Haken nach Whelan]
6422 [Modifizierter anteriorer Hüftheber – breite Spitze]



Großer anteriorer Weitlaner Wundspreizer für die anteriore Hüfte nach Whelan, mit ergonomischem Griff

Entwickelt von E. J. Whelan, III, MD

Selbsthaltender Wundspreizer für die Implantation von Hüft-TEPs über einen anterioren Zugang



Modifizierter anteriorer Hüftheber

Trochanter-Hebel zur Darstellung des Femurkanals und Schutz der Gesäßmuskulatur



Modifizierter tiefer Hohmann-Hebel

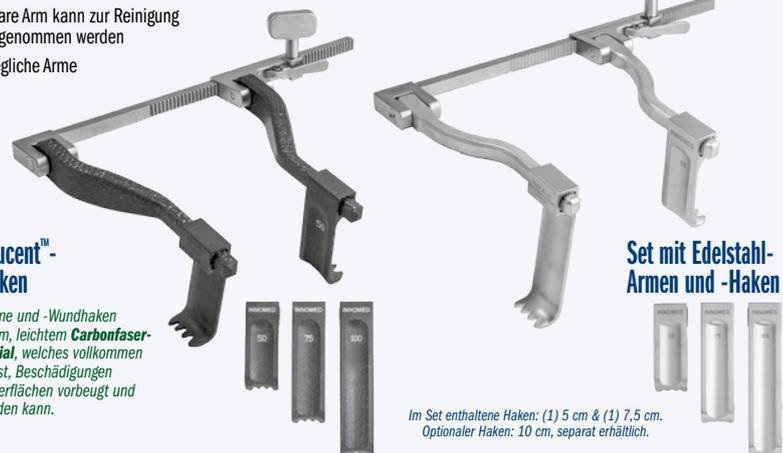
Kann zur Darstellung des Schenkelhalses in der Kapsel platziert werden

Die konkave Form unterstützt die Freilegung des femoralen Markraums bei kleineren Patienten, bei denen das Offset des Hakens Art. 6422 zu groß ist.

Wundspreizer, bestehend aus Rahmen, Sperrmechanismus, Armen und Haken

Selbsthaltender Wundspreizer, dessen strahlendurchlässige OrthoLucent™-Version unter Durchleuchtung oder bei Röntgenaufnahmen positioniert bleiben kann.

- ▶ Der verschiebbare Arm kann zur Reinigung vom Korpus abgenommen werden
- ▶ Um 180° bewegliche Arme



Strahlendurchlässige Komponenten

**EXKLUSIV
FÜR INNOMED IN
DER SCHWEIZ
HERGESTELLT**

Edelstahlkomponenten

**HERGESTELLT
IN DEN USA**

Set mit OrthoLucent™-Armen und -Haken

Die OrthoLucent™-Arme und -Wundhaken bestehen aus stabilem, leichtem Carbonfaser-PEEK-Verbundmaterial, welches vollkommen strahlendurchlässig ist, Beschädigungen der Komponenten-oberflächen vorbeugt und dampfsterilisiert werden kann.

Set mit Edelstahl-Armen und -Haken

Im Set enthaltene Haken: (1) 5 cm & (1) 7,5 cm.
Optionaler Haken: 10 cm, separat erhältlich.

ARTIKELNUMMERN:

7428-00 [Set aus Edelstahlrahmen mit Sperrvorrichtung und OrthoLucent™-Armen & -Haken]

Optionaler Haken (nicht im Set enthalten):

7427-04 [Strahlendurchlässiger Haken, 10 cm]

ARTIKELNUMMERN:

7429-00 [Wundspreizer, bestehend aus Edelstahl-Rahmen mit Sperrvorrichtung, Edelstahl-Armen & -Haken]

Optionaler Haken (nicht im Set enthalten):

7429-04 [Edelstahlhaken, 10 cm]

Innomed-Europe GmbH
Innomed-Europe LLC

c/o Emons Logistik GmbH In Rammelswiesen 9 D-78056 Villingen-Schwenningen
Alte Steinhauserstrasse 19 CH-6330 Cham Schweiz Tel: 0041 (41) 740 67 74

Tel: 0049 (0) 7720 46110 60
orders@innomed-europe.com

www.innomed-europe.com

INNOMEDI



Regenerative Knorpeltherapien bei Kindern und Jugendlichen

Knorpelschäden im Kindes- und Jugendalter treten vor allem im Rahmen einer Osteochondritis dissecans auf oder sind akut traumatischer Genese. Eine sorgfältige klinisch-radiologische Abklärung ist Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie. Therapiealternativen reichen je nach Läsion und patientenspezifischen Faktoren von konservativer Therapie über Anbohrung oder Refixierung des Fragmentes bis hin zu matrixassoziierter Chondrozytentransplantation, osteochondraler autologer Transplantation oder Rekonstruktion mittels Allografts.

Korpelschäden im Kindes- und Jugendalter treten im Gegensatz zu Knorpelschäden bei Erwachsenen vor allem im Rahmen einer Osteochondritis dissecans auf. Die zweithäufigste Ursache von Knorpelschäden im Kindes- und Jugendalter ist akutes Trauma, z. B. im Sinne eines Distorsionstraumas, eines Sturzes oder einer Patellaluxation, was zu einer direkten Impressionsfraktur oder Abscherung von Knorpel mit entsprechenden freien Gelenkkörpern führen kann.

Osteochondritis dissecans

Osteochondritis dissecans (OD) ist die häufigste Ursache von Knorpelschäden bei Kindern und Jugendlichen. Es handelt sich dabei um eine erworbene und potenziell reversible idiopathische Läsion des subchondralen Knochens mit oder ohne Beteiligung des Knorpels, die im weiteren Verlauf zu einer Delamination und Sequestrierung führen kann. Obwohl die Erstbeschreibung durch König¹ bereits im Jahre 1887 erfolgte, ist die genaue Ursache weiterhin unbekannt. Vermutlich handelt es sich um eine multifaktorielle Pathogenese unter der Beteiligung von lokalen vaskulären sowie mechanischen Faktoren. Für die Beteiligung von mechanischen Faktoren wie repetitiven Mikrotraumata sprechen die erhöhte Inzidenz bei sportlich aktiven Patient*innen sowie auch die klassische Lokalisation am posterolateralen Teil des medialen Femurkondyls, die durch repetitives Impingement an einer prominenten

Eminentia intercondylaris verursacht sein könnte.² OD betrifft am häufigsten das Kniegelenk, kann aber auch das Capitulum humeri oder den Talus betreffen. Am häufigsten ist der posterolaterale Teil des medialen Femurkondyls betroffen.

Im Laufe der Zeit wurde eine Vielzahl von verschiedenen nativradiologischen, MRT-basierten und arthroskopischen Klassifikationssystemen vorgeschlagen, von denen sich bisher aber keines unangefochten durchsetzen konnte.³ Die meisten MR-basierten Klassifikationssysteme, wie auch die gebräuchliche Hefti-Klassifikation,⁴ beurteilen insbesondere das Ausmaß der Separierung zwischen dem OD-Fragment und dem darunterliegenden Knochenbett und versuchen hierbei in stabile und instabile Läsionen zu unterteilen. Damit bilden sie in weiterer Folge auch die Grundlage für die Entscheidung zwischen konservativer Therapie bzw. chirurgischen Therapiealternativen. Der Goldstandard hinsichtlich der Unterscheidung in stabile und instabile Läsionen sind jedoch weiterhin die arthroskopische Evaluierung und somit auch arthroskopische Klassifikationen wie die Klassifikation der ROCK Study Group (Tab. 1).⁵

Während OD-Läsionen bei Erwachsenen nur selten konservativ ausheilen, haben sie bei Kindern und Jugendlichen ein gutes Heilungspotenzial. Das klinische Outcome wird durch einige patientenspezifische sowie läsionsspezifische Faktoren beeinflusst. Positive prädiktive Faktoren sind junges Alter bzw. eine noch geöffnete

KEYPOINTS

- Bei jungen Patient*innen mit offenen Wachstumsfugen und stabilen Läsionen sind hohe Heilungsraten durch eine konservative Behandlung zu erwarten.
- Jede osteochondrale Läsion, die refixierbar ist, sollte refixiert werden.
- MACT ± autologe Spongiosoplastik/OAT/Allografts sind Therapiealternativen bei nicht refixierbaren osteochondralen Läsionen.
- Bei relevanten Achsfehlstellungen sollten gegebenenfalls additive Eingriffe im Sinne einer Wachstumslenkung oder Umstellungsosteotomie erfolgen.

Wachstumsfuge des distalen Femurs⁷ und das Fehlen einer subchondralen Sklerosezone im Nativröntgen.⁸ Negativ prädiktive Faktoren sind eine Flüssigkeitslamelle zwischen OD-Läsion und dem darunter liegenden Knochenbett,⁹ sehr aktive Patient*innen sowie eine atypische Lokalisation wie an der Patella oder dem lateralen Femurkondyl.

Klinische Untersuchung

Die klinische Präsentation von Knorpelschäden ist sehr heterogen und teilweise unspezifisch. Durch die fehlende Innervation des Knorpelgewebes können Knorpelschäden komplett asymptomatisch sein. Ein nicht unbeträchtlicher Teil an Diagnosen von OD-Läsionen erfolgt somit als Zufallsbefund, z. B. im Rahmen einer nativradiologischen Abklärung eines stattgehabten Traumas. Weitere Symptome reichen von belastungsabhängigen, diffusen und schlecht lokalisierbaren Schmerzen, rezidivierenden intraartikulären Ergüssen bis

MRT		Arthroskopie		
Klassifikation nach Di Paola et al. ⁶		ROCK-Klassifikation ⁵		
Stadium I	Verdickung des Gelenkknorpels, Knochenmarködem	Stabile Läsionen	„Cue Ball“	Arthroskopisch unauffällig
Stadium II	Hyperintense Linie (Riss) im Gelenkknorpel, hypo-intense Demarkierung des Dissekat's indikativ auf fibröses Gewebe		„Shadow“	Knorpel ist intakt und nur subtil demarkiert
			„Wrinkle in the rug“	Demarkierung des Knorpels mit einem Riss, einem Knick und/oder einer Falte
Stadium III	Hyperintense Linie (Riss) im Gelenkknorpel, hyperintenses Singalband hinter dem Fragment, das auf Synovialflüssigkeit zwischen dem Fragment und dem darunterliegenden subchondralen Knochen hinweist	Instabile Läsionen	„Locked door“	Knorpelfissuren an der Peripherie, kein Aufklappen möglich
Stadium IV	Freier Gelenkkörper		„Trap door“	Knorpelfissuren an der Peripherie, Aufklappen möglich
			„Crater“	Frei liegender subchondraler Knochendefekt

Tab. 1: Gegenüberstellung eines MRT-basierten (Di Paola et al.⁶) und eines arthroskopischen Klassifikationssystem (Carey et al.⁵) für Osteochondritis-dissecans-Läsionen



Abb. 1: 12-jähriger männlicher Patient mit einer Osteochondritis dissecans am medialen Femurkondyl a/p (A), seitlich (B), Tunnelaufnahme (C)

hin zu Ruheschmerzen und bei Vorhandensein von freien Gelenkkörpern auch rezidivierenden Bewegungseinschränkungen.

Bildgebung

Eine exakte und umfassende radiologische Abklärung ist Voraussetzung für eine fundierte Therapieentscheidung. Dies beinhaltet jedenfalls eine nativradiologische Bildgebung in 2 Ebenen. Abhängig vom betroffenen Gelenk sind hier gegebenenfalls zusätzliche Untersuchungen zu fordern. Bei OD-Läsionen des Kniegelenkes

sollte zusätzlich eine Rosenberg-Aufnahme oder eine Tunnelaufnahme angefertigt werden, in der sich OD-Läsionen an der Prädilektionsstelle am posterolateralen medialen Femurkondyl überlagerungsfreier projizieren (Abb. 1). Weiters sollte eine radiologische Abklärung der Gegenseite erfolgen, da in bis zu 29% der Fälle beide Kniegelenke betroffen sind, wovon wiederum bis zu 40% der Fälle asymptomatisch sein können.¹⁰ Die ergänzende Anfertigung von Ganzbeinröntgenaufnahmen im Stehen zur Vermessung der Beinachse ist essenziell. Bei entsprechender behand-

lungswürdiger Achsdeviation sowie noch geöffneten Wachstumsfugen sollten zusätzlich a/p-Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Erstellung einer Wachstumsprognose erfolgen. In Abhängigkeit vom zu erwartenden Korrekturpotenzial kann zusätzlich zur operativen Therapie des Knorpelschadens auch ein Eingriff zur Wachstumslenkung indiziert sein.

Die MRT stellt den Goldstandard für die Diagnose, aber auch die Verlaufskontrolle von Knorpelschäden dar. Zu evaluieren sind hierbei neben der Größe und Lokalisation des Knorpelschadens auch eine et-

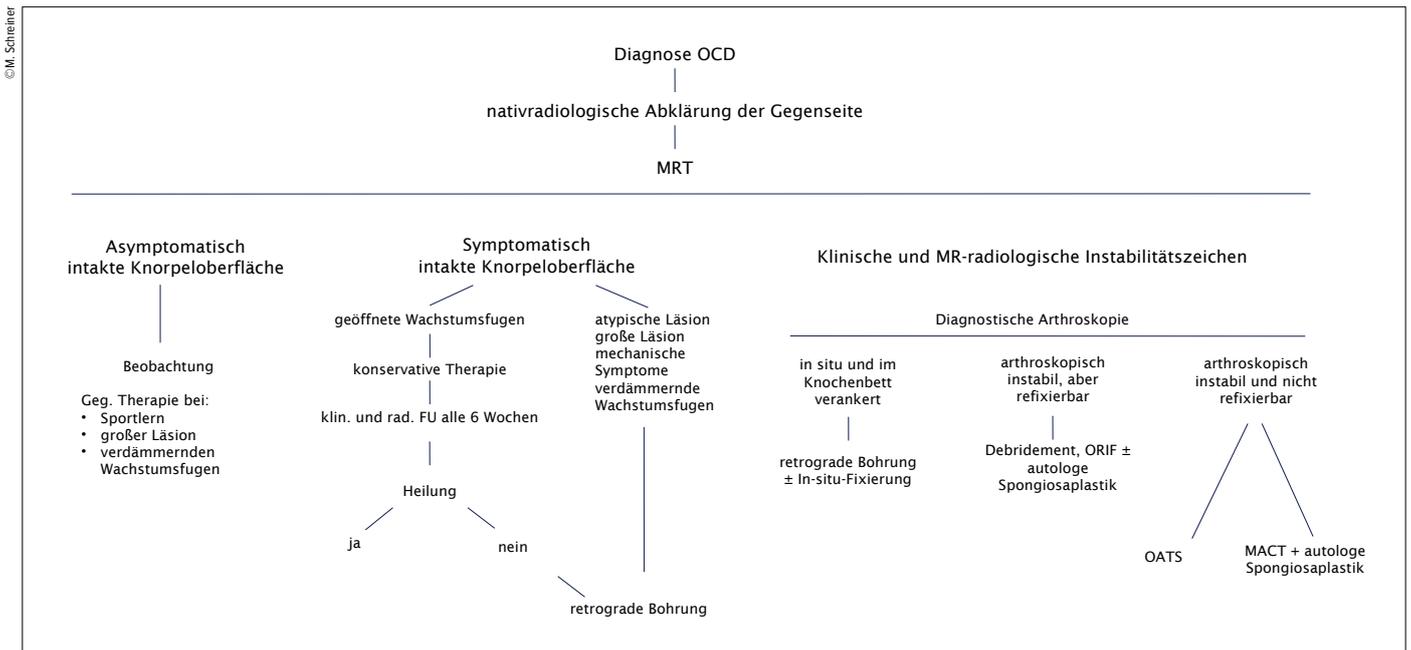


Abb. 2: Therapiealgorithmus adaptiert von Masquijo et al.¹⁰

waige Beteiligung des subchondralen Knochens im Sinne einer osteochondralen Läsion, aber auch etwaige subchondrale Zysten oder ein bestehendes Knochenmarksödem. Bei OD-Läsionen sollten fettunterdrückte T2-gewichtete Sequenzen in Bezug auf eine hyperintense Flüssigkeitslamelle zwischen dem OD-Fragment und dem darunterliegenden Knochen beurteilt werden. Der Nachweis einer solchen hyperintensiven Flüssigkeitslamelle kann ein Hinweis auf eine Instabilität des Fragments sein und reduziert die Wahrscheinlichkeit einer konservativen Ausheilung.⁹ Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass sich die Stabilität eines OD-Fragmentes auf Grundlage einer MRT-Untersuchung nur unzureichend vorhersagen lässt.¹¹

Die Verwendung des MO-CART 2.0 Knee-Scores¹² erlaubt nach erfolgter chirurgischer Knorpelreparatur die semiquantitative Bewertung des Knorpelreparaturgewebes und ermöglicht so eine standardisierte und objektive Bewertung des postoperativen Ergebnisses mit morphologischer MRT.

Bei Knorpelschäden mit subchondraler Beteiligung sowie insbesondere bei OD-Läsionen

sollte zur genaueren Beurteilung der Affektion des subchondralen Knochens eine ergänzende Computertomografie erfolgen. Das CT erlaubt hier eine bessere Darstellung von etwaigen subchondralen Zysten sowie der Integrität und Größe des knöchernen Fragmentes und hilft somit bei der Entscheidungsfindung, ob eine Refixation des Fragmentes möglich und zielführend ist.

Therapie

Die Behandlung von OD im Kindes- und Jugendalter ist kontroversiell und es fehlt an Evidenz im Sinne von prospektiv randomisierten Studien. Die Behandlungsentscheidungen orientieren sich an der Klinik, dem biologischen Alter der Patient*innen sowie läsionsspezifischen Faktoren wie Größe, Lokalisation und Stabilität (Abb. 2).

Konservative Therapie

OD-Läsionen im Kindes- und Jugendalter haben ein signifikant besseres Heilungspotenzial als solche im Erwachsenenalter, wobei eine noch geöffnete Wachstumsfuge des distalen Femurs ein zusätzlicher positiver prognostischer Faktor ist. Die konservative Therapie ist dabei die primäre Wahl für stabile OD im Jugend- und Kindesalter. Die Säulen der konservativen Therapie bestehen aus Schonung und entlastender Mobilisierung.¹³ Obwohl es keine Evidenz dafür gibt, dass eine spezifische konservative Therapie, wie Physiotherapie oder eine teilbelastende Mobilisierung, den Heilungsverlauf positiv beeinflussen würde,¹⁴ werden meist zunächst konser-

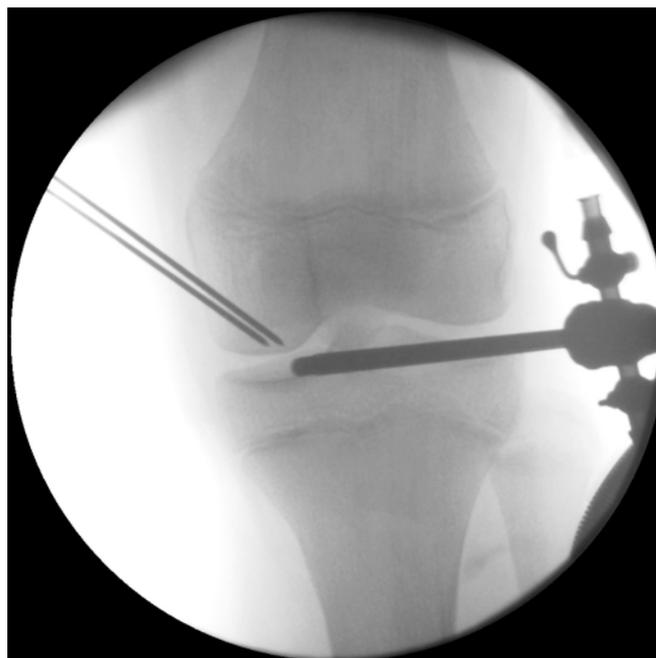


Abb. 3: Arthroskopisch assistierte retrograde Bohrung bei einem 12-jährigen männlichen Patienten mit einer symptomatischen stabilen Osteochondritis-dissecans-Läsion am posterolateralen medialen Femurkondyl

vative Therapieoptionen für 3–6 Monate empfohlen, bevor chirurgische Alternativen erwogen werden sollten.

Chirurgische Therapien

Retrograde Bohrung

Bei stabilen Läsionen mit intaktem Gelenkknorpel stellt die Anbohrung mittels mehrerer Kirschner-Drähte die chirurgische Behandlungsmethode der Wahl dar. Durch diesen Eingriff soll der sklerotische Rand der Läsion durchbrochen werden, was eine Freisetzung von Wachstumsfaktoren aus der gesunden Spongiosa darunter erlauben und zu einer Verbesserung der Durchblutung führen soll. Dafür kommt sowohl eine antegrade als auch eine retrograde Technik infrage, wobei die retrograde Bohrung den wesentlichen Vorteil bietet, ohne Schädigung der Gelenkoberfläche auszukommen (Abb. 3). Die retrograde Bohrung sollte unter sorgfältiger Bildwandlerkontrolle und unter Schonung der Wachstumsfuge erfolgen.¹⁵ Als Unterstützung bietet sich hierfür die Verwendung eines tibialen Kreuzband-Zielgerätes an. Insgesamt ist durch die Anbohrung bei der richtigen Indikationsstellung eine hohe Heilungsrate zu erwarten, wobei eine rezente Studie keinen Unterschied zwischen der antegraden und retrograden Technik feststellen konnte.¹⁶

Refixation

Generell gilt, dass jede instabile Läsion, die refixierbar ist, auch refixiert werden sollte. Sollten im Rahmen einer Anbohrung Zweifel an der Stabilität der Läsion bestehen, sollte ebenfalls eine zusätzliche Fixierung erfolgen. Wenn das Knochenbett zugänglich ist, sollte zusätzlich ein Débridement des fibrösen Gewebes erfolgen. Im Falle eines knöchernen Defektes zwischen Fragment und Knochenbett empfiehlt sich eine zusätzliche autologe Spongiosaplastik mit Knochenentnahme von der proximalen Tibia oder dem Beckenkamm.

Die Refixation kann mit verschiedenen metallischen oder resorbierbaren Implantaten erfolgen. Metallische Implantate haben mehrere Nachteile, wie die Gefahr der Migration und Tangierung des gegenüberliegenden Knorpelbelages, MRT-Artefakte, Bruch oder Lockerung und eine hohe Rate an Zweiteingriffen zur Materialentfernung. Dies hat zur Entwicklung von resorbierbaren Implantaten aus Polyglykolsäure (PGA)



Abb. 4: 13-jähriger männlicher Patient mit einer instabilen Osteochondritis-dissecans-Läsion am posterolateralen medialen Femurkondyl präoperativ (A, D), 3 Monate (B, E) sowie 12 Monate (C, F) nach Refixation mittels Shark-Screw

oder Polylactidsäure (PLA) geführt. Zur Refixation werden zwei bis vier dieser Implantate empfohlen, um das Fragment ausreichend unter Kompression zu setzen und rotationsstabil zu verankern. Dabei ist darauf zu achten, die Wachstumsfuge mit den Implantaten nicht zu tangieren. Durch Refixation mit resorbierbaren Implantaten lassen sich gute Ergebnisse erzielen. So konnte in einer rezenten Studie eine radiografische Heilungsrate von 97% nach einer Nachuntersuchungszeit von durchschnittlich 3,3 Jahren demonstriert werden.¹⁷ Resorbierbare Pins scheinen resorbierbaren Nägeln hinsichtlich des klinischen Outcomes überlegen zu sein.¹⁸ Ein wesentlicher Nachteil der resorbierbaren Implantate ist das Auftreten von Fremdkörperreaktionen im Rahmen der Resorption. Eine rezente entwickelte Alternative ohne Gefahr von Fremdkörperreaktionen stellt die Verwendung der SharkScrew®, eines allogenen Knochenschrauben-Transplantats, zur Refixation dar (Abb. 4, 5). Wesentliche Vorteile sind die gute mechanische Stabilität bei gleichzeitig biologischer Verankerung mit guter Integration in den Knochen. Die Technik wird derzeit im Rahmen einer Multicenter-Studie evaluiert.

Sollte das Fragment nicht mehr refixierbar sein, muss auf alternative Reparaturtechniken wie die matrixassoziierte Chondrozytentransplantation oder den osteochondralen Autografttransfer zurückgegriffen werden. Dies ist in der pädiatrischen Population äußerst selten, entsprechend gering ist die wissenschaftliche Evidenz hinsichtlich des zu erwartenden Outcomes dieser Techniken.

Osteochondraler Autografttransfer

Der osteochondrale Autografttransfer (OAT) ist eine wirksame Behandlung für Knorpeldefekte kleiner als 2,5 cm². Hierbei wird ein osteochondraler Zylinder aus einem nicht gewichtsbelasteten Bereich des Knies an die Defektstelle übertragen. Wesentlicher Vorteil ist die gleichzeitige Adressierung des knöchernen Defektes und des Knorpeldefektes mit vitalem Knochen und Knorpel. Wesentliche Nachteile der Technik sind die Entnahmemorbidität und daraus folgend eine Limitation der behandelbaren Defektgröße. In einer prospektiv randomisierten Studie zeigte sich hierbei ein signifikant besseres Langzeitergebnis der OAT-Gruppe im Vergleich zur Mikrofrakturierungsgruppe nach 4,2 Jahren

Follow-up. In den seltenen Fällen, in denen der Defekt die mittels OAT rekonstruierbare Größe übersteigt, kann auch ein osteochondraler Allograft eine Therapiealternative sein.¹⁹

Matrixassoziierte Chondrozytentransplantation

Größere Defekte (>4 cm²) sind aufgrund der Entnahmemorbidität mit OAT nicht mehr sinnvoll behandelbar. Stattdessen kann eine matrixassoziierte Chondrozytentransplantation (MACT) mit oder ohne autologe Spongiosaplastik erfolgen. MACT ist eine zweizeitige Knorpelreparaturtechnik, bei der im Ersteingriff Knorpelgewebe aus einer nicht gewichttragenden Region entnommen wird. Diese Zellen werden anschließend *in vitro* expandiert, bevor sie je nach Technik arthroskopisch oder mittels Mini-Arthrotomie in einem Zweiteingriff replantiert werden. Nach einem sorgfältigen Débridement und der Herstellung von stabilen vertikalen Knorpelschultern werden die Knorpelzellen in eine Trägermatrix appliziert und diese wird in den Defekt aufgebracht. Im Falle eines knöchernen Defektes muss zusätzlich eine autologe Spongiosaplastik erfolgen. Als Donorstelle kommen hierbei die proximale Tibia oder der Beckenkamm infrage. Mithöfer et al. konnten hier in 96% der Fälle ein gutes oder ein exzellentes klinisches Ergebnis nach einem Follow-up von im Durchschnitt 47 Monaten berichten.²⁰ Diese guten klinischen Ergebnisse wurden durch einen systematischen Review bekräftigt. Die häufigste beobachtete Komplikation war hierbei die Grafthypertrophie in 7% der Fälle, wobei 83% der Patient*innen mit einer MACT der ersten Generation mit einem Periostlappen versorgt wurden,²¹ die nachgewiesenerweise vermehrt zur Grafthypertrophie neigen.

Begleiteingriffe

Wie schon zuvor diskutiert, ist eine umfassende klinische und radiologische Abklärung vor der Therapieentscheidung und -einleitung unerlässlich. Dies beinhaltet bei Knorpelschäden im Bereich des Kniegelenks insbesondere Ganzbeinröntgen im



Abb. 5: 13-jähriger männlicher Patient mit einer instabilen Osteochondritis-dissecans-Läsion am posterolateralen medialen Femurkondyl präoperativ (A, C) sowie 12 Monate (B, D) nach Refixation mittels Shark-Screw

Stehen zur Vermessung der Beinachse. Einerseits konnte bei OD-Läsionen ein Zusammenhang zwischen Achsabweichungen und instabilen Läsionen demonstriert werden.²² Andererseits müssen Instabilitäten oder Achsabweichungen chirurgisch adressiert werden, um optimale biomechanische Voraussetzungen für die Knorpelreparatur zu gewährleisten. Bei ausreichendem Restwachstum kann hier ein wachstumslenkender Eingriff im Sinne einer Hemiepiphyseodese erfolgen. Bei unzureichendem Korrekturpotenzial muss auf eine Korrekturosteotomie zurückgegriffen werden, wobei die Korrektur an dem für die Fehlstellung ursächlichen Ort zu erfolgen hat. ■

Autor*innen:

Dr. Markus M. Schreiner

Priv.-Doz. Dr. Alexander Kolb

Univ.-Prof. Dr. Catharina Chiari

Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Abteilung für Orthopädie, Medizinische Universität Wien

Korrespondierende Autorin:

Univ.-Prof. Dr. Catharina Chiari

E-Mail: catharina.chiari@meduniwien.ac.at

■04

Literatur:

- 1** König F: The classic: on loose bodies in the joint. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(4): 1107-15 **2** Nambu T et al.: Deformation of the distal femur: a contribution towards the pathogenesis of osteochondritis dissecans in the knee joint. *J Biomech* 1991; 24(6): 421-33 **3** Andriolo L et al.: Classification systems for knee osteochondritis dissecans: a systematic review. *Cartilage* 2022; 13(3): 19476035221121789 **4** Hefti F et al.: Osteochondritis dissecans: a multicenter study of the European Pediatric Orthopedic Society. *J Pediatr Orthop B* 1999; 8(4): 231-45 **5** Carey JL et al.: Novel arthroscopic classification of osteochondritis dissecans of the knee: a multicenter reliability study. *Am J Sports Med* 2016; 44(7): 1694-8 **6** Dipaola JD et al.: Characterizing osteochondral lesions by magnetic resonance imaging. *Arthroscopy* 1991; 7(1): 101-4 **7** Paletta GA et al.: The prognostic value of quantitative bone scan in knee osteochondritis dissecans. A preliminary experience. *Am J Sports Med* 1998; 26(1): 7-14 **8** Ramirez A et al.: Juvenile osteochondritis dissecans of the knee: perifocal sclerotic rim as a prognostic factor of healing. *J Pediatr Orthop* 2010; 30(2): 180-5 **9** De Smet AA et al.: Untreated osteochondritis dissecans of the femoral condyles: prediction of patient outcome using radiographic and MR findings. *Skeletal Radiol* 1997; 26(8): 463-7 **10** Masquijo J, Kothari A: Juvenile osteochondritis dissecans (JOCD) of the knee: current concepts review. *EFORT Open Rev* 2019; 4(5): 201-12 **11** Heywood CS et al.: Correlation of magnetic resonance imaging to arthroscopic findings of stability in juvenile osteochondritis dissecans. *Arthroscopy* 2011; 27(2): 194-9 **12** Schreiner MM et al.: The MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) 2.0 Knee Score and Atlas. *Cartilage* 2021; 13(1 suppl): 571S-87S **13** Kocher MS et al.: Management of osteochondritis dissecans of the knee: current concepts review. *Am J Sports Med* 2006; 34(7): 1181-91 **14** Andriolo L et al.: Osteochondritis dissecans of the knee - conservative treatment strategies: a systematic review. *Cartilage* 2019; 10(3): 267-77 **15** Pennock AT et al.: Extra-articular, intra-epiphyseal drilling for osteochondritis dissecans of the knee. *Arthrosc Tech* 2013; 2(3): e231-5 **16** Gunton MJ et al.: Drilling juvenile osteochondritis dissecans: retro- or transarticular? *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471(4): 1144-51 **17** Adachi N et al.: Functional and radiographic outcomes of unstable juvenile osteochondritis dissecans of the knee treated with lesion fixation using bioabsorbable pins. *J Pediatr Orthop* 2015; 35(1): 82-8 **18** Weckstrom M et al.: Comparison of bioabsorbable pins and nails in the fixation of adult osteochondritis dissecans fragments of the knee: an outcome of 30 knees. *Am J Sports Med* 2007; 35(9): 1467-76 **19** Tisano B et al.: Osteochondral allograft for unsalvageable osteochondritis dissecans in the skeletally immature knee. *Orthop J Sports Med* 2022; 10(2): 23259671211072515 **20** Mithöfer K et al.: Functional outcome of knee articular cartilage repair in adolescent athletes. *Am J Sports Med* 2005; 33(8): 1147-53 **21** DiBartola AC et al.: Clinical outcomes after autologous chondrocyte implantation in adolescents' knees: a systematic review. *Arthroscopy* 2016; 32(9): 1905-16 **22** Gonzalez-Herranz P et al.: Femoral osteochondritis of the knee: prognostic value of the mechanical axis. *J Child Orthop* 2017; 11(1): 1-5



#wirsindögk

Facharzt (m/w/d) für Orthopädie/ Orthopädie und Traumatologie Gesundheitszentrum Floridsdorf

Zeitraum/Stunden

Zeitraum: ab 01.07.2023
Stunden: 36 Wochenstunden,
auch Teilzeit möglich

Beschäftigungsort

ÖGK Wien
Mein Gesundheitszentrum
Floridsdorf

Wir bieten

Das Mindestgehalt beträgt nach erfolgreicher Einschulungszeit und bei Vorliegen der entsprechenden Vordienstzeiten inkl. Zulagen 6.494,00 Euro brutto monatlich, 14 mal jährlich (DO.B, Gehaltsgruppe B, Dienstklasse III, Bezugsstufe 4). Eine höhere Entlohnung bei weiterer Anrechnung von Berufserfahrung oder Studienzeiten ist möglich.

Kontakt

Bitte senden Sie uns Ihre aussagekräftigen Bewerbungsunterlagen mit Lebenslauf, Foto und Zeugnissen unter Nennung des Betreffs „FB33-11-4497“ per E-Mail an:

bewerbungen@oegk.at

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbung!

Die Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK) bietet ihren 7,5 Millionen Versicherten eine hervorragende Versorgung und umfassenden Service vom Bodensee bis zum Neusiedler See. Die über 12.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind in unterschiedlichen Berufen an zahlreichen Standorten tätig.

Welche Aufgaben erwarten Sie bei uns?

- Fachspezifische Tätigkeiten in einer orthopädischen Ambulanz
- Gute Zusammenarbeit mit dem eigenen Ambulanzteam sowie interdisziplinär mit Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern anderer Fachdisziplinen
- Operationsberatungen bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates
- Schmerzbehandlungen, Stoßwellen- und Osteoporose-Therapie, Säuglingshüftultraschall

Was erwarten wir von Ihnen?

- Abgeschlossenes Medizinstudium
- Abgeschlossene Ausbildung zum/zur Facharzt/Fachärztin für Orthopädie oder Orthopädie und Traumatologie, gültiges Fortbildungsdiplom, Eintrag in die Ärzteliste
- Breite Ausbildung, Kenntnisse und Erfahrung in orthopädischen Begutachtungen, konservativen Therapien und ambulanter Patientinnen- und Patientenbetreuung
- Praktische Erfahrung mit Infiltrations- und Infusionstherapien
- Bereitschaft zur Flexibilität der Arbeitszeit und Rotation innerhalb der Gesundheitseinrichtungen der ÖGK

Diese Zusatzqualifikationen sind von Vorteil:

- Erfahrung mit Stoßwellentherapie
- Kenntnisse und praktische Erfahrung (oder Interesse) in Kinderorthopädie und Säuglingshüftultraschall
- Interesse an Fortbildung sowie EDV Grundkenntnisse



Brauchen wir Biomaterialien in der Knorpelregeneration?

Über die letzten Jahrzehnte haben sich im Bereich der operativen Knorpelrekonstruktion vielversprechende Therapiemöglichkeiten etabliert, bei deren Anwendung auf biologische Trägermaterialien zur Deckung des Knorpelschadens zurückgegriffen wird. Neue bzw. weiterentwickelte Methoden verzichten nun teilweise auf Trägermaterialien zugunsten rein autologer Matrix. Der Artikel soll einen Überblick über verfügbare Techniken zur Knorpelrekonstruktion erörtern und die Vor- und Nachteile der Verwendung von Biomaterialien aufzeigen.

Korpelschäden unterschiedlicher Genese – meist traumatisch oder degenerativ bedingt – sind im klinischen Alltag sehr häufig und aufgrund ihrer Entstehung sehr differenziert zu betrachten.¹ Während es für degenerative Knorpelschäden derzeit nur eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten (z. B. Infiltrationstherapien mit Hyaluronsäure, PRP etc.) gibt, sieht das für die Regeneration von traumatisch oder idiopathisch bedingten Knorpelschäden vielversprechender aus. Über die letzten Jahrzehnte haben sich einige Therapieansätze – autologe Chondrozytentransplantation (ACT) und osteochondrale Transplantation sowie knochenmarkstimulierende Prozeduren (Nanofrakturierung, Mikrofrakturierung) – etabliert, welche über die Jahre gute, jedoch unterschiedliche klinische Ergebnisse zeigten.

Die erste Generation der ACT (Erstpublikation durch Matts Brittberg und Lars Peterson im Jahr 1994), bei der als Defektdeckung ein Periostlappen verwendet wurde, hat in einer Reihe von Studien gute Ergebnisse im Hinblick auf Klinik und Knorpelqualität gebracht. Die periostale Gewebehypertrophie, die Delaminierung, die Arthrofibrose und das Transplantatversagen müssen in diesem Zusammenhang als mögliche Komplikationen erwähnt werden. Die Versagensrate ist mit 2–8% jedoch gering.

Die nächsten Generationen, auch als matrixassoziierte Chondrozytentransplantation (MACT) bezeichnet, verwendeten in der Frühphase eine Kollagenmembran zur Defektdeckung (2. Generation). In der Weiter-

entwicklung wurden die Chondrozyten vor der Operation auf ein dreidimensionales Trägermaterial aufgebracht (3. Generation, Abb. 1). Dies brachte nicht nur Vorteile bei der Handhabung während der Operation, sondern zeigte auch in Hinblick auf die Füllqualität des Knorpelgewebes bessere Ergebnisse und führte zu einer Reduktion der Versagensrate im Vergleich zur ACT.^{3,4} Nachteile der (M)ACT sind jedoch das zweizeitige Vorgehen und die hohen Kosten der Produktion. Die Einstufung der Technik durch die europäische Gesundheitsbehörde als „Advanced Therapy Medicinal Product“ (ATMP) und die dadurch bedingten aufwendigen Auflagen haben dazu mit Sicherheit einen großen Teil beigetragen.

Durch knochenmarkstimulierende Techniken wird vor allem Faserknorpel gebildet, mit entsprechenden qualitativen Einschränkungen in Hinblick auf die histologische



Abb. 1: MACT an einem retropatellaren Knorpeldefekt, Fixation des Transplantates an den umliegenden Knorpel mit resorbierbaren Fäden

KEYPOINTS

- Die exakte Indikationsstellung unter Berücksichtigung von Patientenalter, Defektlokalisierung und -ausmaß sowie Begleitpathologien ist ausschlaggebend für den Erfolg jeglicher knorpelrekonstruktiver Methode.
- Ob die Vor- oder Nachteile von biologischen Trägermaterialien im Vergleich zu biomaterialfreien Ansätzen überwiegen, kann beim jetzigen Stand der Wissenschaft noch nicht beantwortet werden.
- Neue Methoden (Spherex®, AutoCart™) ohne biologische Trägermaterialien zeigen gute kurz- und mittelfristige Ergebnisse. Langzeitstudien und vergleichende Studien sind jedoch noch ausständig.

Struktur und die Tendenz zur intraläsionalen Osteophytenbildung. Es gibt eine Reihe von Studien, die eine Verbesserung des klinischen Outcomes in Abhängigkeit von der Defektgröße und des Patientenalters zeigen. Aufgrund der intraläsionalen Osteophytenbildung und mangelnder Knorpelqualität und -quantität gibt es jedoch im 5-Jahres-Follow-up ausgeprägte Limitationen in Bezug auf das klinische Outcome. Im Vergleich zur MACT zeigen die knochenmarkstimulierenden Techniken, wie die Mikrofrakturierung, klinisch statistisch signifikant schlechtere Ergebnisse.⁸ Auch bei der autologen matrixinduzierten Chondrogenese (AMIC), bei der ein Trägermaterial die Anhaftung und Differenzierung von Knochenmarkstammzellen in Richtung Chondrozyten fördern soll, können die teils guten klinischen Ergebnisse bei kleinen bis mittelgroßen Defekten häufig nicht durch MRT-Befunde bestätigt werden.²

Vor diesem Hintergrund stellt sich nun die Frage, ob im Rahmen der Knorpelrege-

neration überhaupt Füllmaterialien benötigt werden oder ob es Alternativen gibt. Und wenn Füllmaterial nötig ist, welche Arten haben die besten Eigenschaften für die Knorpelintegration?

Die Definition der Eigenschaften von Biomaterialien der Europäischen Gesellschaft für Biomaterialien („material intended to interface with biological systems to evaluate, treat, augment or replace any tissue, organ or function of the body“) legt viel Bedeutung auf die Interaktion des Biomaterials mit biologischen Systemen. Neben diesen unmittelbaren Wechselwirkungen spielen in der klinischen Realität noch viele weitere Einflussfaktoren eine Rolle für das klinische Ergebnis; beim Gelenkknorpel im Kniegelenk beispielsweise: Beinachsenfehlstellungen, Körpergewicht, genetische Voraussetzungen oder traumatisch bedingte Einflüsse (knöchern, ligamentär).

Um Gewebe erfolgreich züchten zu können, braucht es ein Zusammenspiel von gewonnenen Zellen, Wachstumsfaktoren und dem Biomaterial selbst – all das kultiviert unter Laborbedingungen. Die Kosten dafür sind derzeit oft sehr hoch und vor dem Hintergrund großer Budgetlöcher in so manchen Gesundheitshaushalten schwer zu stemmen. Daher sollten auch Alternativen für eine breitere Anwendung von Knorpelersatzmaterialien für die Vielzahl an zu versorgenden Patient*innen implementiert werden, die vergleichbar gute klinische Effekte zeigen.

Bevor mögliche Alternativen aufgezeigt werden, soll noch auf das Anforderungsprofil von biologischen Trägermaterialien (Scaffolds) eingegangen werden. Diese müssen vor allem folgende Eigenschaften haben:

- gute Biokompatibilität: Zelladhäsion, Zellfunktion, Zellmigration, Zellproliferation, Matrixproduktion und Akkumulation, vernachlässigbare Immunreaktion;
- gute Biodegradierbarkeit: Ziel des Tissue Engineering ist der Ersatz der implantierten Matrix durch körpereigenes Gewebe; die Matrix muss degradierbar sein, um Zellen die Produktion eigener Matrix zu ermöglichen; Abbauprodukte dürfen nicht toxisch sein, keine Immunantwort hervorrufen und keine Organe schädigen;
- mechanische Eigenschaften: idealerweise ähnliche Eigenschaften wie das zu ersetzende Gewebe; fest genug, um Handhabung bei der Operation zu ermöglichen; ausreichend mechanische

Stabilität, um von der Implantation bis zum abgeschlossenen Remodeling die gewünschte Funktion auszuüben; geeignet, interindividuelle Unterschiede (Alter, Gewicht) auszugleichen;

- Architektur des Scaffolds: miteinander verbundene Porenstruktur und gute Durchlässigkeit; eine große Herausforderung im Tissue Engineering ist die Kerndegradation, bedingt durch fehlende Vaskularisierung und Abtransport von Abbauprodukten aus dem Kerngebiet;
- Herstellungstechnik: Wichtige Voraussetzungen für die klinische Umsetzung sind kosteneffektive Produktion, Produktion im großen Maßstab, GMP-Tauglichkeit, Haltbarkeit für Lagerung und Transport.

Nach diesem Anforderungsprofil haben verschiedene Hersteller unterschiedliche Matrices entwickelt: Hydrogele, Membranen, Vliese und Schwämme. Im Aufbau unterscheiden sie sich vor allem hinsichtlich der Struktur und der Materialien. Bei Matrixmaterialien kann man vor allem zwei Arten unterscheiden: synthetisch hergestellte Stoffe (PGA – „polyglycolic acid“, PLA – „polylactic acid“, PLGA – „polylactico-glycolic acid“, Polaxomere) und biologische Materialien (Kollagene, Fibrin, Alginate, Agarose, Hyaluronsäure und Chitosan). Synthetische Stoffe haben vor allem in Hinblick auf Zelladhäsion und Biointegration Nachteile, biologische Materialien bei der mechanischen Widerstandsfähigkeit und Biodegradierbarkeit.

Die zu verwendenden Materialien matrixbasierender Systeme sollten nicht die Materialdicke von 50–100 μm unterschreiten. Die Chondrozytenadhäsion, -verteilung, -morphologie und -differenzierung wird vor allem durch die Materialzusammensetzung und ihre Struktur beeinflusst.⁵ Es zeigte sich, dass besonders diese spezifischen matrixbedingten Eigenschaften großen Einfluss auf die Genexpression und die Zelldifferenzierung des gebildeten Knorpels haben und somit auch ein wichtiger Faktor für den Erfolg der MACT sind. Diese Ergebnisse und deren klinischer Effekt können auch noch 5 Jahre postoperativ beobachtet werden.⁷ Jedoch erreichen die Genexpressionswerte der MACT trotz 3D-Kultivierung nicht die des nativen Knorpels.⁶

Matrixfreie ACT-Prozeduren haben die positive Eigenschaft, dass die autologe Matrixbildung nicht durch schädliche Oberflächenbeschaffenheiten und Degradati-

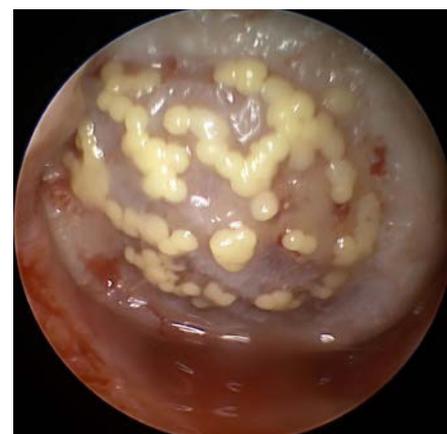


Abb. 2: In einen Knorpeldefekt am medialen Femurknodl arthroskopisch implantierte Sphäroide (Spherox®)



Abb. 3: Arthroskopische Autocart™-Implantation an einem Knorpeldefekt am medialen Femurknodl

onsprodukte des Scaffolds gehemmt wird. Sie entsprechen eher den Mechanismen der embryonalen Knorpelentwicklung (mesenchymale Kondensation). Das Transplantat ist vollständig biologisch mit hoher Biokompatibilität, die hohe Zellularität verbessert die Integration in den umliegenden Knorpel. Nachteilig ist der langwierige Prozess der Selbstorganisation.

Ein Beispiel für die matrixfreie ACT ist die Spheroidtechnologie (Spherox®, Abb. 2). Die Spherox®-Implantation erfolgt wie bei der MACT zweizeitig. Ein Ersteingriff ist für die Gewinnung der Knorpelzellen aus nicht tragenden Regionen des Kniegelenks notwendig. Nach einer Kultivierungsphase ist die Implantation nach rund 6–8 Wochen möglich. Neben den genannten Vorteilen eines matrixfreien Systems ist ein weiterer, dass die Implantation im Großteil der Fälle arthroskopisch möglich ist, was auch eine geringere Morbidität im Vergleich zur Mini-

arthrotomie (MACT) nach sich zieht. Europaweit zugelassen ist die Spheroidtechnologie derzeit an den Femurkondylen und an der Patella bei bis zu 10 cm² großen Knorpelschäden (ICRS Gr. III-IV), seit Mai 2021 auch bei Jugendlichen mit geschlossenen Wachstumsfugen.⁹ Klinische Ergebnisse nach Spherex®-Implantation (Follow-up bis 5 Jahre) sind sehr vielversprechend und zeigen statistisch signifikante Verbesserungen auch im Vergleich zur Mikrofrakturierung.¹⁰

Eine weitere matrixfreie, arthroskopisch basierte Methode zur Behandlung von Knorpeldefekten ist die „Minced Cartilage“-Methode (AutoCart™, Arthrex, Abb. 3). Für das Verfahren ist keine Knorpelzell-Kultivierungsphase und ebenso keine Matrix zur Implantation notwendig, gemäß dem Prinzip der vollständig autologen Knorpelregeneration. Anstatt Knorpelzellen zu isolieren, werden kleinste Knorpelstücke mit dem Shaver direkt vom Rand des Knorpeldefektes oder den nicht gewichtstragenden Anteilen des Kniegelenks entnommen, mit autologem konditioniertem Plasma (ACP) zu einer Paste vermischt und anschließend in den Defekt eingebracht. Die großen Vorteile der Technik sind das einzeitige Vorgehen, die arthroskopische Anwendung, das rein autologe Gewebematerial und die Kosteneffektivität. Klinische Langzeitergebnisse

sind jedoch noch abzuwarten, um einen Vergleich mit der (M)ACT anzustellen.

Es gibt eine Vielzahl an Möglichkeiten, um Knorpeldefekte operativ zu versorgen. Die wichtigsten Entscheidungsfaktoren sind dabei das Ausmaß und die Lokalisation des Knorpeldefekts selbst, ebenso wie das Patientenalter und der Anspruch an das Gelenk. Die Auswahl des Therapieverfahrens ist in bestimmten Fällen auch abhängig von der Finanzierbarkeit des Eingriffes und der Compliance der Patient*innen. Der Einsatz von matrixbasierten Biomaterialien, unabhängig davon, ob im Rahmen einer MACT oder bei knochenmarkstimulierenden Methoden, muss vor dem Hintergrund der zu erwartenden Abbauprodukte und deren Wechselwirkungen im Gelenk auch kritisch betrachtet werden. Matrixfreie Systeme stellen oft eine gute, leicht anzuwendende, mit guten klinischen Ergebnissen verbundene Alternative dar. ■

Autoren:

DDr. **Lukas Hoffmann**, MSc

Prim. Priv.-Doz. DDr. **Christian Albrecht**, MBA

I. Orthopädische Abteilung

Orthopädisches Spital Speising, Wien

E-Mail: lukas.hoffmann@oss.at

christian.albrecht@oss.at

■04

Literatur:

- 1** Hjelle K et al.: Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 2002; 18(7): 730-4 **2** Niemeyer P et al.: Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Knee* 2016; 23(3): 426-35 **3** Marlovits S et al.: Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *Eur J Radiol* 2006; 57(1): 24-31 **4** Harris JD et al.: Failures, reoperations, and complications after autologous chondrocyte implantation – a systematic review, *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19(7): 779-91 **5** Nuernberger S et al.: The influence of scaffold architecture on chondrocyte distribution and behavior in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts. *Biomaterials* 2011; 32(4): 1032-40 **6** Albrecht C et al.: Gene expression and cell differentiation in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts: a comparative study, *Osteoarthritis and Cartilage* 2011; 19(10): 1219-27 **7** Albrecht C et al.: Influence of cell differentiation and IL-1 β expression on clinical outcomes after matrix-associated chondrocyte transplantation. *Am J Sports Med* 2014; 42(1): 59-69 **8** Saris D et al.: Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: two-year follow-up of a prospective randomized trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(6): 1384-94 **9** Spherex SmPC, 2018. Accessed at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002736/WC500231919.pdf **10** Siebold R et al.: Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018; 26(3): 831-9

TERMIN

Update Knie, Hüfte, Schulter

Orthopädie- und Unfallchirurgiekongress an der Privatklinik Graz Ragnitz

21.–22. April 2023

Themen:

Knie: Update vorderes Kreuzband, Knorpelschäden

Hüfte: Arthrosefördernde Deformitäten FAI, Dysplasie, Rotationsfehlstellungen: Wann Gelenkerhalt, wann Gelenkersatz?

Schulter: Update Impingement, wann OP? RM-Ruptur und Muskeldegeneration, Omarthrose

Ort:

Privatklinik Graz Ragnitz

8047 Graz, Berthold-Linder-Weg 15

Anmeldung und Information:

Mag. Ulla Offenbeck, BA

Tel.: 0316/596 3191

E-Mail: ulla.offenbeck@pkg.at

www.privatklinik-graz-ragnitz.at/orthokongress

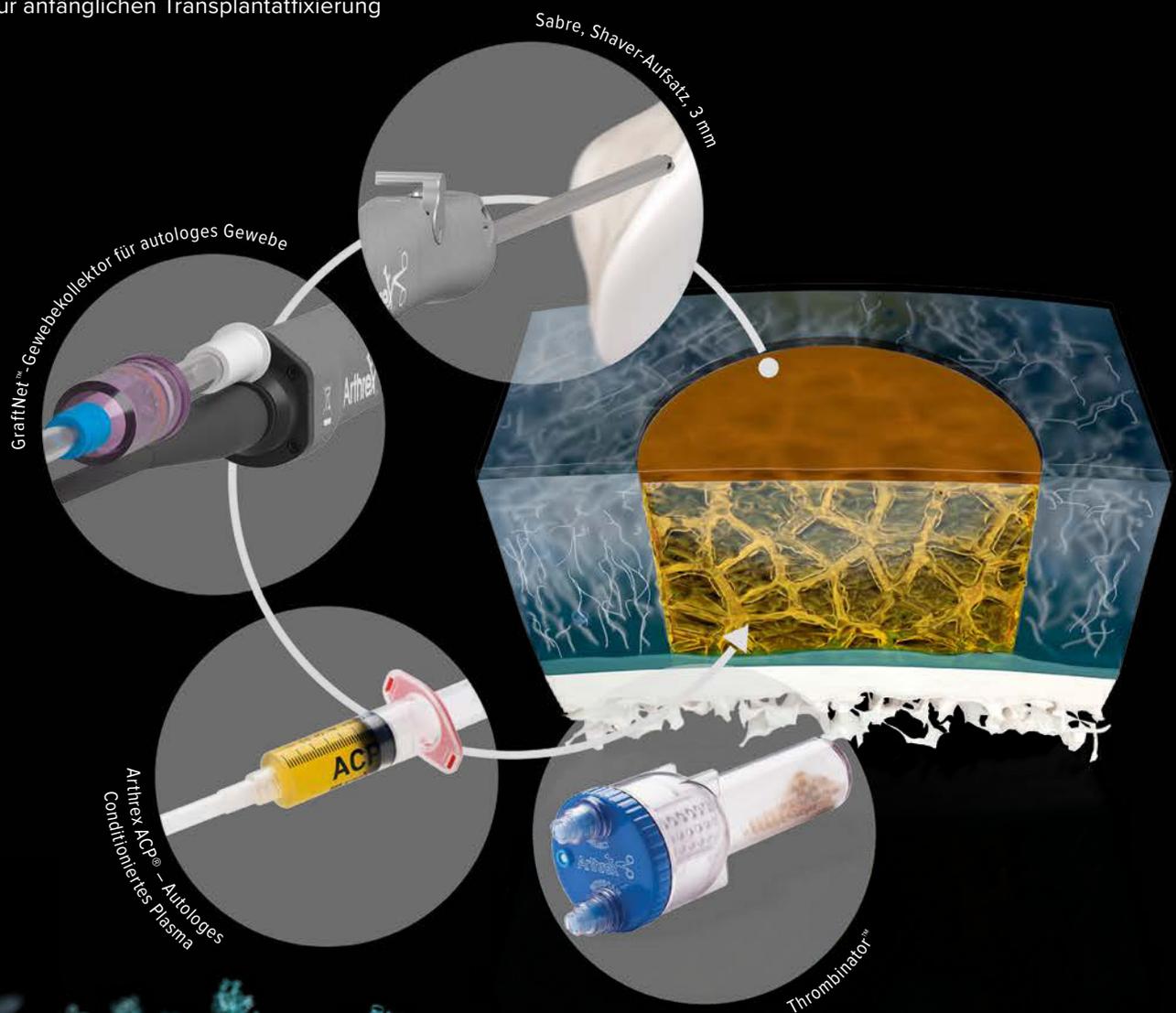


© Privatklinik Graz Ragnitz

AutoCart™

All-Autologous Cartilage Regeneration

- Autologe Knorpelpartikel – entnommen und reimplantiert in einem Schritt
- Thrombozytenreiches Plasma – zur besseren Förderung des Einwachsverhaltens^{1,2}
- Autologe Thrombinlösung – zur anfänglichen Transplantatfixierung



References

1. Karsmarsi et al. J Clin Med. 2022;11(12):3442. Published 2022 Jun 15. doi:10.3390/jcm11123442
2. Fortier L. et al. Clin Orthop Relat Res (2011) 469:2706-2715 DOI: 10.1007/s11999-011-1857-3

arthrex.com



© Arthrex GmbH, 2022. Alle Rechte vorbehalten.

Arthrex®



Meniskusregeneration durch 3D-(Bio)Druck

Traumatische und degenerative Meniskusverletzungen zählen zu den häufigsten Verletzungen und Erkrankungen des Kniegelenks. Um der Entwicklung einer Osteoarthritis entgegenzuwirken, sollten therapeutische Verfahren angewandt werden, die den Meniskus reparieren oder ersetzen. Die Entwicklung und Etablierung des patientenspezifischen 3D-(Bio)Drucks stellt hierfür zukünftig eine Alternative in der Behandlung von Meniskusverletzungen dar.

Bei den Menisken handelt es sich um halbmondförmiges Faserknorpelgewebe, das die Gelenkflächen von Femur und Tibia einander angleicht. Das Meniskusgewebe besteht hauptsächlich aus Wasser (65–70%), Kollagen Typ I und II (20–25%) sowie Proteoglykanen (<1%).¹ Die Kollagenfasern sind in einer einzigartigen 3-Schichten-Struktur ausgerichtet. Dieser Aufbau ermöglicht es, axiale Druckbelastungen in eine zirkulär gerichtete Spannung Richtung Gelenkkapsel umzuwandeln sowie stoßdämpfend bei Gewichtsbelastung zu wirken.² Folglich tragen Meniskusbeschädigungen schrittweise zur Destruktion des Knorpels bis hin zur Entwicklung von Osteoarthritis (OA) bei.³ In Anbetracht des geringen Selbstheilungspotenzials des Meniskus ist seine therapeutische Behandlung nach wie vor eine Herausforderung für orthopädische Chirurgen.⁴

Biomechanische bzw. klinische Forschungen zielen darauf ab, meniskuserhaltende anstelle von meniskusresezierenden Strategien zu etablieren, da Letztere häufig zu signifikant schlechteren klinischen Ergebnissen bis hin zur Implantation von Knie-Totalendoprothesen führen.^{5,6} Es zeigte sich, dass insbesondere degenerative Veränderungen direkt proportional zur Menge des entfernten Meniskus zunehmen. In Anbetracht dessen sollten Therapieverfahren angewandt werden, die einen den Meniskus reparierenden bzw. ihn ersetzenden Ansatz verfolgen.^{7,8} Laut einem von der European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy veröffentlichten Konsensus zur Behandlung von traumatischen und degenerativen Meniskusruptu-

ren bzw. -läsionen sollte primär mit der Etablierung einer konservativen Therapie (e. g. Analgetikatherapie, Physiotherapie) begonnen werden.^{9,10} Wenn die Erhaltung des Meniskus keine praktikable Option mehr ist, wird häufig eine Meniskus transplantation mit künstlichen oder allogenen Implantaten in Betracht gezogen, um die Biomechanik des Kniegelenks wiederherzustellen. Im Vergleich zur totalen Meniskektomie verteilen die Implantate die Belastung auf die gesamte Kontaktfläche und verzögern so möglicherweise die Frühentwicklung einer OA.¹¹

Bei Meniskus-Allotransplantationen (MAT) werden in der Regel frisch eingefrorene Allotransplantate verwendet. Obwohl in mehreren Studien über niedrige Ausfallraten berichtet wurde, traten dennoch hohe Komplikationsraten auf. Genannt seien hier eine erhöhte Infektionsrate sowie das Auftreten von biomechanischen Komplikationen, die eine erneute operative Sanierung bzw. auch die Entfernung des Allotransplantats zur Folge hatten.¹²

Bei den künstlichen Meniskusimplantaten handelt es sich um synthetische beziehungsweise natürliche Substanzen, die das Wachstum und die Proliferation von Zellen induzieren. Die zurzeit klinisch zugelassenen Implantate unterteilen sich in Implantate für partielle und totale Meniskektomie. Von den partiellen Implantaten ist jedoch bekannt, dass sie im Vergleich zum humanen Meniskus schlechtere biomechanische Eigenschaften aufweisen¹³ und nur geringe Vorteile gegenüber einer partiellen Meniskektomie bieten.¹⁴ In Anbetracht dessen dürfte die Entwick-

KEYPOINTS

- Um der Entwicklung von Osteoarthritis entgegenzuwirken, sollten meniskus-erhaltende anstelle von meniskusresezierenden Therapien etabliert werden.
- Die Entwicklung von gewebe-gezüchteten und 3D-gedruckten Menisken bietet eine potenzielle Alternative in der Behandlung verschiedenster Meniskusverletzungen.
- Beim 3D-Druck werden 3D-Konstrukte anhand eines digitalen Modells Schicht für Schicht aufgebaut. Werden die Zellen direkt in die Biotinte inkludiert und mitgedruckt, spricht man vom 3D-Biodruck.
- Bis dato stellen die Auswahl und die Identifizierung der für den 3D-Druck verwendeten synthetischen bzw. natürlichen Materialien eine Herausforderung im Bereich der Regenerativen Medizin dar.

lung von gewebegezüchteten und 3D-gedruckten („tissue engineered“) Menisken eine zukünftige potenzielle Alternative in der Behandlung verschiedenster Meniskusverletzungen bieten.^{15–17}

Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich die Entwicklung von 3D-(Bio)Druck-Technologien zur Meniskusregeneration in den letzten Jahren als ein vielversprechender Forschungsbereich etabliert hat.

Beim 3D-Druck, auch als additive Fertigung bezeichnet, handelt es sich um eine aufstrebende Technologie in der Medizin.¹⁸ Dabei werden 3D-Produkte anhand eines digitalen Modells Schicht für Schicht aufgebaut. In einem ersten Schritt wird die anatomische Struktur erfasst, wofür häufig Scans aus Computertomografien bzw. Magnetresonanztomografien ver-

wendet werden. Anschließend erfolgt die digitale Rekonstruktion des gewünschten anatomischen Gebiets mittels geeigneter Software. Die Verwendung von Computer-Software zur Unterstützung der Erstellung, Änderung, Analyse oder Optimierung dieses Entwurfs wird als Computer-Aided Design (CAD) bezeichnet. Nach der Modellierung durch CAD wird die Datei in ein „Standard Triangle Language“ (STL)-Format umgewandelt, das vom 3D-Drucker gelesen werden kann. Schließlich wird das gewünschte Objekt aus Schichten mit submillimetrischer Dicke gedruckt.¹⁹

Eine breite Palette von Materialien, darunter Metalle, Keramiken, natürliche und synthetische Polymere und Kombinationen, kann für das Verfahren verwendet werden. Die Wahl der Materialien ist von entscheidender Bedeutung, da das Material und sein Druckmuster maßgeblich für die biomechanischen Eigenschaften des Konstrukts sind. Zusätzlich wird die „Finite Element“-Methode (FEM) herangezogen, um in silico biomechanische Eigenschaften eines 3D-gedruckten Konstrukts vor der Herstellung zu testen und gegebenenfalls zu optimieren.¹⁹ Um neben den geeigneten biomechanischen Eigenschaften auch die Regeneration nach der Implantation zu fördern, können auch Zellen in das Konstrukt eingebettet werden. Werden die Zellen direkt in die Biotinte inkludiert und mitgedruckt, spricht man vom 3D-Biodruck.

Wenn es darum geht, Biomaterialien für den Einsatz von Meniskusregeneration zu entwickeln, sollten diese einige grundlegende Anforderungen erfüllen. Dazu gehören mechanische und tribologische Eigenschaften, die denen des nativen Meniskus ähneln. Darüber hinaus müssen sie eine angemessene Form und Größe annehmen, die vorzugsweise individuell auf die Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten werden können. Die Materialien müssen biokompatibel und biologisch abbaubar sein, und zwar ohne dass es bei der Resorption zu zytotoxischen Reaktionen kommt. Des Weiteren sollten die Biomaterialien ein günstiges Porositätsprofil besitzen, das sowohl die Anforderungen an die mechanische Stabilität als auch für die Zellbesiedlung erfüllt.

Anhand dieser Merkmale werden laut Literatur momentan 4 verschiedene 3D-(bio)gedruckte Meniskusgerüste genauer erforscht:

- ein synthetisches 3D-gedrucktes meniskales Gerüst
- ein synthetisches 3D-gedrucktes meniskales Gerüst, das anschließend mit Zellen besiedelt wird
- ein aus natürlichen Materialien 3D-gedrucktes meniskales Gerüst
- ein 3D-gedrucktes meniskales Gerüst, das aus einer Komposition von natürlichen und synthetischen Materialien besteht.

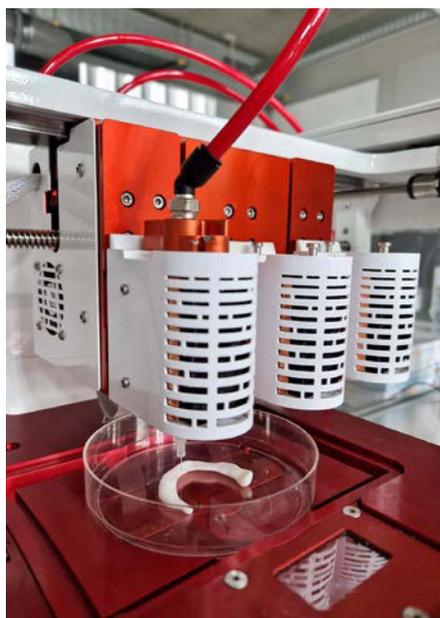


Abb. 1: Allevi 3D-Biodrucker und 3D-gedrucktes Meniskus-Transplantat, bestehend aus synthetischen Materialien

Bis heute stellen die Auswahl und die Identifizierung des am besten geeigneten Meniskusersatzes eine Herausforderung dar.

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse sind auf dem Gebiet der Meniskusregeneration durch 3D-(Bio)Druck noch einige Hürden zu nehmen. Eine große Aufgabe ist beispielsweise die Entwicklung von Biotinten, die die komplexe extrazelluläre Matrix des Meniskus nachbilden können, die für eine erfolgreiche Geweberegeneration erforderlich ist. Darüber hinaus erfordert die klinische Umsetzung von 3D-biologisch gedruckten Meniskusgerüsten umfangreiche Tests und Validierungen, um Sicherheit und Wirksamkeit zu gewährleisten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass durch den 3D-Druck patientenspezifische, geometrisch und strukturell komplexe Designs konstruiert werden

können. Der Einsatz von 3D-(Bio)Druck-Technologien wird über die Meniskusregeneration hinaus zukünftig vielfältige Anwendungsmöglichkeiten im Bereich der Regenerativen Medizin bieten. ■

Autorinnen:

Dr. Anna-Christina Moser^{1,2}

Dipl.-Ing. Jennifer Fritz¹

¹Zentrum für Regenerative Medizin

Universität für Weiterbildung Krems

²Klinische Abteilung für Orthopädie und Traumatologie, Universitätsklinikum Krems

Korrespondierende Autorin:

Dr. Anna-Christina Moser

E-Mail: anna-christina.moser@donau-uni.ac.at

■04

Literatur:

- 1** Markes AR et al.: Meniscus form and function. *Clin Sports Med* 2020; 39(1): 1-12 **2** Strobel MJ, Zantop T: *Strobel Arthroskopische Chirurgie: Teil I: Kniegelenk*. Berlin Heidelberg: Springer, 2014 **3** Kwon H et al.: Surgical and tissue engineering strategies for articular cartilage and meniscus repair. *Nature Rev Rheumatol* 2019; 15(9): 550-70 **4** Chen M et al.: The application of electrospinning used in meniscus tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed* 2018; 29(5): 461-75 **5** Hutchinson ID et al.: Restoration of the meniscus: form and function. *Am J Sports Med* 2014; 42(4): 987-98 **6** Winkler PW et al.: Meniscal substitution, a developing and long-awaited demand. *J Exp Orthop* 2020; 7(1): 55 **7** Zhou ZX et al.: Facile strategy on hydrophilic modification of poly(ϵ -caprolactone) scaffolds for assisting tissue-engineered meniscus constructs in vitro. *Front Pharmacol* 2020; 11: 471 **8** Cavanaugh JT: Rehabilitation of meniscal injury and surgery. *J Knee Surg* 2014; 27(6): 459-78 **9** Beaufils P et al.: Surgical management of degenerative meniscus lesions: the 2016 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25(2): 335-46 **10** Kopf S et al.: Management of traumatic meniscus tears: the 2019 ESSKA meniscus consensus. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2020; 28(4): 1177-94 **11** Fernández-González J et al.: Meniscus tears. In: Rodríguez-Merchán EC (ed.): *Traumatic injuries of the knee*. Springer, Milan 2013; S. 87-98 **12** Trentacosta N et al.: Meniscal allograft transplantation: state of the art. *Sports Med Arthrosc Rev* 2016; 24(2): e23-33 **13** Sandmann GH et al.: Biomechanical comparison of menisci from different species and artificial constructs. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 324 **14** Rongen JJ et al.: Biomaterials in search of a meniscus substitute. *Biomaterials* 2014; 35(11): 3527-40 **15** Gomillion CT, Burg KJL: Stem cells and adipose tissue engineering. *Biomaterials* 2006; 27(36): 6052-63 **16** Pereira H et al.: Tissue engineering and regenerative medicine strategies in meniscus lesions. *Arthroscopy* 2011; 27(12): 1706-19 **17** Jian Z et al.: 3D bioprinting of a biomimetic meniscal scaffold for application in tissue engineering. *Bioact Mater* 2020; 6(6): 1711-26 **18** Alghamdi SS et al.: Additive manufacturing of polymer materials: progress, promise and challenges. *Polymers* 2021; 13(5): 753 **19** Eijnisman L et al.: Three-dimensional printing in orthopedics: from the basics to surgical applications. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2021; 14(1): 1-8



Die p-rpS6-Zone: ein neuer Wundheilungsmarker

Nach einer Verwundung wird das ribosomale Protein S6 phosphoryliert und bildet die histologisch nachweisbare p-rpS6-Zone. Diese ist innerhalb von Minuten bis zur vollständigen Wundheilung sichtbar. Die p-rpS6-Zone ist ein übergreifender Wundheilungsmarker für Verletzungen der Haut – sei dies eine Verbrennung, eine Schnittwunde oder ein einfacher kleiner Nadelstich – und könnte ein wertvolles klinisch-diagnostisches Werkzeug werden, um die Diagnose und Behandlung von chronischen Wunden und Verbrennungen zu verbessern.

Die Ludwig Boltzmann Forschungsgruppe für Alterung und Wundheilung (SHoW, <https://show.lbg.ac.at>) im LBI für Traumatologie und in Kooperation mit der AUVA arbeitet in einer gemeinsamen Anstrengung von Forscher*innen aus Sozial- und Naturwissenschaften daran, die Situation von Menschen mit chronischen Wunden speziell im Alter- und Pflegebereich nachhaltig zu verbessern. Dazu wird einerseits die gegenwärtige Behandlungssituation (Co-Creation Team Raffael Himmelsbach) erfasst, während das biologische SHoW-Forschungsteam, geleitet von Mikołaj Ogrodnik, die Wundheilung auf molekularer Ebene untersucht. Hier möchten wir die neuesten Erkenntnisse der Forschungsgruppe zu einem neu entdeckten Wundheilungsmarker vorstellen, welcher für die Forschung sowie für die Klinik hoch relevant ist. Die Ergebnisse können in einem Preprint bereits online abgerufen werden¹ und stellen eine Weltneuheit dar.

Phasen der Wundheilung

Die Wundheilung kann in drei aufeinanderfolgenden Phasen beschrieben werden: Erst kommt ein Schaden, dann die unmittelbare molekulare Reaktion des verletzten Gewebes und darauf folgt die Heilung.² Die Verwundung verursacht Schäden, die zu Zelltod führen, zu Blutungen und zum Eindringen von Mikroorganismen in den verletzten Bereich. Der Organismus reagiert mit Blutgerinnung, Gefäßverengung und einer Mobilisierung von Immunzellen. Bald darauf beginnt die Regeneration der beschädigten Gewebestrukturen, mit allen involvierten Wundheilungsprozessen, inklusive einer erhöh-

ten Zellteilung, Blutgefäßentwicklung und einer Induktion der zellulären Seneszenz.³

Räumliche Prozesse visualisiert

Während die zeitliche Auflösung von Wundheilungsprozessen schon recht gut verstanden ist, konnte bis jetzt wenig über die räumliche Auflösung dieser Prozesse gesagt werden. Dies liegt daran, dass die Signale, die ein Gewebe über eine Verletzung informieren, schnell und flüchtig sind und dadurch meist nur in transgenen Modellorganismen studiert werden können. Zahlreiche Fragen sind noch unbeantwortet, z. B. wie tief im Gewebe Zellen absterben und welche überleben, wo im Gewebe die Reaktion auf eine Verletzung beginnt

und endet, welcher Teil des geschädigten Gewebes die Heilung einleitet und antreibt und welche Signale eine Verletzung in eine Heilungsreaktion übersetzen.

Die Versuche des SHoW-Forschungsteams konnten eine räumliche Schadensreaktion der Haut bei Säugetieren zeigen. Diese Gewebereaktion auf eine Wunde kann bereits nach Minuten visualisiert werden, indem eine stabile phosphorylierte Modifikation des ribosomalen Proteins S6 (rpS6) histologisch gefärbt wird. RpS6 ist ein integraler Bestandteil des Ribosoms, welches an mehreren Stellen durch Phosphorylierung von Kinasen modifiziert werden kann. Die Phosphorylierung von rpS6 wird in der Gegenwart von Aminosäuren, Glukose und Wachstumsfaktoren stimuliert und ist mit der Proteinsynthese, dem Zellwachstum und der Glukosehomöostase verbunden.⁴

Während die Haut normalerweise nur eine kleine Menge an phosphoryliertem rpS6 (p-rpS6) in den oberen Epithelschichten aufweist, verändert sich diese Situation, sobald irgendeine Art von Verwundung die Haut schädigt, sei dies eine Verbrennung, eine Schnittwunde oder ein einfacher kleiner Nadelstich. Die p-rpS6-Zone wird dann innerhalb von Minuten sichtbar und bleibt es bis zur vollständigen Wundheilung.

Die p-rpS6-Zone hebt den Bereich des Hautgewebes vor, der nicht durch die Verletzung abstirbt, sondern noch aktiv an der Wundheilung teilnimmt. Die Merkmale der p-rpS6-Zone sind ihre zeitliche und räumliche Stabilität und die leichte Erkennbarkeit. Dadurch ist sie in allen Labors leicht nachweisbar, ohne dass transgene Tiere oder Reportersysteme verwendet werden müssen.

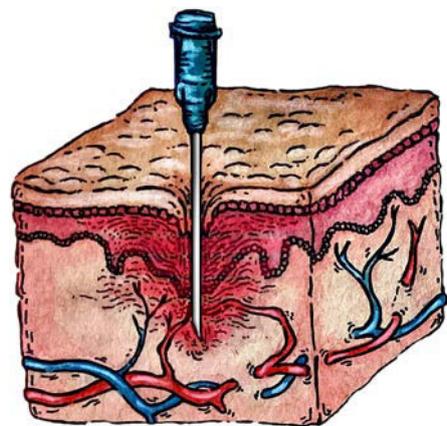


Abb. 1: Sogar ein einfacher Nadelstich aktiviert Wundheilungsprozesse in der Haut. Diese können nachgewiesen werden, indem die p-rpS6-Zone histologisch gefärbt wird. Die p-rpS6-Zone umhüllt den Nadelstich und markiert das verletzte Gewebe

Potenzial als Marker

Ein breites Spektrum an Phänotypen charakterisiert den Heilungsprozess, jedoch fehlt ein übergreifender Marker, mit der die allgemeine Reaktion von verwundeter Haut definiert werden kann. Die p-rpS6-Zone umfasst alle vom Team untersuchten dermalen Zellen – Fibroblasten, Endothelzellen und Keratinozyten – sowie Haarfollikel und die wichtigsten zellulären Prozesse der Wundheilung: erhöhte Zellteilung, Vergrößerung der Zellen, spezifische Genexpression von wichtigen Transkriptionsfaktoren, die Induktion der zellulären Seneszenz und das Wachstum von Blutgefäßen. Zum einen ist es wertvoll, einen leicht nachweisbaren Einzelmarker zu haben, der mehrere andere Merkmale der Heilung repräsentiert und das Gewebe abgrenzt, das auf die Wunde reagiert hat. Zum anderen zeigen die Forschungsergebnisse, dass die p-rpS6-Zone Heilungsdefekte, wie eine schlechte Gefäßversorgung und Hypoxie, hervorheben könnte.

Die treibende Kraft, die zur Bildung der p-rpS6-Zone führt, ist teilweise ungeklärt. In-vitro-Versuche an menschlichen dermalen Fibroblasten haben gezeigt, dass die Zone durch schadensassoziierte molekulare Muster (DAMPs) aktiviert wird, die bei Verletzung freigesetzt werden und deren Induktion von mTOR-Signalwegen und Sauerstoffverfügbarkeit abhängt. Es bleibt zu klären, ob eine bestimmte Untergruppe von DAMPs ausreicht, um die Zonenbildung zu induzieren, und ob andere zelluläre Aktivatoren in ähnlicher Weise reagieren. Die biologischen Folgen der p-rpS6-Zone wurden mithilfe eines transgenen Mausmodells untersucht, welches das ribosomale S6-Protein nicht phosphorylieren kann.⁴ Die Wundheilung in diesen Tieren ist zunächst beschleunigt und es ist eine höhere Anzahl an seneszenten Keratinozyten zu beobachten. In den späteren Phasen der Wundheilung ist der gesamte Prozess jedoch verlangsamt, mit einer verstärkten Fibrose und verminderter Blutgefäßbildung.

Parallelen zu bösartigen Tumoren

Interessanterweise spiegelt die umhüllende Struktur der p-rpS6-Zone, die die Wunde einkapselt, mit der erhöhten Zellteilung und Blutgefäßbildung viele Merkmale eines bösartigen Tumors wider. Tatsächlich wurde Krebs als eine „Wunde, die

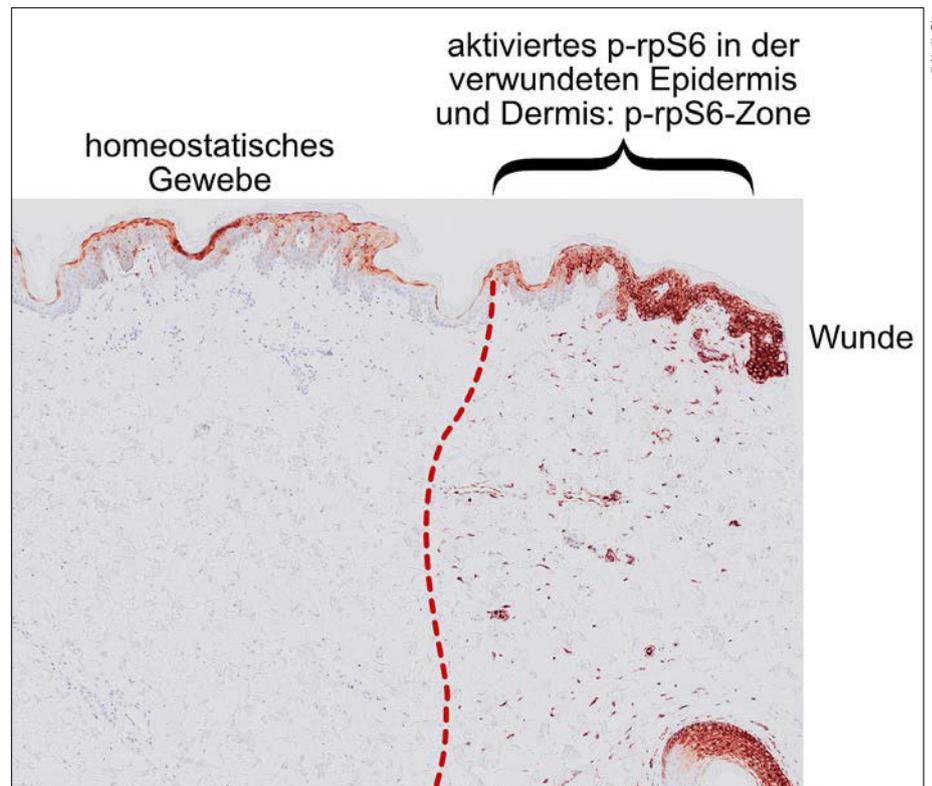


Abb. 2: Ein neuer Wundheilungsmarker: Das ribosomale Protein S6 wird nach einer Verwundung innerhalb von Minuten in einer klar räumlich abgegrenzten Zone aktiviert. Hier wurde humane Haut ex vivo verwundet (p-rpS6 in Braun, p-rpS6-Zone mit gestrichelter Linie markiert). Die so geformte p-rpS6-Zone ist innerhalb von wenigen Minuten mithilfe von histologischen Färbungen sichtbar, umhüllt die Wunde und bleibt über die gesamte Wundheilung aktiv. Zudem markiert die Zone die Gewebereiche, in denen Wundheilungsprozesse stattfinden, und ist somit ein idealer Wundheilungsmarker

nie heilt“ bezeichnet,⁵ und die Phosphorylierung von rpS6 selbst ist ein Merkmal, das häufig in Tumoren zu finden ist. Dies könnte darauf hindeuten, dass eine Wunde in der Tat ein „Krebs, der heilt“ sein könnte. Künftige Forschungsarbeiten müssen klären, ob die p-rpS6-Zone, die durch Verwundung verursacht wird, eine „krebsartige“ Struktur darstellt.

Anwendungsmöglichkeiten in der Praxis

Für praktische klinische Anwendungen ist die Verwendung der p-rpS6-Zone noch mit einer Reihe von Einschränkungen verbunden. Wie bei jeder anderen histologischen Analyse erfordert die Methode die Entnahme einer Biopsieprobe, ein Entnahmeverfahren, welches von sich aus eine neue Wunde verursacht oder eine alte Wunde vergrößert und daher für manche klinische Bedingungen als ungeeignet angesehen werden muss. Allerdings werden

Hautproben in der Nähe von chronischen Wunden routinemäßig entnommen, um potenzielle Hautkrebsbildungen zu identifizieren, die manchmal mit chronischen Wunden einhergehen. Diese Arten von Proben könnten nach der Entnahme gleichzeitig für die Bewertung der p-rpS6-Zone verwendet werden, um den erwarteten Erfolg der Wundheilung vorherzusagen. In ähnlicher Weise werden häufig Proben von Verbrennungswunden entnommen, um zu beurteilen, wie tief die Nekrose reicht. Die Forschungsergebnisse der SHoW-Gruppe stützen die Hypothese, dass die p-rpS6-Zone eine zuverlässige Messmethode zur Beurteilung der Tiefe der Verbrennungsverletzung und damit zur Steuerung der Débridement-Bemühungen darstellen könnte.

Für diese und andere Anwendungen sind weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um zum Beispiel zu verstehen, wie eine veränderte p-rpS6-Zone genutzt werden kann, um zwischen gestörter Heilung und individuell veränderteren Heilungs-

prozessen zu unterscheiden. Ideal wäre ein Diagnoseansatz, welcher keine weiteren Biopsien erfordert. Nachdem die Ergebnisse gezeigt haben, wie die Heilungseigenschaften räumlich um die Wunde herum verteilt sind, ist der nächste Schritt der zukünftigen Forschung, die Zone nichtinvasiv zu visualisieren, um somit einen klinisch besser zugänglichen Nachweis der p-rpS6-Zone für die medizinische Diagnose und die Bewertung des Heilungsverlaufs zu ermöglichen.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die p-rpS6-Zone als unmittelbare Reaktion von Zellen auftritt, die von einer Verletzung betroffen sind, aber nicht absterben. Die Zone ist einzigartig, da sie ein ansonsten homogenes Gewebe in verletztes und nicht verletztes Gewebe unterteilt und somit eine räumliche Auflösung der

Wundheilung ermöglicht. In präklinischen Proben konnte das ShoW-Team zeigen, dass die Zone Auskunft über die Blutgefäßversorgung gibt und ein Indikator für das Ausmaß der Heilung ist. Die p-rpS6-Zone könnte sich zu einem wertvollen klinisch-diagnostischen Werkzeug entwickeln, um die Diagnose und Behandlung von chronischen Wunden und Verbrennungen zu verbessern. ■

Autor*innen:

Dr. **Nadja Anneliese Ruth Ring**¹⁻³

Helene Dworak, MSc¹⁻³

Mag. **Barbara Schädli**²⁻⁴

Prof. Dr. **Heinz Redl**¹⁻³

Dr. **Mikołaj Ogrodnik**¹⁻³

¹ Ludwig Boltzmann Research Group Senescence and Healing of Wounds, Wien

² Ludwig Boltzmann Institute for Traumatology, The Research Centre in Cooperation with AUVA, Wien

³ Austrian Cluster for Tissue Regeneration, Wien

⁴ University Clinic of Dentistry, Medizinische Universität Wien

Korrespondierender Autor:

Dr. **Mikołaj Ogrodnik**

E-Mail: mikolaj.ogrodnik@trauma.lbg.ac.at

■04

Literatur:

1 Ring NAR et al.: The p-rpS6-zone delineates wounding response and the healing process. www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.27.507541v1 **2** Rodrigues M et al.: Wound healing: a cellular perspective. *Physiol Rev* 2019; 99: 665-706 **3** Ring NAR et al.: The role of senescence in cellular plasticity: Lessons from regeneration and development and implications for age-related diseases. *Dev Cell* 2022; 57(9): 1083-101 **4** Meyuhas O: Ribosomal protein S6 phosphorylation: four decades of research. *Int Rev Cell Mol Biol* 2015; 320: 41-73 **5** Deyell M et al.: Cancer metastasis as a non-healing wound. *Br J Cancer* 2012; 124: 1491-502

TERMINE

12. Mai 2023

Öffentliche Sitzung des Arbeitskreises Polytrauma – „6. Interdisziplinäres Polytraumasymposium“

Van-Swieten-Saal, Wien



16.–17. Juni 2023

77. ÖGU-Fortbildung „Die vergessene Kunst der konservativen Unfallchirurgie: Standardbehandlungen / Grenzfälle der konservativen Therapie“

Van-Swieten-Saal, Wien

5.–7. Oktober 2023

59. ÖGU- & 4. ÖGOUt-Jahrestagung „Komplexe Traumatologie & Orthopädie“

Wyndham Grand Salzburg Conference Centre

10.–11. November 2023

78. ÖGU-Fortbildung „Perioperatives Management: Welche Evidenz gibt es?“

Van-Swieten-Saal, Wien

3.–5. Oktober 2024

60. ÖGU- & 5. ÖGOUt-Jahrestagung Salzburg

Auskunft für alle Veranstaltungen:

Mag. B. Magyar, Mag. A. Jarosz

ÖGU: Tel.: +43 1 588 04-606/-213

E-Mail: office@unfallchirurgen.at

www.unfallchirurgen.at





Gelenkerhaltende Techniken für das Kniegelenk

Nutzen von Knorpelchirurgie, Meniskus chirurgie, Osteotomien und Biologika

Gelenkerhaltende Strategien bei aktiven Patienten sind eine Herausforderung, insbesondere bei Patienten mit kombiniertem Knorpel- und Meniskusmangel. Begleitende Fehlstellungen und/oder Bandinsuffizienz sind nicht ungewöhnlich und tragen zur Komplexität bei. Bei Patienten, die operiert werden müssen, muss eine vollständige Behandlungsstrategie entwickelt und umgesetzt werden, da eine nicht behandelte Pathologie im Laufe der Zeit typischerweise zu schlechten Ergebnissen führt. Neben rekonstruktiven Verfahren sind sowohl biologische Therapien als auch nichtchirurgische Behandlungen vielversprechend.

Für eine erfolgreiche gelenkerhaltende Behandlung in dieser schwierigen Patientenpopulation ist das Verständnis aller zugrunde liegenden Pathologien, des natürlichen Verlaufs und des Effekts einer geeigneten Behandlung für jede Pathologie essenziell. Eine der größten Herausforderungen in der Behandlung von Patienten mit multiplen Kniepathologien ist es, zu entscheiden, welche Pathologie symptomatisch ist, welche Pathologie behandelt werden muss (auch wenn asymptomatisch) und welche Pathologie unbehandelt bleiben kann.

Kniespathologien

Patienten mit komplexer Kniepathologie haben oft eine oder mehrere der folgende Diagnosen: Meniskusinsuffizienz, Gelenkknorpelschäden, Bandinstabilität und/oder Fehlstellung. Diese Pathologien sind oft miteinander verbunden und müssen in der Beurteilung gewichtet werden.

Meniskusinsuffizienz

Eine Verletzung des Meniskus ist ein besonderes Problem für die Kniegesundheit. Viele Studien beschreiben die nachteilige Auswirkung von Meniskusentfernungen im Hinblick auf das Fortschreiten der Arthrose. Patienten mit totaler oder subtotaler Meniskektomie haben ein 14-

mal erhöhtes relatives Risiko für die Entstehung einer unikompartimentellen Arthrose. Schlechte Ergebnisse bei Patienten mit Teilmeniskektomie sind oft assoziiert mit jungem Alter, dem Vorhandensein von Knorpelschäden zum Zeitpunkt der Teilmeniskektomie, Bandinstabilitäten und tibiofemorale Fehlstellung. Zusätzlich sind die Ergebnisse der Meniskusnaht und der Meniskusallotransplantation (MAT) bei Patienten mit unbehandelter Bandinstabilität, Fehlstellung und/oder Knorpel pathologie schlecht. Das Vorhandensein von gleichzeitigen Kniepathologien hat einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse von Meniskusoperationen.

Gelenkknorpelläsionen

Knorpelschäden können einerseits die Folge einer Meniskusinsuffizienz sein, treten aber auch isoliert auf. Insgesamt sind Gelenkknorpelschäden sehr häufig und bei bis zu 65% der Patienten, die sich einer Kniearthroskopie unterziehen, vorhanden. Die Auswirkungen von vollschichtigen Knorpelschäden können für das Kniegelenk beträchtlich sein. Die Veränderung der Gewichtsverteilung verändert die Kräfte im Kniegelenk und konzentriert diese auf den Rand des Defektes und die gegenüberliegende Gelenkfläche. Durch die Verringerung der Gesamtkontaktfläche erhöht sich der Spitzenstress, der wie-

derum zu degenerativen Veränderungen und zu Symptomen führt.

Bandinstabilität

Bandinstabilität, insbesondere in Bezug auf das vordere Kreuzband (ACL), trägt zur Entstehung von degenerativen Veränderungen im Kniegelenk bei. In einer Studie mit 364 Patienten mit einem isolierten Kreuzbandriss wurden bei einer nichtchirurgischen Behandlung Ratios von 18 und 14,2 in Bezug auf das Risiko von sekundären Meniskusrissen und Arthrose im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Kohorte beschrieben. Etwa 50% der Patienten mit ACL-Insuffizienz und Meniskusrissen entwickeln 10–20 Jahre nach der Verletzung eine symptomatische Arthrose. In der Ganganalyse zeigen ACL-insuffiziente Kniegelenke deutlich weniger Flexion als ACL-intakte Kniegelenke. Zusätzliche Meniskuspathologien verändern dramatisch die Kinematik des Kniegelenkes mit Zunahme der vorderen Tibiatrianlation während einer Gehaktivität in der Ebene. Dies unterstreicht wiederum die Verbindung zwischen multiplen Kniepathologien.

Fehlstellung

Fehlstellungen sind eine häufige Ursache für Knieschmerzen und können enorme Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit des Kniegelenkes haben. Unter

normalen physiologischen Bedingungen werden 60% des Körpergewichts über das mediale Gelenkkompartiment getragen. Varusfehlstellung führt zu einer medialen Überlastung, während Valgusfehlstellung zu einer lateralen Überlastung führt. Eine Fehlstellung kann klinisch lange Zeit asymptomatisch sein und wird oft erst nach einer Verletzung klinisch relevant. Ein häufiges klinisches Szenario stellt ein zuvor asymptomatischer Patient dar, der sein ganzes Leben mit einer Varusfehlstellung gelebt hat und durch eine Verletzung einen neuen, großen, symptomatischen Knorpelschaden am medialen Femurkondylus entwickelt hat. Für die erfolgreiche Therapie des Knorpelschadens ist es nun entscheidend, ob sie in Kombination mit einer hohen tibialen Osteotomie (HTO) erfolgen sollte. Osteotomien sind mit Risiken verbunden, einschließlich Infektion, Pseudarthrosen und neurovaskulären Schäden.

Evaluierung

Im Allgemeinen kann die Evaluierung dieser Patientenpopulation schwierig sein, selbst für erfahrene Chirurgen. Patienten mit mehreren Kniepathologien haben oft mehrere ipsilaterale Knieoperationen durchlaufen und es kann schwer zu bestimmen sein, ob die aktuellen Symptome des Patienten mit der ursprünglichen Verletzung, den stattgefundenen Operationen oder mit einer neuen Verletzung in Zusammenhang stehen. Oft ist es auch schwer zu bestimmen, welche der Pathologien am meisten zu den Symptomen des Patienten beitragen. Generell haben Patienten mit einer anamnestischen Knieverletzung ein 7,4-fach erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten der Kniegelenksarthrose im Vergleich zu Patienten ohne Verletzung.

Radiologisch-diagnostische Studien, einschließlich Röntgenaufnahmen und weiterführender Bildgebung, sind sehr hilfreich bei der Auswertung von Patienten mit komplexer Kniepathologie. Wenn vorhanden, sind chirurgische Berichte und intraoperative Bilder und/oder Videos von früheren arthroskopischen Eingriffen hilfreich in der allgemeinen Bewertung. Beratungen von Patienten und Angehörigen im Hinblick auf mögliche Aktivitäten, aber auch Einschränkungen nach Kniegelenkerhalt sind wichtig, um ein zufriedenstellendes Endergebnis sicherzustellen.

Erhaltungschirurgie am Kniegelenk

Im Allgemeinen haben Patienten mit mehreren Kniepathologien Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Meist haben sie in der Anamnese mehrere vorangegangene ipsilaterale chirurgische Eingriffe und suchen eine chirurgische Alternative zur nichtchirurgischen Behandlung. Die nichtchirurgischen Behandlungsoptionen können helfen, Schmerzen zu lindern, und umfassen Gewichtsverlust, Aktivitätsmodifikation, orale entzündungshemmende

Medikamentation, Entlastungsorthesen, Kryotherapie, Kompressionstherapie, Physiotherapie, Injektionstherapie mit intraartikulären Kortikosteroiden, Viskosupplementierung und biologische Injektionen.

Eine Zusammenfassung der chirurgischen Techniken zum Kniegelenkerhalt, die isoliert oder in Kombination durchgeführt werden können, ist in der Tabelle 2 aufgelistet.

Gleichzeitige versus stufenweise Verfahren

Je nach Indikation können OP-Techniken zum Erhalt des Kniegelenks gleichzeitig oder stufenweise durchgeführt werden. Ein gleichzeitiger Ansatz erfordert oft eine längere Operationsdauer und kann mit einer schwierigen und langen postoperativen Genesung einhergehen. Stufenweises Vorgehen kann vorteilhaft sein, weil es sich um kürzere chirurgische Eingriffe handelt, die meist mit einer schnelleren postoperativen Genesung verbunden sind. Insgesamt ist es oft extrem schwierig, zu bestimmen, welche Kombination von verfügbaren Verfahren absolut notwendig ist. Häufig ist es unklar, welche Pathologie für die Symptome verantwortlich ist. Auch die Interpretation von klinischen Ergebnissen kann schwierig sein, da die gängigen klinischen Outcome-Scores das Ergebnis oft nicht richtig widerspiegeln. Auch zeigen die publizierten Studien sehr heterogene Ergebnisse, beschreiben kleine Fallzahlen und lassen oft eine Vergleichsgruppe vermissen.

Wichtige Ergebnisse von Patienten mit mehreren konkomitanten Operationstechniken sind folgende:

Allografttransplantationen

Meniskus-Allografttransplantation (MAT) und osteochondrale Allografttransplantation (OCA):

- MAT in Kombination mit OCA ist kein unabhängiger Risikofaktor für das Versagen oder für eine Revisionschirurgie.
- Die Anzahl früherer ipsilateraler Knieoperationen ist prädiktiv für eine Revisionsoperation und Operationsversagen bei Patienten, die sich einer OCA unterziehen.
- Patienten mit bipolaren Läsionen und Patienten mit Läsionen von $> 4 \text{ cm}^2$, die sich einer OCA unterziehen, haben schlechtere Ergebnisse im Vergleich zu

Anamnese
Intermittierende Gelenkschmerzen in Ruhe oder nachts
Erguss (falls nicht vorhanden, sollten extraartikuläre Schmerzquellen in Betracht gezogen werden)
Mechanische Symptome (Klicken, Einklemmungen etc.)
Schmerzen, die während der Belastung an der betroffenen Gelenklinie lokalisiert sind
Körperliche Untersuchungsbefunde (die kontralaterale Seite dient als Vergleich)
Inspektion <ul style="list-style-type: none"> • Fehlstellungen, Atrophie und Anzeichen einer frühen Arthrose • Narben und operative Zugänge • Patellatracking
Palpation <ul style="list-style-type: none"> • Gelenkliniensschmerzen • Meniskusfunktionstest • Krepitation
Bewegungsumfang (Range of Motion) <ul style="list-style-type: none"> • passiver und aktiver Bewegungsumfang • Beurteilung der ipsilateralen Hüfte
Kraft <ul style="list-style-type: none"> • Quadrizeps, Beinbeuger und Rumpfmuskulatur
Patellauntersuchung <ul style="list-style-type: none"> • Patellaneigung, J-Zeichen und Q-Winkel
Bänderstatus <ul style="list-style-type: none"> • Stabilität von ACL, PCL, MCL, LCL und posterolateraler Ecke
Neurovaskulärer Status <ul style="list-style-type: none"> • distale neurovaskuläre Funktion • Ödeme

Tab. 1: Befunde bei Patienten mit einem fokalen chondralen Defekt und begleitender Kniegelenkspathologie

Pathologie	Operationstechnik
Knorpeldefekt	Debridement Knochenmarkstimulation (BMS) membranassoziierte Knochenmarkstimulation osteocondraler Autografttransfer Knorpelzelltransplantation (ACT, MACT) Minced-Cartilage-Techniken osteocondrale Allografttransplantation
Meniskuspathologie	Meniskusresektion, Meniskusdebridement Meniskusnaht, Meniskuserhalt Meniskus-Allograft-Transplantation (MAT)
Bandinstabilität	Bandrekonstruktion
Fehlstellung (Malalignment)	Korrekturosteotomie

Tab. 2: Operationstechniken zum Erhalt des Kniegelenks

Patienten mit unipolaren Läsionen und Patienten mit kleineren Läsionen.

- Die Ergebnisse von Patienten, die sich einer MAT in Kombination mit OCA unterziehen, unterscheiden sich nicht wesentlich von denen von Patienten, die sich einer isolierten MAT unterziehen.

Umstellungsosteotomie

Hohe tibiale Osteotomie (HTO), distale femorale Osteotomie (DFO), „Tibial tubercle“-Osteotomie (TTO):

- HTO in Kombination mit einer Knorpelwiederherstellung zeigt etwas bessere 5-Jahres-Überlebensraten als die isolierte HTO oder HTO in Kombination mit MAT.
- Patienten mit Patella- oder Trochlealäsionen, die sich einer autologen Chondrozytenimplantation (ACI) in Kombination mit TTO unterziehen, haben eine deutliche Schmerzverbesserung und eine verbesserte Funktion im Vergleich zu Patienten mit Patella- oder Trochlealäsionen, die sich einer isolierten ACI unterziehen.
- Patienten, die sich einer ACI in Kombination mit einer Umstellungsosteotomie unterziehen, zeigen verbesserte Ergebnisse im Vergleich zu Patienten, die sich einer isolierten ACI unterziehen.

Rolle der biologischen Therapien

Die Verwendung von Biologika für das Management des Gelenkknorpels hat in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Mit Zunahme der wissenschaftlichen Erkennt-

nisse können Biologika helfen, Gelenkentzündungen vorzubeugen und die Progression von Knorpelläsionen zu beeinflussen; sie spielen zunehmend eine Rolle in der nicht-chirurgischen und chirurgischen Behandlung von Osteoarthritis. Die biologischen Wirkstoffe, die am häufigsten für den Gelenkknorpel und das Meniskusmanagement verwendet werden, sind plättchenreiches Plasma (PRP), mesenchymale Stammzellen (MSCs) und biologische Scaffolds.

PRP ist ein autologes Produkt, produziert nach einer Standard-Venenpunktion durch Zentrifugationstechniken, die die Blutplättchen über dem Ausgangsniveau konzentrieren. Thrombozyten sind von Interesse, weil sie eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren enthalten, die lokale Effekte stimulieren, wie Gefäßneubildung, Zellproliferation und die Förderung der direkten Zelldifferenzierung.

Stammzellen werden untergliedert in autolog oder allogene. Autologe MSCs werden hauptsächlich aus dem Knochenmark und dem Fettgewebe gewonnen. Allogene Stammzellen unterliegen einer strengen Regulation und werden derzeit nur im Rahmen von Studien verwendet. Generell sind die Zulassungsbedingungen für die Verwendung von Stammzellen unklar und in vielen Ländern unterschiedlich geregelt. Weiters müssen die Ergebnisse großer Studien abgewartet werden, um eine endgültige Aussage über deren Indikationen treffen zu können.

Die Verwendung von Scaffolds dient der Erweiterung von kniegelenkerhaltenden chirurgischen Techniken, wie matrixinduzierter ACI (MACI) und membranassozii-

ter Knochenmarkstimulation. Die Scaffolds werden danach kategorisiert, ob sie synthetisch oder biologisch hergestellt sind. Die Materialien der Scaffolds umfassen Proteinpolymeren (Kollagene und Fibrin), Kohlenhydrate, Polymere (Hyaluronsäure), synthetische Polymere und Polymercomposites.

Die Interpretation der Literatur zur Verwendung von PRP, Stammzellen und Scaffolds ist eine Herausforderung, weil Langzeitstudien oft fehlen und durch die Heterogenität der eingesetzten Mittel Vergleiche oft sehr schwierig sind. Selbst Studien, die dieselbe Methode (z. B. PRP) analysieren, können aufgrund der Heterogenität in der Herstellung und Präparation die Interpretationen der Ergebnisse erschweren. In Zukunft sollten biologische Therapien in systematischen Forschungsprojekten im Rahmen von regulierter Forschungsförderung untersucht werden, damit Klarheit über die Wirksamkeit und die Indikationen herrscht.

Zusammenfassung

Patienten mit mehreren Kniepathologien, einschließlich Gelenkknorpeldefekten, Meniskusmangel, Bandinsuffizienzen und/oder Fehlstellung, sind jene Patienten, die am schwierigsten mit gelenkerhaltenden Techniken zu behandeln sind. Die klinische Entscheidungsfindung ist eine Herausforderung, vor allem, weil die meisten Patienten jung sind und hohe Erwartungen an die Rückkehr zu normalen, altersentsprechenden Tätigkeiten haben. Im vergangenen Jahrzehnt hat die Anzahl klinischer Studien zu biologischen Therapietechniken exponentiell zugenommen, wobei die meisten Studien über sehr gute Sicherheitsprofile und ermutigende kurzfristige Ergebnisse berichten. Zusätzliche Langzeitstudien sind notwendig, um die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit von gelenkerhaltenden Techniken zu bestimmen. ■

Autor:

Univ.-Prof. Dr. **Stefan Marlovits**

Zentrum für Knorpelregeneration,

Orthobiologie und Gelenkerhalt

VOBI – Vienna Orthobiologic Institute, Wien

E-Mail: ordination@marlovits.at

■04

Literatur:

beim Verfasser



Spherox: ACT 3.0

Spherox repräsentiert die 3. Generation der autologen Knorpeltransplantation (ACT).

Da unsere Gesellschaft immer älter wird und zeitgleich die Ansprüche an Sport im Alter wachsen, bieten Gelenksprothesen nur bedingt eine ideale Lösung. Die ACT ist eine etablierte Methode, zu der es eine steigende Anzahl an randomisierten fallkontrollierten Studien (RCTs) mit Ergebnissen über bis zu 20 Jahre gibt. Vorteil dieser Methode ist, dass sich ein hyalinartiges Knorpelregenerat bildet, das möglichst nahe an die physiologischen Parameter herankommt, um die Gelenkfunktion wiederherzustellen. Eine Studie von Vogelmann et al. zeigte, dass sich bis zu 21% aller Endoprothesen durch eine flächendeckende Anwendung der ACT vermeiden ließen.

arthroskopisch gestartet. Entscheidend ist eine saubere Defektpräparation, bei der degenerierter Knorpel bis ins Gesunde entfernt wird, eine stabile senkrecht abfallende Knorpelschulter entsteht und sehr genau darauf geachtet wird, dass die subchondrale Grenzlamelle nicht beschädigt wird, um die Ausbildung von Osteophyten zu vermeiden (Abb. 1b). Nach dem Ablassen des Arthroskopiewassers wird der Defekt getrocknet (Abb. 1c) und die Sphäroide werden über eine Kanüle eingebracht und verteilt (Abb. 1d). Ein Sphäroid enthält 200 000 Zellen. Seit einer Dosisfindungsstudie von Niemeyer et al. wissen wir, dass 3–7 Sphäroide/cm² ausreichen, um sehr gute Ergebnisse zu

ein breites Repertoire an chirurgischen Eingriffen zu beherrschen, da nur die gleichzeitige Behandlung von Begleitpathologien zu hohen Erfolgsraten führt.

Ausblick

In Deutschland ist die ACT bereits etabliert und wird flächendeckend angewandt. In Österreich kommt sie im Vergleich zu anderen Knorpel Eingriffen selten zum Einsatz, obwohl sich nur bei der ACT ein hyalinartiges Knorpelgewebe mit sehr guten Langzeitergebnissen bildet. Um die Versorgung unserer Patient*innen zu verbessern, müssen auch für Österreich definierte Behandlungsschemen geschaffen werden. Weiters muss



Abb. 1: a) Entnahme, b) Defektpräparation, c) Trocknen, d) Verteilung Spherox, e) Ergebnis

Spherox (Fa. Cod.on) ist das erste Produkt, das eine EU-weite Zulassung besitzt. Es repräsentiert die 3. Generation der ACT, wobei vollständig auf eine Trägermembran für die Knorpelzellen verzichtet wird. Die dreidimensionale Struktur der Sphäroide ist adhärenz und kann somit arthroskopisch eingebracht werden. Ein weiterer Vorteil ist die Zulassung für junge Patient*innen mit geschlossenen Wachstumsfugen bis zu einer Größe von 10 cm². In vielen Studien konnte die Wirksamkeit hinsichtlich einer Verbesserung der klinischen Scores, der Defektwiederauffüllung im MRT (MOCART-Score) und histologisch nachgewiesen werden. So zeigt Spherox auch bei retropatellären Defekten eine Erfolgsrate von bis zu 90%.

Bei der ACT handelt es sich um eine zweizeitige Operationsmethode, bei der in der 1. Operation mittels Stanze ein Knorpel-Knochen-Zylinder, üblicherweise aus der Notch, entnommen wird (Abb. 1a). Diese Zellen werden anschließend *in vitro* kultiviert und stehen nach 5–6 Wochen wieder zur Transplantation zur Verfügung. Die 2. Operation wird an unserer Abteilung immer

erzielen. Das Kniegelenk wird anschließend mehrfach durchbewegt, um zu kontrollieren, ob die Zellen im Defekt verbleiben.

Im LKH Feldkirch kam Spherox seit der Zulassung im Jahr 2019 bei 46 ACTs zum Einsatz. In 50% der Fälle mussten Begleitoperationen zur Beseitigung der Ursache (Bandinstabilitäten, Achsenabweichungen, Meniskustransplantationen etc.) durchgeführt werden. Durch die arthroskopische Methode konnte dennoch die Verweildauer im Krankenhaus gesenkt werden, was sich durch die schmerzärmere und dadurch frühere Mobilisierung erklären lässt.

Das arthroskopische Trocknen des Defektes stellt immer wieder eine Herausforderung dar. Daher ist ein geprüfter Knorpelkurs zum Erlernen der Methode empfehlenswert. Entscheidend ist jedoch aus meiner Sicht die sorgfältige Defektpräparation, bei der die Arthroskopie Vorteile bringt. Ein Ausschneiden und Anpassen einer Trägermembran an den Defekt ist durch die Sphäroide nicht notwendig, was viel Zeit erspart. Um jedoch erfolgreiche ACTs anbieten zu können, ist es notwendig,

die LKF-Bepunktung angeglichen werden, um ACT kostendeckend anbieten zu können.

Der Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt (QKG) e.V. ist eine Fachgesellschaft für Ärzte und Physiotherapeuten, die sich intensiv mit konservativen und operativen gelenkerhaltenden Behandlungsmethoden beschäftigt. Wir vom QKG haben es uns zur Aufgabe gemacht, gelenkerhaltende Eingriffe zu verbreiten und kritisch zu analysieren. Zu diesem Zweck werden Kongresse und Workshops angeboten, um sich auszutauschen und Wissen sowie Können weiterzugeben. ■

Autor: Dr. **Florian Obwegeser**, MSc
Orthopädie und Unfallchirurgie, LKH Feldkirch

Literatur:

- Marlovits S et al.: Eur J Radiol 2006; 57(1): 24-31
- weitere Literatur beim Verfasser

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch
Haemo Pharma GmbH

Das einzige EMA-zugelassene ATMP zur Behandlung von Knorpelschäden

AUTOLOGE KNORPELZELLTRANSPLANTATION

1. BIOPSIE

In einem minimal-invasiven Eingriff* wird ein kleines Stück gesunder Knorpel aus dem betroffenen Gelenk entnommen. Zusätzlich wird Blut abgenommen, welches für die Kultivierung der Zellen benötigt wird.

Knorpel-defekte bis zu **10 cm²**



2. KULTIVIERUNG

Die Knorpelzellen werden aus dem entnommenen Gewebe isoliert und unter Zugabe des Blutersums vermehrt. Dabei formen sie sich zu Sphäroiden (kugelförmige Knorpelzelltransplantate) und bilden Spherox.

100% autolog



SCHRITT FÜR
SCHRITT ZUR
AUTOLOGEN
BEHANDLUNG



Scannen & mehr über SPHEROX® erfahren:



4. REHABILITATION

Im Anschluss an die Knorpelzelltransplantation beginnt ein personalisierter Rehabilitationsplan. Hier wird die Belastung stetig gesteigert, bis das Gelenk wieder vollständig belastbar ist.

3. TRANSPLANTATION

Spherox wird in einem zweiten minimal-invasiven Eingriff* in den Defekt eingebracht, wo es haftet und auf natürliche Weise neues Knorpelgewebe bildet, das sich mit dem gesunden Knorpel verbindet.

* empfohlene Vorgehensweise



Home of Regeneration

haemo-pharma.at • Bankgasse 3, 7000 Eisenstadt • E office@haemo-pharma.at • T +43 2682 22 700 0

haemo
pharma

ACP in Orthopädie und Traumatologie: Hintergrund und klinische Erfahrungen

Das Spektrum möglicher Einsatzbereiche von autologem konditioniertem Blutplasma (ACP) in der Medizin ist mittlerweile groß.¹ In der Orthopädie und Traumatologie reichen die Indikationen von chronischen Pathologien des Bewegungsapparates über die unmittelbar postoperative Anwendung nach Knochen- und Weichteilrekonstruktionen bis hin zur unterstützenden Therapie von akuten Verletzungen.

Die Anwendungshäufigkeit von plättchenreichem Plasma (PRP = ACP) zur Unterstützung von heilungs- und/oder wachstumsfördernden Prozessen erfährt seit zwei Dekaden einen rasanten Anstieg.¹ Grund dafür ist auch die steigende Anzahl an Studien, die einen negativen Effekt von Lokalanästhetika, NSAR und Kortikosteroiden auf die Heilung von verletzten muskuloskelettalen Strukturen zeigen, obwohl diese immer wieder Anwendung im sportmedizinischen Alltag finden. Kreuz et al. berichten von einem fulminanten zytotoxischen Effekt von Lokalanästhetika auf vorgeschädigte Chondrozyten, sodass eine intraartikuläre Anwendung zumindest überdacht werden muss.² Chen et al. berichten, dass Kortikosteroide und NSAR die Sehnenheilung nachweislich schädigen.³

Seit knapp 2 Jahrzehnten wird ACP zur Therapie verschiedenster Pathologien auch in der Sporttraumatologie eingesetzt. Dabei werden etwa 15 ml herkömmlich peripher venös gewonnenen Vollblutes zentrifugiert. Unterschiedliche Zellgewichte führen dazu, dass ein Überstand von Blutplasma mit einer zwei- bis dreifach konzentrierten Anzahl an wachstumsfaktorentragenden Thrombozyten entsteht. Neben den Erythrozyten wird außerdem der Großteil weißer Blutkörperchen, wie etwa neutrophiler Granulozyten, die in hoher Konzentration Heilungsvorgänge behindern können, abzentrifugiert.^{4,5}

Der gesamte Prozess ist einfach und zeiteffektiv: Bis zum Erhalt der injizierbaren Spritze mit ACP vergehen nur etwa 10 Minuten. Am Injektionsort aus den Thrombozyten freigesetzte Wachstumsfaktoren und Mediatoren nehmen positiven Einfluss auf das lokale Milieu und unterstützen nachweislich den natürlichen Heilungspro-

zess.^{6,7} So sorgen beispielsweise PDGF („platelet-derived growth factors“) für eine Zellproliferation und -migration, triggern die Angiogenese und regen die Wundheilung an. IGF-I („insuline-like growth factor“) und EGF („epidermal growth factor“) stimulieren die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten bzw. epidermalen Zellen. VEGF („vascular endothelial growth factor“) fördert außerdem die Angiogenese und TGF-beta-1/TGF-beta-2 („transforming growth factors“) die DNS- und Kollagensynthese.

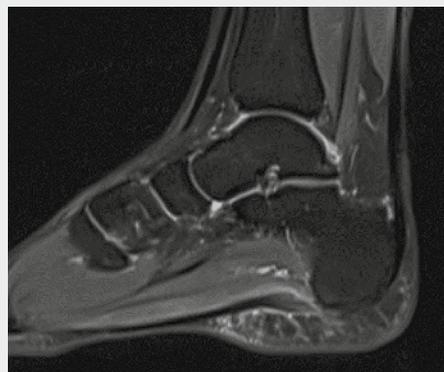


Abb. 1: Frische mediale Ruptur der Plantarfascie



Abb. 2: Verlaufskontrolle zeigt Ausdünnung der Narbe mit reduzierten Entzündungszeichen

Tendinopathien

Muskuloskelettale Überlastungssyndrome zählen zu den häufigsten Krankheitsbildern beim Sportler und gerade dieser Bereich ist im Zusammenhang mit der ACP-Therapie ausgiebig untersucht worden.⁸ Die Stadien des natürlichen Heilungsprozesses umfassen Phasen der Entzündung, der Proliferation und des Remodelings. In diesen Phasen kann ACP den Prozess lokal beispielsweise durch eine Neovaskularisierung unterstützen. Besonders in bradytrophem Gewebe wie Sehnen oder Sehnenansätzen, in denen klassischerweise ein für die Heilung unvorteilhaftes biologisches Niveau herrscht, ist eine gesteigerte Durchblutung vorteilhaft.⁹ In einem rezenten systematischen Review zeigten Miller et al., dass bei Patienten mit chronisch symptomatischen Tendinopathien die ACP-Injektionen effektiver sind als die durchgeführten Kontrollinjektionen.¹⁰

Arthrose

Insbesondere in den Spielsportarten mit Stop-and-go-Bewegungen, aber auch in den Sprungsportarten finden wir mitunter bereits bei relativ jungen Athleten beginnende Knorpelschäden, die gelegentlich schon das Stadium der Früharthrose zum Ende der aktiven Karriere erreichen oder sogar verantwortlich für die Beendigung dieser sind. Neben der Behandlung der Knorpelschäden selbst ist es wichtig, die chronische Entzündungsreaktion im Knie adäquat zu behandeln, da diese zur weiteren Verschlechterung der Knorpelsituation mit beiträgt.

Aufgrund der bekannten Nebenwirkungen und vor allem auch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sollte die Ver-

wendung von NSAR mit Bedacht erwogen werden.¹¹ Auch ACP zeigt eine antiinflammatorische Wirkung im Kniegelenk bei aktivierten Arthrosen.¹² Die Wiederherstellung der intraartikulären Homöostase wird somit gefördert, was wiederum einen positiven Einfluss auf die Knorpelreparation hat.

Ein verlängerter positiver Effekt nach 6–12 Monaten konnte bei ACP im Vergleich zu anderen verwendeten Substanzen gezeigt werden.¹³ Aktuell in der Diskussion ist die kombinierte Verwendung von PRP und Hyaluronsäure. Hier ist jedoch die Datlage noch zu unklar.

In unserer Praxis erfolgen im Bedarfsfall bei Gonarthrose 5 ACP-Therapien im Abstand von jeweils einer Woche. Die subjektive Verbesserung der Beschwerden beginnt meist schon nach der zweiten Behandlung und hält in den meisten Fällen zumindest ein Jahr lang an.

Knorpelschaden

Einen möglichen Einsatzbereich stellt die Applikation von ACP bei Knorpelfrakturen und entsprechenden Knorpeldefekten dar. Auch hier zielt die Behandlung hauptsächlich auf die Verstärkung der natürlichen synthetischen Kapazität der Chondrozyten ab. In unserer Praxis applizieren wir ACP intraartikulär nach arthroskopischer Mikrofrakturierung von Knorpeldefekten am 2.–3. Tag postoperativ. Kurz- und mittelfristig scheint bei dieser Methode die Mikrofrakturierung in Verbindung mit ACP der alleinigen Mikrofrakturierung überlegen zu sein. In einer retrospektiven Studie mit 48 eingeschlossenen Patienten konnten Papalia et al. bei dieser Indikation nach 2 Jahren eine signifikante Verbesserung sowohl der klinischen Resultate als auch der morphologischen Ergebnisse im MRT zeigen.¹⁴

Patellasehnenentzündung

Auch für die chronische Patellatendinopathie („jumper's knee“) existieren eindeutige Arbeiten, die mittel- und langfristig gute Ergebnisse bezüglich der ACP-Therapie zeigen konnten. Vetrano et al. verglichen die ACP-Therapie mit der fokussierten extrakorporalen Stoßwellentherapie und konnten nach 3, 6 und 12 Monaten bei den ACP-behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung im VISA-P (Victorian

Institute of Sports Assessment, Patellar Tendon)-Score feststellen.¹⁵ Im Vergleich scheint die ACP-Injektion außerdem dem „dry needling“ überlegen zu sein. Dragoo et al. untersuchten in ihrer Studie 23 Patienten mit therapierefraktärer Patellasehnenentzündung.¹⁶ Die ACP-Therapie beschleunigte die Heilung gegenüber einer „Dry needling“-Behandlung signifikant, auch wenn sich dieser Effekt im Laufe der Zeit nivellierte.

Fallbeispiel Plantarfaszienruptur

Eine 22-jährige Bodenturnerin hat sich mit vorbestehenden Schmerzen am Ursprung der Plantarfaszie einen proximalen Riss des medialen Anteils zugezogen (Abb. 1). Mit einer Entlastung und Stabilisierung mit Entlastungsschuh kam es zunächst kaum zur Besserung. Somit wurde die Patientin mit 3 ACP-Infiltrationen in Kombination mit einer Stoßwellentherapie im wöchentlichen Abstand behandelt. Klinisch zeigte sich eine zunehmende Besserung der Beschwerden. Im Verlaufs-MRT zeigt sich auch eine deutliche Veränderung der Narbenbildung an der Rupturstelle mit reduzierten Entzündungszeichen (Abb. 2). Die Schmerzen bei Vollbelastung als Bodenturnerin haben noch längere Zeit angehalten. Schließlich kann die Patientin wieder am Leistungssport teilnehmen.

Fazit für die Praxis

Unserer Erfahrung nach stellt der Einsatz von ACP eine wichtige Ergänzung der Therapie von Überlastungsschäden und Verletzungen des Bewegungsapparates dar. Neben der Tatsache, dass mittlerweile zahlreiche Level-1-Studien die Wirksamkeit von ACP belegt haben, sind für uns viele erfolgreich behandelte Patienten Beleg dafür, dass der additive Einsatz für viele Indikationen in der Orthopädie und Traumatologie sinnvoll ist. ACP ist schnell und einfach verfügbar, bei korrekter Anwendung sicher, hat so gut wie keine Nebenwirkungen und wird gemäß der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) ausdrücklich als erlaubte Therapiemethode im Leistungssport geführt. ■

Autor:

Priv.-Doz. Dr. **Christian Deml**
Sanatorium Kettenbrücke der

Barmherzigen Schwestern GmbH, Innsbruck
E-Mail: christian.deml@icloud.com

Literatur:

- Xu J et al.: Global research trends on platelet-rich plasma for tendon and ligament injuries from the past two decades: A bibliometric and visualized study. *Front Surg* 2023; 10: 1113491
- Kreuz PC et al.: Single-dose local anesthetics exhibit a type-, dose-, and time-dependent chondrotoxic effect on chondrocytes and cartilage: a systematic review of the current literature. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2018; 26(3): 819-30
- Ge Z et al.: Downregulation of type I collagen expression in the achilles tendon by dexamethasone: a controlled laboratory study. *J Orthop Surg Res* 2020; 15(1): 70
- Mazzocca AD et al.: Platelet-rich plasma differs according to preparation method and human variability. *J Bone Jt Surg* 2012; 94(4): 308-16
- Sundman EA et al.: Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma. *Am J Sports Med* 2011; 39(10): 2135-40
- Lynch SE et al.: Role of platelet-derived growth factor in wound healing: synergistic effects with other growth factors. *Proc National Acad Sci* 1987; 84(21): 7696-700
- Graziani F et al.: The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clin Oral Implan Res* 2006; 17(2): 212-9
- Rosen P et al.: Injury patterns in adolescent elite endurance athletes participating in running, orienteering, and cross-country skiing. *Int J Sports Phys Ther* 2017; 12(5): 822-32
- Boswell SG et al.: Platelet-rich plasma: a milieu of bioactive factors. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg* 2012; 28(3): 429-39
- Miller LE et al.: Efficacy of platelet-rich plasma injections for symptomatic tendinopathy: systematic review and meta-analysis of randomized injection-controlled trials. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017; 3(1): e000237
- Belk JW et al.: Platelet-rich plasma versus hyaluronic acid for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2020; 49(1): 249-60
- Szwedowski D et al.: The effect of platelet-rich plasma on the intra-articular microenvironment in knee osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5492
- Filardo G et al.: PRP injections for the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cartilage* 2021; 13(1 Suppl): 364S-375S
- Papalia R et al.: Intraoperative application platelet rich fibrin, postoperative injections OF PRP or microfracture only for osteochondral lesions of the knee: a five-year retrospective evaluation. *J Biol Reg Homeost Agents* 2016; 30(4 Suppl 1): 41-9
- Vetrano M et al.: Platelet-rich plasma versus focused shock waves in the treatment of jumper's knee in athletes. *Am J Sports Med* 2013; 41(4): 795-803
- Dragoo JL et al.: Platelet-rich plasma as a treatment for patellar tendinopathy: a double-blind, randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2014; 42(3): 610-8

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch
Arthrex GesmbH



Langzeitergebnisse nach Latissimus-dorsi-Transfer bei irreparablen Läsionen der Rotatorenmanschette

Hochgradige Defekte der Rotatorenmanschette begegnen uns immer häufiger im klinischen Alltag. Es ist davon auszugehen, dass dies darauf zurückzuführen ist, dass die Bevölkerung heute aktiver ist und älter wird. Kann eine solche Pathologie nicht mehr durch arthroskopische oder offene Rekonstruktion behandelt werden, sprechen wir von einer irreparablen Rotatorenmanschettenläsion. Bei ausgewählten Patienten verspricht hier der Sehnentransfer des M. latissimus dorsi eine erfolgreiche Therapieoption zu sein.

Betrachten wir die Defekte des Schultergürtels näher, so begegnen uns häufiger postero-superiore Läsionen im Bereich der Supraspinatus- und Infraspinatussehne als Läsionen im antero-superioren Bereich des Supraspinatus- und Subscapularisansatzes.¹ Eine große Anzahl irreparabler Läsionen weist eine degenerative oder degenerativ-traumatische Genese auf.^{1,2} Gründe einer frustrierten und letztlich erfolglosen Rekonstruktion sind hierbei vor allem eine schlechte Sehnenqualität, die vermehrte Sehnenretraktion sowie degenerative muskuläre Veränderungen im Sinne von Verfettung oder Atrophie. Folglich sind die Mobilisation und letztendlich die stabile Refixation der Sehne am Ansatzbereich nicht mehr möglich.⁴⁻⁶ Auch degenerative Gelenkveränderungen, wie eine fortgeschrittene Omarthrose und ein reduzierter akromiohumeraler Abstand, stellen Limitationen einer erfolgreichen Rekonstruktion dar.⁷

Liegt nun eine derartige irreparable Rotatorenmanschettenläsion vor, stellt sich die Frage nach weiteren Therapiemöglichkeiten. Hierbei sind zur Evaluierung des richtigen Prozedere eine genaue Beurteilung der Funktionseinschränkung des betroffenen Armes, der funktionelle Anspruch sowie das Alter des Patienten essenziell. Bei betagten Patienten oder fortgeschrittener Arthrose wird ein Gelenkersatz mittels inverser Schulterprothese meist befürwortet. Im aktiven, jüngeren Patientenkollektiv jedoch haben

sich in ausgewählten Fällen Muskeltransfers als vorteilhaft erwiesen.^{8,9}

Der Transfer des Musculus latissimus dorsi geht aus der ursprünglichen Arbeit von L'Episcopo¹⁰ hervor und wurde großteils durch Gerber popularisiert, der seine ersten Ergebnisse dazu bereits 1988 veröffentlichte.⁹ Das Grundprinzip stellt hierbei die Umwandlung der biomechanischen Funktion eines Innenrotators und Adduktors in einen Außenrotator und vermeintlichen Abduktor bzw. Elevator dar. Zahlreiche Techniken (offen, arthroskopisch assistiert und gänzlich arthroskopisch) wurden seitdem beschrieben.^{11,12} Doch nicht bei jeder irreparablen Rotatorenmanschettenruptur kann das Verfahren angewendet werden, denn im Mittelpunkt stehen vor allem die muskuläre Restfunktion der Schulter bzw. das biomechanische Gleichgewicht des glenohumeralen Gelenks.^{1,12,13}

Collin et al. veröffentlichten 2014 eine wegweisende Arbeit über den Zusammenhang des Ausmaßes der Rotatorenmanschettenläsion mit dem damit resultierenden Verlust des aktiven Bewegungsumfanges.¹⁴ Sie basiert auf der über 20 Jahre alten Arbeit von Goutallier, der seinerseits die Trophizität der verschiedenen Muskelgruppen in CT-Bildgebung bewertete und in 5 Stadien einteilte.⁶ Collin schloss 100 Patienten mit muskulärer Degeneration Goutallier-Grad >3 in seine Studie ein und teilte die Defizite der Rotatorenmanschette nach Muskeleinheiten in 5 Typen auf (A-E). Bei Verlust von 2 Muskeleinheiten

konnte die Funktion noch großteils durch die verbliebenen Muskeln kompensiert werden. Bei Ausfall von 3 oder mehr Einheiten zeigte sich jedoch ein relevanter Funktionsausfall. Bei 80% der Patienten mit Beteiligung des M. supraspinatus und des gesamten M. subscapularis kam es zum Bild einer Pseudoparalyse.

Es scheint uns hiermit ersichtlich, dass fortgeschrittene muskuläre Degeneration sowie insbesondere signifikante Subscapularisläsionen Kontraindikationen zum Muskeltransfer darstellen. Diese Hypothesen wurden in der Literatur auch im postoperativen Assessment bestätigt.^{13,15} Ein weiteres Augenmerk gebührt der Deltamuskelatur, deren Defizit, wie auch bei der Prothesenversorgung, eine Kontraindikation darstellt.¹⁶

Generelle Indikationen für uns stellen die angesprochenen isolierten postero-superioren Läsionen (Colin-Typ D) der Rotatorenmanschette dar. Patienten präsentieren sich hierbei mit schmerzhafter Bewegungseinschränkung, positivem Jobe-Test mit oder ohne Außenrotationsdefizit im Sinne eines positiven Lag-Signs und aktiver Anteversion bis <90 Grad.¹⁷ Ein positives Hornblower-Zeichen kann Aufschluss über eine Beteiligung des M. teres minor geben, dessen Tangierung im Zusammenhang mit dem Latissimus-dorsi-Transfer kontrovers diskutiert wird.^{15,18,19} Der akromiohumerale Abstand sollte des Weiteren über 5 mm betragen und der M. deltoideus sollte intakt und funktionsfähig sein.²⁰

Unsere Erfahrung mit diesem chirurgischen Verfahren umfasst mehr als 20 Jahre und das Ziel der vorgestellten prospektiven Studie war es, die Langzeitergebnisse nach Operation zu evaluieren.

Material und Methode

Wir untersuchten prospektiv 30 Patienten (22 Männer und 8 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren (44–76 Jahre) zum Zeitpunkt der Operation. Die minimale Zeit bis zum Follow-up betrug 5 Jahre (Mittelwert 7 Jahre, 5–12 Jahre). Einschlusskriterien waren eine schmerzhafte Einschränkung des Bewegungsumfangs aufgrund irreparabler Defekte der postero-superioren Rotatorenmanschette ohne Pseudoparalyse bei gutem Zustand des M. subscapularis, eine erfolgreiche Abduktion bis 90 Grad bei reduzierter Außenrotation und der Erhalt des subakromialen Raums. Die postoperativen Ergebnisse wurden mit dem Constant-Murley-Score ausgewertet. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde verwendet, um die Ergebnisse vor und nach der Operation statistisch zu vergleichen. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt. Bei der letzten Nachsorgeuntersuchung wurde eine Magnetresonanztomografie durchgeführt.

Alle Patienten wurden in der gleichen offenen Technik von einem erfahrenen Chirurgen operiert. Der Eingriff erfolgte stets in Seitenlage, wobei zuerst eine Arthroskopie der Schulter durchgeführt wurde, um das Ausmaß des Defekts zu verifizieren. Bei positiver Indikation führten wir den Muskeltransfer durch. Wir bevorzugen hierfür einen zweiseitigen Zugang mit z-förmigem Hautschnitt im Bereich der Axilla, um die Bildung einer Narbenkontraktur zu vermeiden. Nach dem Zugang erfolgt das Isolieren des M. latissimus dorsi, dessen Begrenzung am besten kranial nahe der Axilla zu identifizieren ist und anschließend nach distal präpariert werden kann. Der tendinöse

Ansatzbereich am Humerus wird in maximaler Innenrotation des Armes dargestellt. Hier gilt es besonders den daneben verlaufenden N. radialis zu identifizieren und zu schützen. Die Sehne wird dicht an ihrem Ansatz durchtrennt, damit sie lang genug für den Transfer ist. Dann wird das Nahtmaterial für die spätere Fixation vorgelegt. Über einen zweiten Zugang nach Kessel-Gschwendt erfolgen das stumpfe Durchdringen unter dem M. deltoideus und das Shutteln der armierten Sehne durch den entstandenen Tunnel. Erreicht die Sehne unseren präferierten Ansatzpunkt des M. infraspinatus am Tuberculum majus nicht spannungsfrei, muss der distale Muskelanteil unter besonderer Schonung des neurovaskulären Bündels weiter mobilisiert werden. Bei nicht ausreichender Sehnenlänge oder reduzierter Qualität kann eine Augmentation mittels Auto- oder Allograft durchgeführt wer-

den,²¹ wobei dies in unserem Kollektiv nicht notwendig war. Mit zwei oder drei Knochenankern werden die armierten Fäden fixiert und die verbleibende Manschette wird mit der transferierten Sehne vernäht, um somit den gesamten Humeruskopf zu bedecken.

Die postoperative Mobilisierung erfolgt für 6 Wochen mittels Abduktionsorthese in Außenrotation. Nach deren Abnahme beginnt eine progressive Physiotherapie zur Steigerung des Bewegungsumfangs, zum Training der Außenrotation und zur Zentrierung des Humeruskopfes. Die neuromuskuläre Anpassung des ursprünglichen Innenrotators an eine Außenrotation dauert individuell unterschiedlich lange (im Durchschnitt ca. 6 Monate) und kann mittels physikalischer Therapie und Stimulationstraining unterstützt werden. Eine aktive Beübung gegen Widerstand kann in der Regel ab dem dritten Monat erfolgen.

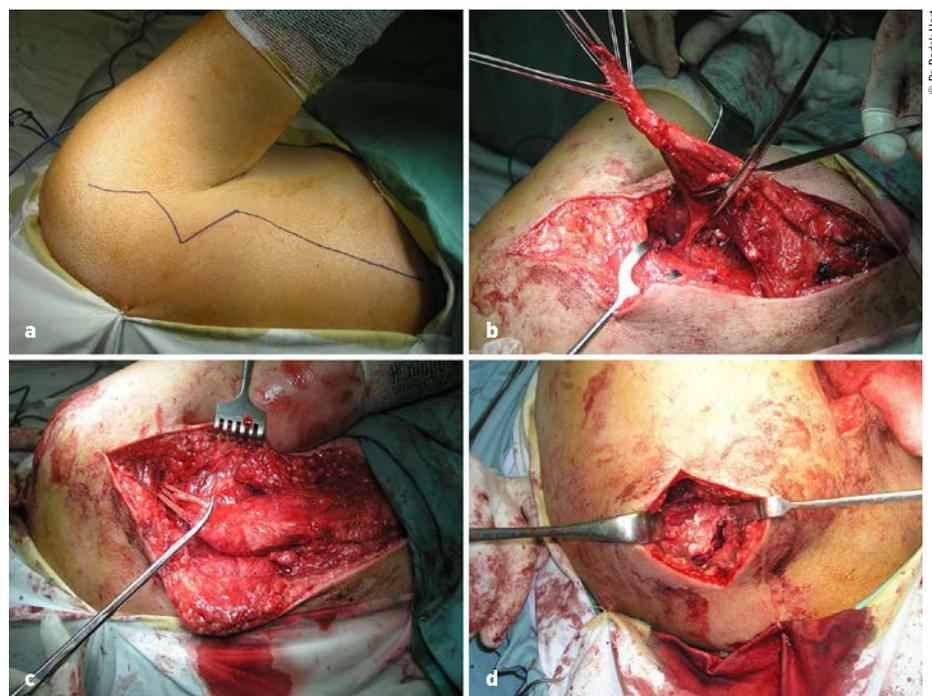


Abb. 1: a) Z-förmige Hautinzision für einen erweiterten operativen Zugang und Vermeidung einer Narbenkontraktur, welche besonders in Abduktion limitierend wirkt; b) Mobilisierung des M. latissimus dorsi unter Schonung des neurovaskulären Pedikels; c) Shutteln der armierten Sehne durch den Tunnel unterhalb des M. deltoideus; d) Refixieren der Sehne am Footprint des M. infraspinatus

Ergebnisse

Der durchschnittliche Constant-Murley-Score verbesserte sich von 32,5 Punkten präoperativ auf 78,8 Punkte postoperativ ($p < 0,05$). Der Score für Schmerz verbesserte sich im Durchschnitt von 3,7 auf 12,5 Punkte ($p < 0,05$), der Score für Alltagsfunktion verbesserte sich von 6 auf 16 Punkte ($p < 0,05$), der Score für Bewegung verbesserte sich von 14 auf 29 Punkte ($p < 0,05$) und der Kraftwert steigerte sich von 8,7 auf 21,6 Punkte ($p < 0,05$). Nach postoperativer Befragung würden sich alle bis auf zwei Patienten der Operation erneut unterziehen. Es konnte in keinem Fall ein objektivierbares Operationsversagen in der MRT-Abschlusskontrolle festgestellt werden. In einem Fall kam es aufgrund von fortgeschrittener Arthrose zur Revision mittels inverser Schulter-Totalendoprothese nach 11 Jahren. Außer generell längerer Persistenz von Hämatom und Schmerz sowie einem Infekt (3,3%) wurden keine signifikanten Komplikationen beobachtet.

Die Patienten kehrten nach durchschnittlich 18,3 Wochen (6–41 Wochen) zur Arbeit (Pensionisten zu ihrer ursprünglichen Tätigkeit) zurück. Subjektiv war der Großteil der Patienten mit dem Ergebnis zufrieden; 19 Patienten bewerteten das Ergebnis mit ausgezeichnet, 6 Patienten mit gut und 4 Patienten mit zufriedenstellend. Bei einem Patienten blieb das subjektive Empfinden unverändert (unbefriedigendes Ergebnis).

Diskussion

Der Latissimus-dorsi-Transfer scheint auch in der Literatur vorwiegend gute Ergebnisse zu erzielen. Die meisten Studien zeigten eine allgemeine Verbesserung von Schmerz, Bewegungsumfang, Funktion und subjektiver Patientenzufriedenheit.¹² Obwohl viele Autoren den langfristigen Erfolg des Verfahrens loben, berichten vereinzelte Autoren über progressive Degeneration des Gelenks und Verschlechterung des Outcomes nach längerem Follow-up.

Gerber et al. berichteten 2013 über das postoperative Ergebnis von 45 Patienten nach mindestens 10 Jahren und betonten den langfristigen Vorteil des Verfahrens. Hierbei wiesen sie auf degenerative Veränderungen hin, welche jedoch vergleich-

bar mit einem nicht operierten Patientenkollektiv seien. Des Weiteren zeigten sich signifikant bessere Ergebnisse in Anteversion und Abduktion bei Patienten mit einem reduzierten „critical shoulder angle“ (CSA) unter 36°. Dies sei auf den veränderten Kraftvektor des M. deltoideus zurückzuführen.¹³

Gerhardt et al. hingegen beschrieben eine signifikante Progression zur Arthrose nach durchgeführtem Sehnentransfer sowie eine Minderung des akromiohumeralen Abstands und eine Reduktion der aktiven Außenrotation bei Follow-up nach 5 Jahren.²²

Obwohl die meisten Autoren langfristig von einer Schwächung der Sehnenfunktion und somit folglich einem Höherentreten des Humeruskopfes ausgehen, gab es bis dato keinen Konsens über die Korrelation zwischen radiologischen Veränderungen und Reduktion des klinischen Outcomes nach Transfer.^{23,24} Ebenso zeigten sich bislang keine signifikanten Unterschiede im Therapieerfolg zwischen den verschiedenen Operationstechniken, sei es in offener („single“ vs. „double incision“) oder arthroskopisch bzw. arthroskopisch-assistierter Technik.²⁵

Manche Autoren äußerten Kritik wegen einer potenziellen Schädigung des M. deltoideus bei der klassischen L'Episcopo-Technik, jedoch wurden diesbezüglich keine gehäuften Komplikationen oder funktionellen Einbußen beschrieben.¹¹

Die häufigsten Komplikationen blieben Infektionen bei bis zu 7,7% und eine lange Persistenz von Hämatom und Schmerzen bei bis zu 14,3% der Fälle. Eine sekundäre Ruptur der transferierten Sehne kam in 5,5–44% der Fälle vor, vorbei Revisionsoperationen schlechter abschnitten als primäre Eingriffe.^{12,26} Zuletzt scheint auch der Ansatzpunkt des Transfers diesbezüglich eine Rolle zu spielen; Kany et al. untersuchten drei verschiedene Ansatzpunkte und beschrieben ein geringeres Versagen bei posteriorer Fixation am Ansatzbereich des M. infraspinatus.²⁷

Im Vergleich mit der Literatur stimmen unsere Ergebnisse mit den Erkenntnissen anderer Arbeiten überein. Mehrere Autoren beschrieben bei derselben Technik ein vergleichbares postoperatives Outcome; El-Azab et al. sowie Gerber et al. zeigten mit jeweils 93 und 45 Patienten im Kollektiv eine Verbesserung des Constant-Scores von 44 auf 71 bzw. 47

auf 63 Punkte.^{13,28} Des Weiteren beschrieb Gerber 2013 eine deutliche Verbesserung der subjektiven Zufriedenheit („subjective shoulder value“) von 29 auf 70 Punkte.¹³ Es scheint auch ein allgemeiner Konsens über die Indikation des Transfers zu herrschen. Einige Autoren beschrieben darüber hinaus die Kombination einer inversen Totalendoprothese mit Latissimus-dorsi-Transfer, mit der eine Verbesserung der Außenrotation erzielt werden soll.^{29,30} In unseren Augen gelten diese Verfahren als unabhängig voneinander, da durch den Muskeltransfer die Zeit bis zur eventuellen Prothesenversorgung verlängert oder deren Notwendigkeit beseitigt werden soll.

Schlussfolgerung

Bei postero-superioren Defekten der Rotatorenmanschette zeigt der Latissimus-dorsi-Transfer sehr gute Langzeitergebnisse, eine niedrige Versagensrate und eine langfristige und hohe subjektive Patientenzufriedenheit. Wir empfehlen das Verfahren vorzugsweise für Patienten <70 Jahren mit irreparabler Rotatorenmanschettenläsion, ohne Pseudoparalyse und ohne relevante Schädigung des M. subscapularis. Eine besondere Voraussetzung für ein gutes Ergebnis stellen neben der richtigen Indikation das postoperative Management und die Rehabilitation dar. Hierbei sind eine absolute Compliance und das Einhalten des Mobilisationsschemas essenziell für den funktionellen Erfolg des Transfers. Bei fortschreitender Degeneration oder funktionellem Versagen im zunehmenden Alter kann letztendlich die Versorgung mittels inverser Totalendoprothese erwogen werden. ■

Autoren:

Univ.-Prof. Dr. **Radek Hart**, PhD, FRCS, MHA^{1,2}

Dr. **Samuel Luisi**¹

Prim. Prof. Dr. Mag. **Christian Bach**¹

¹ Abteilung für Orthopädie und Traumatologie, Klinik Floridsdorf, Wien

² Klinik für Unfallchirurgie, Unfallkrankenhaus, Masaryk-Universität, Brünn

Korrespondierender Autor:

Dr. **Samuel Luisi**

E-Mail: samuel.luisi@gesundheitsverbund.at

■04

Literatur:

1 Lehmann LJ, Loew M. Schulter. Springer-Verlag 2017
2 Sher JS et al.: Abnormal findings on magnetic resonance images of asymptomatic shoulders. J Bone Joint Surg Am 1995; 77(1): 10-5 **3** Burns JP, Snyder SJ: Arthroscopic rotator cuff repair in patients younger than fifty years of age. J Shoulder Elbow Surg 2008; 17(1): 90-6
4 Patte D: Classification of rotator cuff lesions. Clin Orthop Relat Res 1990; (254): 81-6 **5** Gerber C et al.: The results of repair of massive tears of the rotator cuff. J Bone Joint Surg Am 2000; 82(4): 505-15 **6** Goutallier D et al.: Fatty muscle degeneration in cuff ruptures. Clin Orthop Relat Res 1994; 304: 78-83 **7** Cofield RH: Rotator cuff disease of the shoulder. J Bone Joint Surg Am 1985; 67(6): 974-9 **8** Codsí MJ et al.: Latissimus dorsi tendon transfer for irreparable posterosuperior rotator cuff tears. J Bone Joint Surg Am 2007; 89(2): 1-9 **9** Gerber C et al.: Latissimus dorsi transfer for the treatment of massive tears of the rotator cuff. A preliminary report. Clin Orthop Relat Res 1988; (232): 51-61 **10** L'Episcopo JB: Tendon transplantation in obstetrical paralysis. Am J Surg 1934; 25(1): 122-5 **11** Villacis D et al.: Latissimus dorsi tendon transfer for irreparable rotator cuff tears: a modified technique using arthroscopy. Arthrosc Tech 2013; 2(1): e27-30
12 Anastasopoulos PP et al.: Latissimus dorsi transfer in posterior irreparable rotator cuff tears. Open Orthop J 2017; 11(1): 77-94 **13** Gerber C et al.: Latissimus dorsi tendon transfer for treatment of irreparable posterosuperior rotator cuff tears: long-term results at a minimum follow-up of ten years. J Bone Joint Surg Am 2013; 95(21): 1920-6
14 Collin P et al.: Relationship between massive chronic

rotator cuff tear pattern and loss of active shoulder range of motion. J Shoulder Elbow Surg 2014; 23(8): 1195-202
15 Costouros JG et al.: Teres minor integrity predicts outcome of latissimus dorsi tendon transfer for irreparable rotator cuff tears. J Shoulder Elbow Surg 2007; 16(6): 727-34 **16** Warner JJ, Parsons IM: Latissimus dorsi tendon transfer: a comparative analysis of primary and salvage reconstruction of massive, irreparable rotator cuff tears. J Shoulder Elbow Surg 2001; 10(6): 514-21 **17** Hertel R et al.: Lag signs in the diagnosis of rotator cuff rupture. J Shoulder Elbow Surg 1996; 5(4): 307-13 **18** Walch G et al.: The "dropping" and "hornblower's" signs in evaluation of rotator-cuff tears. J Bone Joint Surg 1998; 80(4): 624-8
19 Collin P et al.: What is the best clinical test for assessment of the teres minor in massive rotator cuff tears? Clin Orthop Relat Res 2015; 473(9): 2959-66 **20** Hamada K et al.: Roentgenographic findings in massive rotator cuff tears. A long-term observation. Clin Orthop Relat Res 1990; (254): 92-6 **21** Pogorzelski J et al.: Achilles tendon allograft-augmented latissimus dorsi tendon transfer for the treatment of massive irreparable posterosuperior rotator cuff tears. Arch Orthop Trauma Surg 2018; 138(9): 1207-12 **22** Gerhardt C et al.: Modified L'Episcopo tendon transfers for irreparable rotator cuff tears: 5-year followup. Clin Orthop Relat Res 2010; 468(6): 1572-7 **23** Gerber C et al.: Latissimus dorsi transfer for the treatment of irreparable rotator cuff tears. J Bone Joint Surg Am 2006; 88(1): 113-20 **24** Irlenbusch U et al.: Latissimus dorsi transfer for irreparable rotator cuff tears: a longitudinal study. J Shoulder Elbow Surg 2008; 17(4): 527-34 **25** Miniaci A, MacLeod M: Transfer of the latissimus dorsi muscle after

failed repair of a massive tear of the rotator cuff. A two to five-year review. J Bone Joint Surg Am 1999; 81(8): 1120-7
26 Nové-Josserand L et al.: Results of latissimus dorsi tendon transfer for irreparable cuff tears. Orthop Traumatol Surg Res 2009; 95(2): 108-13 **27** Kany J et al.: Risk of latissimus dorsi tendon rupture after arthroscopic transfer for posterior superior rotator cuff tear: a comparative analysis of 3 humeral head fixation techniques. J Shoulder Elbow Surg 2020; 29(2): 282-90 **28** El-Azab HM et al.: Long-term follow-up after latissimus dorsi transfer for irreparable posterosuperior rotator cuff tears. J Bone Joint Surg Am 2015; 97(6): 462-9 **29** Boileau P et al.: Reverse shoulder arthroplasty combined with a modified latissimus dorsi and teres major tendon transfer for shoulder pseudoparalysis associated with dropping arm. Clin Orthop Relat Res 2008; 466(3): 584-93 **30** Puskas GJ et al.: Clinical outcome of reverse total shoulder arthroplasty combined with latissimus dorsi transfer for the treatment of chronic combined pseudoparesis of elevation and external rotation of the shoulder. J Shoulder Elbow Surg 2014; 23(1): 49-57

MEDIZINPRODUKTE-NEWS**BUXTON® Schulter-Instrumente:
Bewährtes optimiert**

Entwickelt in Zusammenarbeit mit der Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Dieses neu überarbeitete Set beinhaltet eine komplette, modernisierte Ausstattung an klassischen Instrumenten für alle offenen Schulteroperationen und minimalinvasive Eingriffe. So finden Sie in dem ultraleichten Case einen Kölbl-Retraktor, der um eine Mittel-Valve und zwei Spezialblätter für die sichere subakromiale Distraction erweitert wurde, einen Mini-Retraktor mit dünnen Blättern sowie weitere Klassiker in außergewöhnlicher Qualität, wie besonders atraumatische Subscapularis-Spreizer, modifizierte Fukuda-Retrakto-



ren, speziell gewellte Darrach-Acromial-Hebel, Glenoid-Heber, Meißel, Kapselschere und -pinzette, Pfriem, Browne-Deltoid-Retraktoren und ein Raspatorium. Das komplette Set bzw. ausgesuchte Instrumente daraus sowie weitere orthopädische High-End-Instrumente sind bei LIMBECK, Medizinische Spezialartikel, office@limbeck.com, in Wien erhältlich.

Entgeltliche Einschaltung
 Mit freundlicher Unterstützung durch
 LIMBECK, Medizinische Spezialartikel

Fuß

Klinische und radiologische Ergebnisse nach Verwendung eines humanen Knochentransplantats (Shark Screw®) bei TMT-II/+III-Arthrodesen

P. Amann, K. Pastl, P. Bock

Hintergrund: Für die Arthrodesen der Tarsometatarsalgelenke (TMT) kann statt herkömmlichen Metallimplantaten eine allogene Schraube aus humanem kortikalem Knochenmaterial (Shark Screw®) verwendet werden. Diese Studie untersucht das klinische Ergebnis und die radiologische Integration der allogenen Knochenschraube für die Arthrodesen der TMT II/+III.

Methoden: Es handelt sich um eine prospektive Studie mit 20 Füßen von 17 Patienten, die eine TMT-II/+III-Arthrodesen mit einer allogenen Knochenschraube (Shark Screw®) erhielten. Eine visuelle Analogskala (VAS Schmerz und Funktion), Foot Function Index (FFI), American Orthopedic Foot

and Ankle Outcome Score (AOFAS) und der Foot and Ankle Outcome Score (FAOS) wurden präoperativ und postoperativ erhoben. Um die radiologische Integration in den Empfängerknochen zu bewerten, wurden Röntgenaufnahmen in drei Ebenen postoperativ nach 3, 6, 12, 18, 24 und maximal 33 Monaten angefertigt.

Ergebnisse: Nach einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 15,87 Monaten wurde eine signifikante Verbesserung aller erhobenen Scores von prä- zu postoperativ beobachtet ($P < 0,05$). VAS (Schmerz) sank von 7,6 Punkten auf 1,4 Punkte und VAS (Funktion) von 7,25 Punkten auf 1,8 Punkte. Außerdem wurde eine

Verringerung des FFI von 62,3% auf 16,7% und ein Anstieg des AOFAS von 29,7 Punkten auf 79,9 Punkte festgestellt. Bei der Analyse des FAOS-Scores wurde in allen untersuchten Subskalen ein signifikanter Anstieg des Scores festgestellt. Außerdem wurde in allen Fällen eine vollständige radiologische Integration in den Empfängerknochen festgestellt.

Schlussfolgerung: Diese Studie zeigt erste Ergebnisse der Shark Screw für die TMT-II/+III-Arthrodesen, wobei in allen Scores signifikante Verbesserungen gezeigt werden konnten und eine vollständige knöchernen Integration stattgefunden hat. (#41) ■

Fuß

Mittelfristige klinische und radiologische Ergebnisse der chirurgischen Behandlung der Achillessehnenansatzdynamopathie

F. Greiner, P. Bock, H. Trnka, E. Neunteufel, M. Chraim

Hintergrund: Die Insertionstendinopathie der Achillessehne ist eine Erkrankung des stärksten Ligaments des menschlichen Körpers. Betroffene beklagen große Lebensbeeinträchtigungen mit starken Schmerzen sowie begleitende Schwellung und Druckschmerz am Achillessehnenansatz. Es wurden diverse konservative Therapiemöglichkeiten beschrieben. Bei Versagen der konservativen Therapie stehen als Letztlösung das operative Debridement und die Reinsertion der Achillessehne zur Verfügung. Diese Studie setzte sich zum Ziel, das mittelfristige postoperative Ergebnis dieser Patienten zu evaluieren und mögliche Komplikationen aufzufindig zu machen.

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive Analyse von präoperativ erhobenen Daten sowie eine Nachuntersuchung der operierten Patienten. Insgesamt 42 Patienten wurden in diese Studie inkludiert. Diese wurden mittels gängiger Fußscores, einer klinischen Untersuchung und Röntgenbildern prä- und postoperativ evaluiert.

Ergebnisse: Im Mittel präsentierten sich die Patienten mit 56,8 Jahren ($\pm 10,2$) 32,8 Monate (18–52) nach dem Eingriff, 26 (61,9%) Frauen und 16 (38,1%) Männer. Der VAS verbesserte sich von 8,9 Punkten präoperativ auf 1,4 Punkte postoperativ ($p < 0,01$). 22 Patienten (64,7%) erreichten komplette Schmerzfreiheit (VAS=0). Der AOFAS-Score für den Rückfuß lag präo-

perativ bei 51,0 Punkten und postoperativ bei 91,3 Punkten ($p < 0,01$). Für den FFI konnten wir eine Abnahme der Punkteanzahl von 54,8 präoperativ auf 8,1 postoperativ ($p < 0,01$) erreichen sowie eine signifikante Verbesserung der Teilbereiche Schmerz und Beeinträchtigung. Der Foot and Ankle Outcome Score verbesserte sich ebenso für jeden seiner Teilbereiche postoperativ.

Schlussfolgerung: Die chirurgische Behandlung der Achillessehnenansatzdynamopathie mittels Sehrendebriement und Sehnenrefixation zeigt sehr gute postoperative Ergebnisse und ist eine probate Therapiemöglichkeit für Patienten, die auf konservative Therapiemöglichkeiten nicht ansprechen. (#95) ■

Kinderorthopädie/-traumatologie

The use of bioresorbable Mg-Zn-Ca ESIN allows transepiphyseal implantation in the growing skeleton – a long-term pilot study in juvenile sheep

R. Marek, U. Kronsteiner, S. Fischerauer, L. Berger, U. Schwarze, A. Weinberg

Introduction: Currently, ESIN (elastic stable intramedullary nailing)-implantation is performed exclusively in a non-transepiphyseal manner, often taking reduced fracture stability into account. The possibility to stabilize fractures via the physis without interfering with bone growth could optimize the widely used surgery technique considerably. Therefore, we investigated the long-term effect of trans-epiphyseally implanted Mg-Zn-Ca ESIN on the physis of juvenile sheep over 3 years.

Methods: 4 juvenile sheep underwent transepiphyseal implantation of two Mg-Zn-Ca ESIN into one tibia, while the con-

tralateral leg remained unoperated. 2 additional sheep were not operated at all as control group. Tibial bone growth was followed by clinical CT imaging at various time points until sacrifice, latest after 3 years. Finally, high-resolution ex vivo micro-CT imaging and histology were performed to evaluate residual implant volumes and peri-implant bone quality.

Results: In vivo and ex vivo CTs revealed a temporary overgrowth of the operated tibiae in two cases. Importantly, the transient leg length differences levelled out until skeletal maturity of the sheep was reached. Over 80% of the ESIN were de-

graded after 2 years and 95% after 3 years of implantation. The few ESIN remnants revealed favourable incorporation into calcified bone after 3 years.

Conclusion: Our results suggest that transepiphyseal implantation of Mg-Zn-Ca ESIN has no permanent effect on longitudinal bone growth, increasing possibilities for this widely used surgery technique. Complete implant resorption takes around 3 years for the investigated Mg-Zn-Ca alloy. Additional experiments with higher animal numbers are needed, to statistically corroborate our findings. (#52) ■

Kinderorthopädie/-traumatologie

Die Position der femoralen Fovea hat Einfluss auf die Präsenz von Hüftinstabilität und Läsionen des Ligamentum capitis femoris

K. Vertesich, M. Schreiner, C. Rentenberger, M. Lutschounig, I. Nöbauer-Huhmann, R. Windhager, C. Chiari

Hintergrund: Veränderungen des Ligamentum capitis femoris (LC) zeigen sich häufig bei Borderline-Dysplasien des Acetabulums. Die MRT-Arthrografie mit axialer Traktion bringt das Hüftgelenk in eine subluxierte Position und verbessert die Darstellung von Gelenkstrukturen. Ziel dieser Studie ist es, radiologische Messungen zur acetabulären Dysplasie und Hüftinstabilität mit Ergebnissen der Traktions-MRT-Arthrografie der Hüfte zu korrelieren.

Methoden: Von Jänner 2017 bis Juli 2022 wurde bei ambulant vorgestellten Patient*innen mit der Präsenz von Hüftschmerzen eine umfassende radiologische und klinische Abklärung durchgeführt. 68 Patient*innen, 74 Hüften, konnten in diese

Studie eingeschlossen werden. Die radiologische Untersuchung umfasste Röntgenaufnahmen sowie eine Traktions-MRT-Arthrografie der Hüfte. Lateral Center Edge Angle (LCEA), Femoro-Epiphyseal Acetabulum Roof (FEAR)-Index, Gothic Arch Angle (GAA) und der Delta-Winkel wurden erhoben. Die Patient*innen wurden anhand des LCEA in Dysplasie, Borderline-Dysplasie und normal eingeteilt.

Ergebnisse: Die Untersuchungen zeigten einen signifikanten Unterschied im FEAR-Index ($p < 0,001$), GAA ($p < 0,001$) und LCEA ($p < 0,001$) in Anwesenheit und Abwesenheit von LC-Rupturen. Darüber hinaus konnte ein signifikanter Unterschied des Delta-Winkels aus Röntgenaufnahmen ($p < 0,001$)

und MRT ($p < 0,001$) bei Vorliegen von LC-Rupturen festgestellt werden. Der Delta-Winkel zeigte eine signifikante Korrelation mit dem FEAR-Index ($p < 0,001$), dem GAA ($p < 0,001$) und dem LCEA ($p < 0,001$).

Conclusio: Die Lage der Fovea spielt eine wichtige Rolle für das Vorhandensein von LC-Läsionen und die Instabilität bei Borderline-Dysplasien. Gemessen anhand des Delta-Winkels im MRT und in Beckenübersichtsaufnahmen zeigt diese Studie eine signifikante Korrelation der Foveaposition mit etablierten Röntgenparametern. Der Delta-Winkel kann neben den etablierten Parametern für die Hüftinstabilität einen zusätzlichen Parameter zur Beurteilung von LC-Rupturen darstellen. (#73) ■

Sport/Schulter

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Morphologie der Cuff-Arthropathie

M. Gruber, F. Rittenschober, M. Bischofreiter, J. Hochreiter, R. Ortmaier

Einleitung: Eine Arthrose der Schulter auf Basis einer Rotatorenmanschettenruptur ist die häufigste Ursache für die Implantation einer inversen Schultertotalendoprothese. Es besteht jedoch nur grundlegendes Wissen über die geschlechts- beziehungsweise altersspezifischen morphologischen Unterschiede der Cuff-Arthropathie.

Methoden: Diese Studie umfasst 309 Patienten (342 Schultern), die zwischen Jänner 2009 und September 2019 aufgrund einer Cuff-Arthropathie eine inverse Schulterendoprothese erhielten. Präoperative Röntgenaufnahmen, Computertomografien und Magnetresonanztomografien wurden unter Verwendung verschiedener Klassifikationen beurteilt. Die

primäre Fragestellung war, ob geschlechts- beziehungsweise altersabhängige Unterschiede bestehen. Dementsprechend wurden die Patienten in jeweils 2 Subgruppen unterteilt (männlich und weiblich beziehungsweise ältere und jüngere Population) und eine entsprechende Auswertung der morphologischen Parameter durchgeführt.

Ergebnisse: Die Patientenkohorte beinhaltete 209 rechte und 133 linke, 257 weibliche und 85 männliche Schultern. Sowohl das Durchschnittsalter als auch die Altersverteilung waren signifikant unterschiedlich (74,37 Jahre bei weiblichen und 70,11 Jahre bei männlichen Patienten, $p=0,001$; 70,2% weibliche Patienten in der Altersgruppe $<75,5$ Jahre und 80,1% in

der Altersgruppe $>75,5$ Jahre, $p=0,045$). Die weibliche Kohorte ($p=0,006$) und auch die ältere Kohorte ($p=0,001$) zeigten eine weiter fortgeschrittene fettige Infiltration im Vergleich zur jeweiligen Gegengruppe. Ältere Patienten wiesen eine signifikant höhere Muskelretraktion (Patte, $p=0,003$), einen geringeren akromiohumeralen Abstand ($p=0,042$) und eine fortgeschrittenere Arthrose (Seebauer, $p=0,006$) auf.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse unterstützen das Modell einer progressiven Cuff-Arthropathie, da 6 von insgesamt 12 untersuchten Klassifikationen signifikant höhere Werte in der älteren Kohorte aufwiesen. (#64) ■

Sport/Schulter

Verletzungen und Überlastungsbeschwerden beim Wingfoilen

T. Gangl, M. Balke, G. Ayhan

Hintergrund: Wingfoilen ist die derzeit am schnellsten wachsende Wassersportart. Daten zum Verletzungsrisiko bzw. zu Überlastungsschäden liegen noch nicht vor. Ziel der Studie war es, die Inzidenz, Mechanismen und Risikofaktoren für Wingfoil-bedingte Verletzungen zu erheben und die Akzeptanz von Sicherheitsausrüstung zu erfragen.

Methoden: Eine Online-Umfrage wurde weltweit in drei Sprachen (Deutsch, Englisch, Französisch) per Mail und über Social-Media-Netzwerke versendet, um Informationen zu Demografie, Verletzungsgeschichte der letzten 12 Monate, Verwendung von (Sicherheits-)Ausrüstung und Fitnessroutinen zu sammeln.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 415 Teilnehmer aus 28 Ländern in die Auswertung

eingeschlossen werden. 31% erlitten in den letzten 12 Monaten mindestens eine Verletzung bei insgesamt 356 Verletzungen bei einer Inzidenz von 5,7/1000 h. Der häufigste Verletzungsmechanismus war der Kontakt mit der eigenen Sportausrüstung, vor allem durch individuelle Fahrfehler, mit 77,6%. Die führenden akuten Verletzungsarten waren Prellungen, Zerrungen, Schnittwunden und Schürfwunden. Diese betrafen hauptsächlich die unteren Extremitäten. Bei den chronischen Beschwerden waren die Gelenke und Muskulatur des Schultergürtels am meisten betroffen. Schutzausrüstung wurde von 73% der Teilnehmer regelmäßig getragen.

Schlussfolgerung: Wingfoilen ist hinsichtlich der Verletzungsinzidenz mit Windsurfen oder Kitesurfen vergleichbar.

Die meisten Verletzungen entstehen durch direkten Kontakt mit der eigenen Sportausrüstung im freien Wasser. Hier stehen vor allem Prellungen, Zerrungen und Schnitt-/Schürfwunden im Bereich der unteren Extremitäten im Vordergrund. Bei den seltenen schweren Verletzungen wie Frakturen ist vor allem der knöcherne Thorax betroffen. Die Mehrzahl der Teilnehmer verwendet bereits routinemäßig eine Schutzausrüstung, bei der noch Modifikationen möglich sind. Bei den Beschwerden durch Überlastungen sind hingegen vor allem die oberen Extremitäten betroffen. (#82) ■

Tumororthopädie

Liquid Biopsy als Routinediagnostik für pädiatrische Sarkompatienten

A. Leithner, M. Seidel, K. Kashofer, E. Heitzer, B. Liegl-Atzwanger, A. El-Heliebi, M. Benesch, T. Moser

Hintergrund: Die heutigen modernen Techniken erlauben den Nachweis geringster Mengen von „circulating tumor DNA“ (ctDNA) im Blutplasma. Gerade bei Kindern und Jugendlichen mit Sarkomen könnten sensitive und spezifische Biomarker eine wichtige Rolle, z. B. im Follow-up, erlangen. Die im Rahmen einer publizierten Machbarkeitsstudie getesteten Methoden wurden 2022 in die klinische Routine eingeführt.

Patienten und Methoden: Zuerst ist es notwendig, die exakten „breakpoints“ der fusionsassoziierten Sarkome mittels „whole genome sequencing“ zu identifizieren und zu verschiedenen Zeitpunkten (Diagnose, Therapie, Follow-up) Blutplasma zu archivieren. Mittels quantitativer

Digital-Droplet-PCR konnten schlussendlich konsekutiv 19 Kinder und Jugendliche (davon 10 weiblich) prospektiv eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter bei Diagnose betrug 12 Jahre (2–19). 15 Patienten hatten Ewing-Sarkome, 4 andere fusionsassoziierte Sarkome. Die inter- und intraindividuellen Unterschiede der nachgewiesenen ctDNA-Level im Plasma sowie die mögliche Korrelation mit dem klinischen Verlauf wurden dokumentiert.

Ergebnisse: 1) Liquid Biopsy bei fusionsassoziierten pädiatrischen Sarkompatienten ist in der klinischen Routine durchführbar und mit akzeptablen Kosten verbunden. 2) Mit dieser Technik ist ein longitudinales Monitoring möglich, das auch

im Fall eines Rezidivverdachtens bzw. eines fraglichen Therapieansprechens von klinischer Relevanz ist. 3) Die anfängliche Menge an nachgewiesener ctDNA korrelierte nicht mit der Tumorgröße bzw. der vermuteten Tumorlast bei Metastasierung.

Schlussfolgerung: Die Studie zeigt eindrücklich, dass Liquid Biopsy in der klinischen Routine pädiatrischer Sarkompatienten sinnvoll einsetzbar ist. Bisher diente diese Technik als Ergänzung des bisherigen Diagnose- und Therapiepfades. Für die Frage, ob in Zukunft ggf. strahleninvasive Kontrolluntersuchungen durch Liquid Biopsy ersetzbar sind, müssen noch größere Kohorten analysiert werden. (#23) ■

Tumororthopädie

Einfluss der pulmonalen Metastasektomie auf die Prognose von Knochensarkompatienten mit Lungenmetastasen

M. Smolle, A. Kogler, D. Andreou, M. Bergovec, H. Till, A. Leithner

Hintergrund: Die Prognose von Knochensarkompatienten mit Metastasen ist limitiert. Neben Therapieoptionen wie Chemotherapie und Bestrahlung kann eine Metastasektomie durchgeführt werden. Das Ziel dieser Studie war es, retrospektiv den Effekt von Metastasektomien auf das Post-Metastasen-Überleben (PMÜ) von Knochensarkompatienten mit Lungenmetastasen zu untersuchen.

Methoden: Retrospektiv wurden 46 Patient*innen (mittleres Alter $30,9 \pm 20,7$; 50% männlich; medianes Follow-up 37 Monate [IQB: 25–89]) mit Knochensarkomen eingeschlossen, die an unserer Universitätsklinik zwischen 2001 und 2019 versorgt wurden. Um den unabhängigen Effekt von Metastasektomien auf das PMÜ zu untersuchen, wurde ein Propensity-

Score (=Wahrscheinlichkeitswert) errechnet, welcher die Wahrscheinlichkeit von Patienten für eine Metastasektomie widerspiegelt. Basierend darauf wurde ein Inverse Probability of Treatment Weight (IPTW) erstellt. Nach IPTW-Gewichtung der Daten wurden uni- und multivariate Cox-Regressionsmodelle mit Ableben der Patienten als Endpunkt gerechnet.

Ergebnisse: Mit 36 Fällen waren Osteosarkome am häufigsten (78,3%), gefolgt von Ewing-Sarkomen in 7 Fällen (15,2%). 19 Patienten hatten zumindest 2 Lungenrundherde (41,3%) und 11 bilaterale Metastasen (23,9%). Bei 37 Patient*innen wurde eine Metastasektomie durchgeführt (80,4%), wobei diese Patient*innen eher niedrige CRP- ($p=0,014$) und LDH-Werte ($p<0,001$), singuläre ($p=0,001$) und unila-

terale Lungenmetastasen ($p=0,013$) hatten. In der naiven univariaten Cox-Regressionsanalyse hatten Patienten mit Metastasektomie ein signifikant besseres PMÜ (HR: 0,136; 95% CI: 0,047–0,393; $p<0,001$) als Patienten, die mit Chemotherapie, Bestrahlung oder BSC (Best Supportive Care) behandelt worden waren. In der multivariaten IPTW-gewichteten Cox-Regressionsanalyse blieb der signifikante Effekt von Metastasektomien auf das PMÜ bestehen (HR: 0,146; 95% CI: 0,055–0,386; $p<0,001$), unabhängig von Patientenalter oder Geschlecht.

Schlussfolgerung: Knochensarkompatienten mit Lungenmetastasen scheinen auch nach Berücksichtigung potenzieller Confounder von pulmonalen Metastasektomien zu profitieren. (#18) ■

Hand/Ellbogen

Der laterale Paraolecranon-Zugang für das komplexe Ellbogenmanagement: Gibt es eine Safe Zone des Ramus anconeus?

A. Schwarz, U. Schwarz, G. Hohenberger, N. Hammer, M. Plecko

Hintergrund: Eine Trizeps-on-Zugangsvariante mit mehreren Vorteilen stellt der laterale Paraolecranon-Zugang (POA) dar. Ziel dieser Studie war es, einen modifizierten und sicheren Trizeps-Split in Bezug auf den Ramus anconeus zu präsentieren. Wir stellten die Hypothese auf, dass der Nervenast während des Zuganges eine entsprechende Safe Zone aufweist und ein kontralateraler Seitenkonsensus besteht.

Methodik: An 120 Ellbogen (n=60 paarige Exemplare; Durchschnittsalter: 79 Jahre) wurde je ein chirurgischer Zugang mit definierten anatomischen Orientierungspunkten durchgeführt (POA1 versus POA2). Anschließend wurde der Ramus

anconeus zur Evaluierung iatrogenen Läsionen und einer Safe Zone dargestellt und die direkten Distanzen wurden vermessen. Die Messungen wurden von zwei Ellbogenchirurgen durchgeführt und von einem unabhängigen Observer analysiert.

Ergebnisse und Schlussfolgerung: Der POA1 zeigte eine durchschnittliche Safe Zone von 12,3 cm (Range: 8,2–16,8). Der POA2 wies eine signifikante Reduktion der Safe Zone auf: 5,5 cm (Range: 3,0–9,2; $p=0,001$). Ein kontralateraler Seitenkonsensus (POA1 und 2) konnte interpretiert werden ($r>0,600$). Es wurden signifikante Unterschiede in Bezug auf die Geschlechtsspezifika evaluiert: POA1: 12,7 cm (männl.) und 11,7 cm (weibl.) ($p=0,002$);

POA2: 5,9 cm (männl.) und 5,0 cm (weibl.) ($p=0,001$).

Diese Ergebnisse zeigen auf, dass ein POA beim komplexen Ellbogenmanagement zu einer angemessenen Safe Zone führt. Ein sicheres Trizepssplitting in Bezug auf den Ramus anconeus kann mit der medialisierten Variante erreicht werden. Dieses Musculus-triceps-Setting ermöglicht eine ausreichende chirurgische Darstellung der Ellbogenregion mit genügend Potenzial hinsichtlich möglicher Revisionen und weiterführender Strategien in diesem komplexen Patientenkollektiv. (#109) ■

Hand/Ellbogen

Ergebnisse der Weichteildistraktion vor Radialisation der Hand bei Kindern mit ausgeprägtem longitudinalen Reduktionsdefekt des Radius

P. Scheider, R. Ganger, S. Farr

Hintergrund: Die Weichteile sind zu einem großen Teil für die radiale Abweichung der Hand bei einem angeborenen longitudinalen Reduktionsdefekt des Radius (RLD) mitverantwortlich. Ziel dieser Studie war es, die Ergebnisse der präoperativen Weichteildistraktion zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven Analyse wurden Patienten untersucht, die sich einer Radialisation der Hand mit präoperativer Weichteildistraktion bei RLD Typ III oder IV nach Bayne und Klug unterzogen haben. Die Ergebnisse wurden durch den Vergleich von präoperativen, postoperativen und abschließenden Unterarm-Röntgenbildern bewertet. Es wurden der Hand-

Forearm-Angle (HFA) und die Hand-Forearm-Position (HFP) nach Manske beurteilt.

Ergebnisse: Diese Studie umfasste 10 Extremitäten von 7 individuellen Patienten. Das Durchschnittsalter zu Beginn der Distraktion betrug 1,2 Jahre. Ein RLD Typ III lag bei 3 Unterarmen vor, Typ IV bei 7. Die durchschnittliche Follow-up-Dauer betrug 2,9 Jahre. Der durchschnittliche präoperative HFA lag bei 54° und die HFP bei -8 mm. Die sofortigen postoperativen Messungen ergaben einen HFA von -3° und eine HFP von 9 mm. Die abschließenden Nachuntersuchungen ergaben einen HFA von 6° und eine HFP von 9 mm. Post-hoc-Tests ergaben einen signifikanten Unter-

schied zwischen prä- und postoperativer Position ($p=0,002$) für HFA und HFP sowie zwischen präoperativer und letzter Nachuntersuchung für HFA ($p=0,022$) und HFP ($p=0,002$), aber nicht zwischen postoperativer Position und letzter Nachuntersuchung. Obwohl also ein leichtes Wiederauftreten von HFA und HFP zu beobachten war, war dieser Anstieg weder statistisch signifikant noch klinisch relevant.

Schlussfolgerung: Eine Weichteildistraktion vor der Radialisation kann den Carpus und das Handgelenk über der Elle erfolgreich ausrichten, doch muss mittelfristig immer noch mit einem leichten Rückfall gerechnet werden. (#78) ■

Wirbelsäule/Trauma

En bloc total vertebrectomy of the thoracic and lumbar spine – a retrospective long-term analysis of 22 consecutive patients

M. Lutschounig, E. Schneider, P. Krepler, S. Lang, I. Nöbauer-Huhmann, R. Windhager

Background: Primary malignant tumours of the spine are rare. To achieve curative treatment adequate surgery is indispensable. Total vertebrectomy offers selected patients a viable treatment option even if delicate adjacent anatomical structures in the spine impede radical surgical approaches. The aim of this retrospective cohort study was to analyze patient's oncological and neurological outcome treated with total vertebrectomy and investigate changes over time.

Methods: At our institution total vertebrectomy was performed in 22 patients who presented with a primary malignant or a local aggressive spinal tumour between 1990 and December 2022. All ca-

ses were reviewed in our multidisciplinary tumour board. Treatment planning and tumour staging followed our standardized protocols. Postoperatively resection margins of all histological specimens were analyzed, and standardized follow-up protocols were applied. Early (<3 months) and late complications (>3 months) were assessed postoperatively as well as occurrence of local recurrence or metastases.

Results: The mean follow-up was 101.25 months (± 111.63 ; 2–339). The one-, five- and ten year overall survival rates were 80, 56 and 50%, respectively. For soft tissue tumours the overall survival was 6.2 years whereas for bone sarcomas 13.6 years.

None of the patients with wide surgical margins developed a local recurrence. Severe complications occurred in 27% of all cases.

Conclusion: Total vertebrectomy is a highly demanding procedure requiring accurate patient selection, meticulous preoperative planning and a skilled, well collaborating interdisciplinary team. Owing to the rarity of indications this procedure should be restricted to large tumour centers in order to provide optimal outcome. (#114) ■

Wirbelsäule/Trauma

Die lumbosakrale Übergangsstörung als mögliches Bindeglied bei symptomatischer Skoliose

F. Landauer, K. Trieb

Hintergrund: Der Zusammenhang zwischen LSTV (Lumbosacral Transitional Vertebrae) und Skoliose ist immer noch nicht ausreichend geklärt. Ziel der Studie ist es, den Zusammenhang zwischen Skoliose und LSTV in Bezug auf die Häufigkeit und die Auswirkungen auf die weitere Entwicklung aufzuzeigen.

Methoden: Der Untersuchungszeitraum unserer Skoliose-Ambulanz umfasst die Jahre 2014–2021 mit 1332 Patienten. Bei radiologischem Verdacht auf LSTV nach Castellvi-Klassifikation (II–IV) wird eine weiterführende MRT-Untersuchung eingeleitet. Die Einteilung der Skolioseform erfolgt nach der Lenke-Klassifikation.

Ergebnisse: 1332 Patienten wurden ausgewertet. Bei 72 Patienten wurde eine

LSTV Castellvi II–IV bestätigt (58 Frauen und 14 Männer). Das Krümmungsausmaß der Skoliosen zeigte bei Kindern einen mittleren Cobb-Winkel von $24,3^\circ$ bei einer Range von 11° – 55° ($n=42$) und bei Erwachsenen einen Mittelwert von $32,4^\circ$ bei einer Range von 12° – 66° ($n=30$). Das Ergebnis zeigt eine Konzentration bei Castellvi II (Pseudarthrose) mit 75% ($n=54$) Patienten (IIA: 54,2%, IIB: 20,8%) der Gesamtdaten. Die Lenke-Klassifikation zeigt eine Konzentration in Lenke 1 (25,0%, $n=18$) und Lenke 5 (62,5%, $n=45$) mit 87,5% der 72 Patienten. Die Hälfte der Patienten klagt über chronische Kreuzschmerzen seit mindestens 6 Monaten (48,6%). Die Beschwerden konzentrieren sich auf Castellvi IIA (27,8%)

und B (9,7%). In der Literatur finden sich zur Assoziation von Skoliose und LSTV nur 13 Referenzen (PubMed 04/18/2022), die sich auf Fragen der Wirbelsäulen Chirurgie und nicht auf die Diagnostik konzentrieren.

Schlussfolgerung: Besondere Aufmerksamkeit sollte dem lumbosakralen Übergang bei Lenke 1 und Lenke 5 gewidmet werden. Fast die Hälfte der Patienten in jeder Kategorie klagt über chronische lumbale Beschwerden. (#27) ■

Grundlagen

Elucidating the role of the inflammatory and degradative tissue communication in arthritic diseases using knee joint-on-a-chip systems

E. Reihs, S. Tögel, R. Windhager, H. Kiener, P. Ertl, M. Rothbauer

Various knee joint tissue types contribute to the overall progressive nature of knee osteoarthritis (kOA). Degradative and inflammatory processes are well known for individual tissues; however, the reciprocal effect of molecular crosstalk between multiple tissues remains poorly understood and is the subject of the current study.

Primary human kOA patient-derived synovial-like fibroblasts and chondrocytes were cultivated as three-dimensional monolayers as well as co-cultures in combination with TISSEEL hydrogel scaffold within microfluidic biochips. After a 2-week-maturation period, tissue-specific physiology and disease markers were confirmed by gene ex-

pression and protein secretion analysis and investigated for untreated and cytokine-treated groups (tumor necrosis factor-[TNF]- α and interleukin-IL-1 β , 2-week period). Native tissue-like architecture and cell morphology were analyzed by histology.

Histological analysis of on-chip cultivation successfully retained tissue-architectural- and OA-specific characteristics for cartilage (clustering, pre-hypertrophic, and fibro-chondrocyte dedifferentiation) and synovial constructs (lining-layer hyperplasia). Cytokine-treated synovial and chondral monocultures upregulated mRNA expression of interleukins (IL-6, IL-8) and tissue proteinases (MMP-1/-3/-13) by 50 to 500-fold vs. respective co-culture con-

structs, n=7). Unexpectedly, equally analyzed co-cultivated constructs showed induction of ILs and MMPs to a significantly reduced extent in response to proinflammatory stimuli 5 to 50-fold for synovial organoids (n=6) and 4 to 5-fold for chondral constructs (n=6).

The developed disease model contributes to a better understanding of the modulatory effects of molecular tissue-level communication in kOA. More detailed knowledge about the complex knee joint environment, that is governing the inflammatory and degradative disease onset and progression can pave the way for more effective and disease-specific conservative treatment strategies. (#126) ■

Grundlagen

Early local and systemic response to a Mg-Zn-Ca implant in osteoporotic rats

N. Sommer, K. Jandl, J. Freudenthal-Siefkes, U. Schwarze, B. Okutan, A. Weinberg

Background: New materials to stabilize bone fractures are urgently needed to overcome the mechanical mismatch between fragile osteoporotic bone and state-of-the-art implants. Magnesium-based implants constitute an interesting opportunity due to similar mechanical properties compared to bone. Previous studies demonstrated significantly increased degradation under osteoporotic conditions. To investigate the impact of osteoporosis-associated low-grade inflammation on Mg implant degradation, we evaluated the local and systemic immunological response upon ovariectomy as well as after implantation with a Mg-Zn-Ca implant in an osteoporotic rat model.

Methods: We compared ovariectomy-induced osteoporotic (OVX) and control rats (Ctrl) regarding systemic and local immune response 4, 8 and 12 weeks post-ovariectomy. Additionally, 12 weeks after ovariectomy, OVX and Ctrl rats underwent transcortical implantation of Mg-Zn-Ca pins into both tibiae. 3 and 14 days after implantation, systemic immune cell populations present in blood, lymph nodes and spleen were investigated by flow cytometry. Tibiae were subjected to ex vivo μ CT followed by histological analysis.

Results: CD3-, CD4- and CD8-positive T-cells were significantly increased in lymph nodes from OVX compared to Ctrl. Additionally, CD4-positive T-cells were si-

gnificantly higher in blood cells isolated from OVX. As expected, trabecular structure was significantly reduced in OVX compared to Ctrl. implant volume, implant surface and gas evolution as well as histological analysis, 3 and 14 days after implantation, are currently ongoing.

Discussion: Ovariectomy-induced osteoporosis affects systemic immunity towards T-cell activation. Moreover, osteoporosis-associated low-grade inflammation may induce an acidic environment around the implantation site resulting in fast degradation rates of magnesium-based implants. (#59) ■

Knie

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Kniemorphologie – Analyse von 8739 arthrotischen Kniegelenken vor KTEP

S. Huber, J. Mitterer, S. Vallant, S. Simon, A. Klasan, J. Hofstätter

Hintergrund: Die Kniemorphologie der Gonarthrose kann anhand der Gelenksorientierungslinien in 9 CPAK-Typen oder je 5 Femur- und Tibiaphänotypen nach Hirschmann et al. klassifiziert werden. Es gibt jedoch wenige Daten über geschlechtsspezifische Verteilungen dieser Klassifikationen. Ziel dieser Studie war es, die bisher größte Fallzahl an Knien vor Knie totalendoprothesen-OP mithilfe einer Künstlichen-Intelligenz-Software entsprechend den Klassifikationen einzuteilen und zu evaluieren.

Methoden: In dieser Single-Center-Studie wurden 8739 präoperative Ganzbeinröntgen (4143 links, 4596 rechts) von 7456 Patienten vor Knie totalendoprothesen-OP zwischen 2009 und 2021 inkludiert. Die Vermessungen umfassten: hip-knee-ankle

angle, mechanical lateral distal femur angle, mechanical medial proximal tibia angle, mechanical axis deviation und joint line convergence angle. Für die automatische Vermessung der Ganzbeinröntgen wurde die KI-Software LAMA (ImageBiopsy Lab™) verwendet.

Ergebnisse: Varus-Fehlstellungen waren häufiger bei Männern (68,5%; 50,8%), während Neutralstellungen (19,7%; 23,4%) und Valgus-Fehlstellungen (11,8%; 25,8%) häufiger bei Frauen waren. 76,3% aller Knie zeigten eine Gelenklinie mit distalem Apex (CPAK-I [28,1%], -II [27,3%], -III [20,9%]). Knie mit einer Gelenklinie mit proximalem Apex machten nur 1,3% aus (CPAK-VII [0,3%], -VIII [0,3%], -IX [0,7%]). Männer waren häufiger in CPAK-I (38,8%)

oder CPAK-II (27,3%), wohingegen Frauen gleichmäßiger zwischen CPAK-I (22,7%), -II (27,3%) und -III (25,7%) verteilt waren ($p < 0,001$). Die häufigste Phänotypen-Kombination war NEU-mLDFAO° + NEU-mMPTAO° (17,4%), aber Männer zeigten häufiger femoralen Valgus. Ein steigender BMI zeigte einen negativen Einfluss auf das Alter ($R^2 = 0,09$; $p < 0,001$). Signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten für alle Parameter gezeigt werden ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Unterschiede der Kniemorphologien mit Bezug auf Geschlecht, Alter und BMI zeigen die große Variation der osteoarthrotischen Knie, die möglicherweise Auswirkungen auf die präoperative Planung zeigen wird. (#103) ■

Knie

Die Computer-navigierte gekoppelte stemaugmentierte Knie totalendoprothese bei Patienten mit Gonarthrose und komplexer extraartikulärer Deformität

G. Mlaker, M. Hochegger, O. Djahani, M. Eder-Halbedl, T. Hofstädter, M. Pietsch

Hintergrund: In einer Studie wurden die postoperativen Achsen und das klinische Ergebnis bei Patienten mit Gonarthrose und komplexer extraartikulärer Deformität (EAD) nach gekoppelter stemaugmentierter Knie totalendoprothese (KTEP) nachuntersucht.

Methoden: Vom Mai 2015 bis Juli 2018 wurden 10 Patienten mit EAD, denen eine gekoppelte KTEP implantiert wurde, retrospektiv erfasst. Präoperativ erfolgte eine Planung am Ganzbeinröntgen der KTEP-Position und der möglichen Stemaugmentationen. Die Implantation erfolgte mit einer Accelerometer-basierten Computer-Navigation (iAssist Knee®, Zimmer Bio-

met, Warsaw, USA). Die durchschnittliche präoperative Achsabweichung von der neutralen koronalen mechanischen Achse (180°) betrug $15,3^\circ$ ($150,9^\circ$ Varus bis $202,9^\circ$ Valgus). Das durchschnittliche Follow-up betrug 3,3 (2,0–4,6) Jahre.

Ergebnisse: Die postoperative mechanische Achse lag bei 9 Patienten innerhalb von $\pm 3^\circ$ von der neutralen. Bei allen Patienten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des Knee Society Scores (KSS) und der Kniegelenksbeweglichkeit. Eine Varus-Valgus-stabile und eine Rotating-Hinge-KTEP wurde bei jeweils 5 Patienten implantiert. Am Femur wurde ein 100 mm zementfreier Stem bei 3 und ein 30 mm zementierter

Stem bei 5 Patienten verwendet. Bei 2 Patienten war ein femoraler Stem nicht möglich. An der Tibia wurde ein 100 mm zementfreier Stem bei 6 und ein 30 mm zementierter Stem bei 2 Patienten verwendet. Eine Monoblock-Rotating-Hinge-Tibia wurde bei 2 Patienten implantiert.

Schlussfolgerungen: Bei extraartikulären Deformitäten, die eine gekoppelte KTEP notwendig machen, kann mit sehr gutem Ergebnis mit Computer-Navigation implantiert werden. Voraussetzung ist die präoperative Planung am Ganzbeinröntgen, um anatomische Konflikte mit der Stemplänge der Komponenten zu vermeiden. (#54) ■

Hüfte

Acetabular fracture rate in primary total hip arthroplasty comparing two elliptical pressfit cups (Versafit CC Trio vs. RM-Vitamys)

S. Simon, H. Gobi, J. Mitterer, A. Aichmair, M. Dominkus, J. Hofstätter

Background: Material properties of the cup along with the cup-design may play a role in periacetabular fracture risks after primary press-fit total hip arthroplasties (THA). We evaluated the periprosthetic acetabular fracture rate between two elliptical-pressfit cups with different material properties.

Methods: Between 2015 and 2022 6742 Versafit-CC-trio-titanium-cups (Medacta) were implanted. They were compared to 682 RM-Vitamys-polyethylene-cups (Mathys). To identify periprosthetic acetabular fractures, all X-ray images and reports were reviewed manually. Moreover, performed CT scans on our patients (includ-

ing: hip/abdomen/CT-angiography) were reviewed for periacetabular fractures.

Results: The fracture rate in the Versafit-group was 56/6,742 (0.8%) and significantly ($p=0.040$) higher than the fracture rate in the RM-group 1/682 (0.1%). Fracture locations were as follows: medial 27/57 (47.4%), superolateral 11/57 (19.3%), dorsocaudal 8/57 (14.0%), mediocaudal 5/57 (8.8%), anterior 2/57 (3.5%), posterior 2/57 (3.5%) and posterior column 2/57 (3.5%). Out of the 57 fractures, 40 (71.4%) were detected by CT and 16 (28.6%) by X-ray. In 15/40 (37.5%) CT scans, the cause of the scan was not due to a suspected acetabular fracture. In total,

41/57 (71.9%) did not require revision THA. However, 16/57 (28.1%) underwent revision THA. The overall revision rate was 16/6,742 (0.24%) in the Versafit-group, and 0/682 in the RM-group ($p=0.395$). The most common revision cups were antiprotrusio-cages (10/16; 62.5%) and hemispherical-multihole-cups (6/16; 37.5%). The average time between primary and revision THA was 35.8 (± 39.0) days.

Conclusions: The characteristics of the cup-material is an implant-specific risk factor for acetabular fractures. Titanium cups showed a higher acetabular fracture rate compared to polyethylene cups. (#90) ■

Hüfte

Die dritte Dimension – Rekonstruktion der femoralen Antetorsion durch eine Kurzschafthprothese

C. Anderl, J. Hochreiter, R. Ortmaier

Mithilfe von schenkelhalsteilerhaltenden Kurzschäften in der Hüfttotalendoprothetik (HTEP) können Chirurgen den postoperativen femoroacetabulären Offset erfolgreich rekonstruieren sowie auch die Beinlänge und ein breites Spektrum von Caput-Collum-Diaphysenwinkeln adäquat wiederherstellen. Über die Auswirkungen eines Kurzschafthes auf die Antetorsion des Femurschaftes ist, auch aufgrund der Komplexität der femoralen Anatomie, bisher wenig bekannt.

Anhand von 12 Kadavern verglichen wir eine unzementierte, calcargeführte femorale Kurzschafthprothese mit einer unzementierten konventionellen Geradschafthprothese. Dabei wurden die Kadaver

mit jeweils beiden Prothesentypen versorgt und sowohl prä- also auch postoperativ eine CT-Untersuchung durchgeführt. Die femoralen Antetorsionswinkel wurden mit der Waidelich-Methode vermessen und die prä- und postoperativen Winkel beider Seiten wurden dann verglichen.

Die mittleren präoperativen femoralen Antetorsionswinkel waren in beiden Gruppen ähnlich ($24,8^\circ \pm 7,5^\circ$ vs. $23,8^\circ \pm 6,1^\circ$, $p=0,313$). Der mittlere postoperative femorale Antetorsionswinkel betrug $23,0^\circ \pm 5,5^\circ$ bei den Kurzschafth- und $13,5^\circ \pm 7,1^\circ$ bei den Geradschafthprothesen. Die mit Kurzschafth versorgten Hüften wiesen einen kleinen, aber nicht signifikanten Unterschied in den femoralen Antetorsions-

winkeln prä- und postoperativ ($1,8^\circ \pm 3,2^\circ$, $p=0,109$) auf, während der Unterschied bei Hüften mit konventionellem Schafth viel größer und hochsignifikant war ($10,3^\circ \pm 5,8^\circ$, $p<0,001$).

Unsere Studie zeigt, dass calcargeführte Kurzschäfte die femorale Antetorsion effizient wiederherstellen können. Es ist zwar naheliegend, die geringere Luxationsrate von Kurzschafthimplantaten auf diese verbesserte Rekonstruktion zurückzuführen, dies muss aber noch durch weitere Untersuchungen untermauert werden. (#116) ■

Infekt

Der Einfluss einer vom Patienten angegebenen Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie auf das Auftreten der periprothetischen Infektion bei der primären Knie- und Hüftendoprothetik

S. Stevoska, V. Behm-Ferstl, S. Zott, S. Schieder, T. Gotterbarm, A. Klasan

Hintergrund: Die Verringerung des Risikos periprothetischer Infektionen (PPI) erfordert eine multimodale Strategie, einschließlich der Verwendung eines prophylaktischen Antibiotikums. Eine Penicillin- oder Cephalosporin-Allergie in der Vorgesichte führt häufig zu einer Änderung des prophylaktischen Antibiotikaregimes, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden. Der Zweck der vorliegenden retrospektiven Studie bestand darin, die Inzidenz von PPI basierend auf einer perioperativen Antibiotikabehandlung bei totaler Hüftendoprothetik (HTEP), totaler Knieendoprothetik (KTEP) oder unikompartimenteller Knieendoprothetik (UKA) zu ermitteln.

Methoden: Wir führten eine retrospektive Analyse aller primär implantierten

HTEPs, KTEPs und UKAs, die zwischen 2011 und 2020 an einem Universitätsklinikum durchgeführt wurden, durch. Die standardmäßige perioperative Antibiotikagabe bei endoprothetischen Eingriffen an der ausgewählten Institution ist Cefuroxim 1500 mg. Im Falle einer angegebenen Penicillin-Allergie erfolgte in der Regel eine Einmalgabe von Clindamycin 600 mg. Im beobachteten Zeitraum gab es keine Änderung des Therapieschemas der verabreichten Antibiotika.

Ergebnisse: Bei 7,9% (211 von 2666) der Knieendoprothesen und bei 6,0% (206 von 3419) der totalen Hüftendoprothesen wurde ein prophylaktisches Antibiotikum der zweiten Wahl verwendet. Es gab kein statistisch signifikant höheres Auftreten von

PPI zwischen dem prophylaktischen Antibiotikum der ersten und zweiten Wahl bei Knieendoprothesen ($p=0,403$) oder bei totalen Hüftendoprothesen ($p=0,309$). Zwischen den Gruppen wurden keine relevanten Unterschiede in Bezug auf Alter, ASA-Klassifikation (American Society of Anaesthesiologists classification of physical status) und Body-Mass-Index (BMI) beobachtet.

Schlussfolgerungen: Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Verwendung von Clindamycin als Antibiotikum der zweiten Wahl das Risiko für PPI erhöht. (#69) ■

Infekt

Zweizeitiger Wechsel bei periprothetischer Infektion: die Rolle der Histologie bei Replantation in Bezug auf Reinfektion

J. Straub, K. Staats, R. Windhager, C. Böhler

Hintergrund: Die Histologie wird in der Diagnostik persistierender Infektionen bei Reimplantation in der zweizeitigen Revisionsendoprothetik trotz spärlicher Datenlage weitläufig eingesetzt. Ziel dieser Studie ist es, den prädiktiven Wert histologischer Proben bei Reimplantation für das Reinfektionsrisiko zu bewerten.

Methoden: Es wurden retrospektiv Daten von 226 Patient*innen (90 Hüften, 136 Knie) mit periprothetischer Infektion gesammelt, die zwischen Januar 2011 und Dezember 2022 einen zweizeitigen Wechsel erhielten. Die Follow-up-Dauer betrug mindestens ein Jahr und die Histologie wurde anhand der SLIM-Konsensusklassifikation beurteilt. Zunächst wurde analy-

siert, ob Patient*innen mit positiver Histologie (SLIM II und III) bei Replantation eine höhere Reinfektionsrate aufwiesen als Patient*innen mit negativer Histologie. Ferner verglichen wir den Einfluss der Lage (Knie vs. Hüfte), geringgradiger und hochgradiger Infektionen sowie erster und mehrfacher Revisionen auf das histologische Ergebnis bei Reimplantation. Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte, Chi-Quadrat-Tests und Kaplan-Meier-Schätzungen wurden auf einem Signifikanzniveau von 0,05 berechnet (SPSS Version 29).

Ergebnisse: Insgesamt lag die Reinfektionsrate bei 17,7%. 14 von 82 (17,1%) Patient*innen mit positiver Histologie bei

Reimplantation erlitten eine Reinfektion, verglichen mit 26 von 144 (18,1%) Patient*innen mit negativer Histologie ($p=0,85$). Das histologische Ergebnis war folglich nicht signifikant mit einer Reinfektion assoziiert, bei einer Sensitivität von 0,35, Spezifität von 0,63, einem PPV von 17,1% und NPV von 81,9%. Für keine der untersuchten Untergruppen stand die Histologie signifikant mit der Reinfektion oder der Überlebenszeit in Zusammenhang.

Schlussfolgerung: Ein für eine anhaltende Infektion sprechender histologischer Befund (SLIM II und III) bei Reimplantation im Rahmen einer zweizeitigen Wechselloperation geht nicht mit einem erhöhten Reinfektionsrisiko einher. (#115) ■

Fachkurzinformation zur Coverflappe und zum Insetat auf Seite 88

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Taltz® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (in einem Fertigpen). 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Fertigspritze (jeder Fertigpen) enthält 80 mg Ixekizumab in 1 ml Lösung. Ixekizumab wird in CHO-Zellen (chinese hamster ovary) mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. 4.1 Anwendungsgebiete: Plaque-Psoriasis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen: Taltz ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Psoriasis-Arthritis: Taltz, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). Axiale Spondyloarthritis: Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis): Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axiale Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axiale Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. 4.3 Gegenanzeigen: Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC13. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: Saccharose, Polysorbitat 80, Wasser für Injektionszwecke, Natriumhydroxid kann zur pH-Wert-Einstellung verwendet werden. 7. INHABER DER ZULASSUNG: Eli Lilly and Company (Ireland) Limited, Dunderrow, Kinsale, Co. Cork, Irland. Abgabe: Rezept- und Apothekenpflichtig, NR. Stand der Information: Dezember 2021. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Insetat auf Seite 19

Teriparatid ratiopharm 20 Mikrogramm/80 Mikroliter Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Teriparatid*. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). *Teriparatid (1-34) ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Anwendungsgebiete: Teriparatid ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit- Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6 der Fachinformation). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit der Knochen) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Parathormon und - Analoga; ATC-Code: H05 AA02. Liste der sonstigen Bestandteile: Eisessig, Natriumacetat Trihydrat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: 2,4 ml Lösung in Patrone (silikonisiertes Typ I Glas) mit einem Stopfen (Halobutyl-Gummi), Verschlusscheibe (Polysiporen/Bromobutyl-Gummi Laminat)/Aluminium in einem Injektor. Teriparatid ratiopharm ist erhältlich in Packungsgrößen mit 1 oder 3 Injektoren oder in einer Bündelpackung mit 3 Injektoren (3 Packungen mit 1 Injektor). Jeder Injektor enthält 28 Dosisseinheiten mit jeweils 20 Mikrogramm (pro 80 Mikroliter). Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Inhaber der Zulassung: TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 08/2022. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zur Pharma-News auf Seite 73

MTX-ratiopharm 7,5 mg, 10 mg 15 mg, 20 mg und 25 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: MTX-ratiopharm 7,5 mg: Jede Fertigspritze mit 0,30 ml enthält 7,5 mg Methotrexat. MTX-ratiopharm 10 mg: Jede Fertigspritze mit 0,40 ml enthält 10 mg Methotrexat. MTX-ratiopharm 15 mg: Jede Fertigspritze mit 0,38 ml enthält 15 mg Methotrexat. MTX-ratiopharm 20 mg: Jede Fertigspritze mit 0,50 ml enthält 20 mg Methotrexat. MTX-ratiopharm 25 mg: Jede Fertigspritze mit 0,63 ml enthält 25 mg Methotrexat. Anwendungsgebiete: MTX-ratiopharm ist angezeigt zur Behandlung von: aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten; polyarthritischen Formen schwerer, aktiver juveniler idiopathischer Arthritis (JIA), wenn das Ansprechen auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) nicht ausreichend war; schwerer, therapieresistenter beeinträchtigender Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA oder Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis arthropathica bei erwachsenen Patienten; leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Gegenanzeigen: MTX-ratiopharm darf in folgenden Fällen nicht angewendet werden: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; schwere Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.2); Alkoholabusus; schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min, siehe Abschnitte 4.2 und 4.4); vorbestehende Blutbildveränderungen wie Knochenmarkhypoplasie, Leukopenie, Thrombozytopenie oder signifikante Anämie; schwere, akute oder chronische Infektionen wie Tuberkulose, HIV oder andere Immundefizienz-Syndrome; Ulzera der Mundhöhle und bekannte aktive gastrointestinale Ulzera; Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6); gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel; Immunsuppressiva; Andere Immunsuppressiva; ATC-Code: L04AX03. Antirheumatisches Arzneimittel zur Behandlung von chronischen, entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und polyarthritischen Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis. Immunmodulierende und entzündungshemmende Substanz zur Behandlung von Morbus Crohn. Liste der sonstigen Bestandteile: Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. Art und Inhalt des Behältnisses: Art des Behältnisses: Fertigspritzen aus farblosem Glas (Typ I) mit 1 ml Fassungsvermögen mit fest eingesetzter subkutaner Injektionsnadel und starrem Nadelstutzen. Kolbenstopfen aus Chlorobutyl-Kautschuk (Typ I) und auf den Stopfen aufgesetzter Kunststoff-Stab, der den Spritzenkolben bildet. Die Fertigspritzen sind mit einem Sicherungssystem ausgestattet, um Nadelstichverletzungen nach der Anwendung zu vermeiden. Packungsgrößen: Fertigspritzen mit 0,30 ml (7,5 mg), 0,40 ml (10 mg), 0,38 ml (15 mg), 0,50 ml (20 mg), 0,63 ml (25 mg) Lösung. MTX-ratiopharm 7,5 mg, 10 mg, 20 mg, 25 mg: Packungen zu 1 und 4 Spritzen und Bündelpackungen mit 12 (3 Packungen mit 4) Fertigspritzen mit Alkoholtupfern. MTX-ratiopharm 15 mg: Packungen zu 1 und 4 Fertigspritzen und Mehrfachpackungen mit 12 (3 Packungen mit 4) und 6 (6 Packungen zu 1) Fertigspritzen mit Alkoholtupfern. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. Inhaber der Zulassung: TEVA B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Niederlande, Tel.Nr.: +43/1/97007-0, Fax-Nr.: +43/1/97007-66, e-mail: info@ratiopharm.at. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, Stand der Information: 01/2022. Weitere Hinweise zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und zutreffendenfalls Angaben über die Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Insetat auf Seite 75

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Olumiant® 4 (2) mg Filmtabletten. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Jede Filmtablette enthält 4 (2) mg Baricitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1 der Fachinformation. 4.1 Anwendungsgebiete: Rheumatoide Arthritis: Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). Atopische Dermatitis: Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Alopecia areata: Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). 4.3 Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA37. 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Mannitol (Ph.Eur.), Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E172), Phospholipide aus Sojabohnen (E322), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171). 7. INHABER DER ZULASSUNG: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Abgabe: Rezept- und Apothekenpflichtig, NR. Stand der Information: Juni 2022. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie ggf. Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Insetat auf Seite 81

XELJANZ® 5 mg Filmtabletten. XELJANZ® 10 mg Filmtabletten XELJANZ® 11 mg Retardtabletten XELJANZ® 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 59,44 mg bzw. 118,88 mg Lactose. XELJANZ 11 mg Retardtabletten: Jede Retardtablette enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 11 mg Tofacitinib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 152,23 mg Sorbitol. XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält Tofacitinibcitrat, entsprechend 1 mg Tofacitinib. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 2,39 mg Propylyenglycol und 0,9 mg Natriumbenzoat. Liste der sonstigen Bestandteile: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose 6cP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin, Indigocarmin-Aluminiumsulfid (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsulfid (E 133) (nur 10-mg-Stärke). XELJANZ 11 mg Retardtabletten: Tablettenkern: Sorbitol (E 420), Hytellose, Copovidon, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Celluloseacetat, Hypromellose (E 463), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Triacetin, Eisen(III)-oxid (E 172). Drucktinte: Schellack (E 904), Ammoniumhydroxid (E 527), Propylyenglycol(E1520), Eisen(II,III)-oxid(E172). XELJANZ 1mg/ml Lösung zum Einnehmen: Traubenaroma (enthält Propylyenglycol [E 1520], Glycerin [E 422] und natürliche Aromen), Salzsäure, Milchsäure (E 270), Gereinigtes Wasser, Natriumbenzoat (E 211), Sucralose (E 955), Xylitol (E 967). Anwendungsgebiete: XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten: Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 in der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ankylosierende Spondylitis: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Colitis ulcerosa: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopa-

thischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist. XELJANZ 11 mg Retardtabletten: Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Ankylosierende Spondylitis: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. XELJANZ 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen: Juvenile idiopathische Arthritis (JIA): Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positiv [RF+] oder -negativ [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen haben. Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwerwiegende Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, selektiv immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA29. Inhaber der Zulassung: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. Stand der Information: 03/2023. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 83

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: RINVOQ 15 mg Retardtabletten; RINVOQ 30 mg Retardtabletten, RINVOQ 45 mg Retardtabletten. ZUSAMMENSETZUNG: Eine Retardtablette enthält Upadacitinib 0,5 H₂O, entsprechend 15 mg Upadacitinib. Eine Retardtablette enthält Upadacitinib 0,5 H₂O, entsprechend 30 mg Upadacitinib. Eine Retardtablette enthält Upadacitinib 0,5 H₂O, entsprechend 45 mg Upadacitinib. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. ANWENDUNGSGEBIETE: Rheumatoide Arthritis: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Psoriasis-Arthritis: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. Axiale Spondyloarthritis: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA): RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. Ankylosierende Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis): RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Atopische Dermatitis: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Colitis ulcerosa: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Aktive Tuberkulose (TB) oder aktive schwerwiegende Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Schwere Leberinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.2). Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6). SONSTIGE BESTANDTEILE: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Mannitol (Ph. Eur.), Weinsäure (Ph. Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.); Filmüberzug: Poly(vinylalkohol), Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur RINVOQ 15 mg Retardtabletten), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (nur RINVOQ 45 mg Retardtabletten). NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland. VERTRETUNG DES ZULASSUNGSINHABERS IN ÖSTERREICH: AbbVie GmbH, Wien. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA44. Informationen zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. STAND DER INFORMATION: 07/2022



**DEINE HILFE SPENDET
HUMOR & HOFFNUNG**

in jeder Not- & Krisensituation

spenden & helfen
www.rotenasen.at

Systemische Sklerose (SSc)

Neuer Risikoscore unterstützt die Diagnose einer Lungenbeteiligung

Eine Lungenbeteiligung bei Patienten mit systemischer Sklerose wird meist zu spät diagnostiziert – oft weil keine hochauflösende Computertomografie durchgeführt wird.

Ein neuer Risikoscore könnte künftig die Diagnose erleichtern.

Eine interstitielle Lungenerkrankung (ILD) entwickelt sich bei den meisten Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) und ist in bis zu 60% der Fälle für die Mortalität von SSc-Patienten verantwortlich. Als diagnostischer Goldstandard gilt die hochauflösende Computertomografie (HRCT), dennoch wird sie nicht immer standardmäßig beim Erstkontakt mit SSc-Patienten durchgeführt. „Unsere frühere Umfrage ergab, dass nur etwa 66% der Ärzte zum Zeitpunkt der Diagnose der systemischen Sklerose regelmäßig ein HRCT-Screening auf ILD durchführen, und dieser Prozentsatz sinkt bei Nachuntersuchungen drastisch auf weniger als 15%“, berichtete Dr. Cosimo Bruni, Universität Zürich, beim Kongress des ACR.¹ Dies gab den Ausschlag für die Entwicklung eines Risikoscores für das Vorhandensein von ILD bei Patienten mit SSc, den ILD-RISC-Score.

13 Variablen wurden von den Forschern für die Identifizierung von SSc-ILD untersucht: Geschlecht, Alter, Krankheitsdauer ab dem ersten Nicht-Raynaud-Phänomen, Hautsubtyp, Vorhandensein von Ösophagussymptomen, aktuelle oder frühere digitale Ulzerationen, Arthritis, Rauchen, erhöhte Entzündungsmarker, NYHA-Klasse, positive SSc-Autoantikörper, forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Messung des pulmonalen Transferfaktors für Kohlenmonoxid (DLCO) als Maß zur Abschätzung der Diffusionskapazität der Lunge.

Der Risikoscore für ILD wurde anhand der Ausgangsuntersuchungen von SSc-Patienten in 6 europäischen Referenzzentren mithilfe einer multivariablen logistischen Regression mit Backward Elimination entwickelt. Von den 780 eingeschlossenen Patienten wurden 533 (43% ILD) und 247 (48% ILD) nach dem Zufallsprinzip einer Ableitungs- und einer Validierungskohorte

zugewiesen. In der Ableitungskohorte erreichte ein Risikoscore, der die Variablen FVC (%), DLCO (%), jemals aufgetretene digitale Ulzerationen, Alter und SSc-Autoantikörper einschloss, eine Odds-Ratio von 133,9 (95% CI: 53,4–335,9) für das Vorhandensein von ILD auf dem HRCT. Dieser Score wurde dann in der Validierungs- und weiteren Längsschnittkohorten überprüft. Ein ILD-RISC-Score von $\geq 0,3$ erreichte eine vergleichbare Präzision und Genauigkeit in den Ableitungs-, Validierungs- und Längsschnittkohorten mit einer Sensitivität von 85,6% und einer Spezifität von 53,6%.

Von den 819 Patienten mit negativem HRCT-Basisbefund entwickelten 170 (20,8%) während einer Nachbeobachtungszeit von $3,8 \pm 3$ Jahren eine ILD. Bei fast 50% der Besuche ($n=914/1809$) konnte auf eine HRCT korrekterweise verzichtet werden, wenn Patienten lediglich einen ILD-RISC-Score $< 0,3$ aufwiesen.

„Wir empfehlen zwar nach wie vor, bei allen Patienten ein HRCT-Screening durch-

zuführen, wenn es verfügbar ist und die Patienten bereit sind, sich ihm zu unterziehen, um keinen Patienten mit ILD zu übersehen. In Situationen, in denen die Untersuchung jedoch nicht zur Verfügung steht, unterstützt unser ILD-RISC-Score Ärzte, diese Komplikation zu erkennen. Vor allem aber kann er helfen zu entscheiden, wann HRCTs bei der Nachsorge angeordnet werden sollten“, erklärte Dr. Bruni. ■

Bericht:

Dr. **Susanne Kammerer**

■2107

Literatur:

1 Bruni M et al.: Developing a screening tool for the detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis: the ILD-RISC risk score. Poster 0546, ACR Convergence 2022, 10.–14. November 2022, Philadelphia **2** Maher T et al.: Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease (RECITAL): a sub-group analysis of a multi-centre randomised controlled trial. Abstract 0003, ACR Convergence 2022, 10.–14. November 2022, Philadelphia

Rituximab: eine therapeutische Alternative zu Cyclophosphamid bei ILD

Die beim ACR-Kongress in einer Plenarsitzung vorgestellten Ergebnisse der RECITAL-Studie zeigen, dass Rituximab ähnlich effektiv bei der Behandlung einer ILD im Rahmen einer Bindegewebserkrankung ist wie Cyclophosphamid, doch bei SSc auch den Hautbefund verbessert.² In RECITAL wurden Patienten mit diversen Bindegewebserkrankungen und ILD eingeschlossen und 48 Wochen lang mit Rituximab oder Cyclophosphamid behandelt. Beide Arzneimittel konnten die FVC in der Gesamtpopulation vergleichbar stabilisieren. Dasselbe galt für die Untergruppe der Patienten mit SSc, doch im Gegensatz zu Cyclophosphamid besserte sich durch Rituximab auch die dermale Sklerose (erhoben im Rodnan-Skin-Score). „Bei Patienten mit SSc sahen wir kaum einen Behandlungseffekt mit Cyclophosphamid. Dagegen besserte sich bei Rituximab der Hautbefund nach 12, 24 und 38 Wochen signifikant. Daher sollte Rituximab als Alternative zu Cyclophosphamid bei der Behandlung von Patienten mit ILD betrachtet werden“, erklärte Dr. Toby Maher, University of Southern California, Los Angeles, bei der Studienvorstellung.

PsA: gute Langzeitdaten für Bimekizumab

Auch langfristig überzeugt der duale IL-17-Blocker Bimekizumab bei Psoriasisarthritis. Allerdings traten orale Candidosen häufiger auf als unter der aktiven Vergleichssubstanz Adalimumab.

Innerhalb des Phase-III-BE-OPTIMAL-Studienprogramms wurde Bimekizumab hinsichtlich der Langzeitwirksamkeit bei 852 eingeschlossenen Patienten mit aktiver Psoriasisarthritis (PsA) untersucht.¹

Kein Teilnehmer hatte zuvor Biologika erhalten. Randomisiert wurde im Verhältnis 2:3:1 auf Placebo, 160 mg Bimekizumab alle 4 Wochen oder Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen als aktiver Komparator. Ab Woche 16 begann die offene Verlängerungsphase, in der die Teilnehmer der Placebo- und der Bimekizumab-Gruppe mit dem Studienmedikament behandelt wurden, während die Referenzgruppe weiterhin Adalimumab erhielt.

„Über 89% der Patienten schlossen die 52. Woche ab, mit einer geringen Anzahl von Studienabbrüchen aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit“, so Prof. Dr. Christopher Ritchlin, University of Rochester Medical Center, USA. Nach einem Jahr

erlangten 54,5% der Patienten, die kontinuierlich Bimekizumab erhielten (BKZ-Arm), ein ACR50-Ansprechen; dies gelang auch 53% derer, die zunächst das Placebo bekamen und dann auf Bimekizumab umgestellt wurden (PCO/BKZ-Arm), und 50% im Referenzarm. Die entsprechenden Ergebnisse für den Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 100 lagen bei 60,8% (BKZ-Arm), 65% (PCO/BKZ-Arm) und 48,5% bei Adalimumab.

„Wir waren etwas überrascht von den hohen PASI100-Raten für Adalimumab, aber es ist wichtig zu wissen, dass nur 68 Patienten in diesem Arm waren, sodass dies das ungewöhnliche Ergebnis beeinflusst haben könnte“, kommentierte Ritchlin. Minimale Krankheitsaktivität bestand nach einem Jahr bei 55% (BKZ-Arm), 53,7% (PCO/BKZ-Arm) und 52,9% (Referenzarm). In allen Gruppen gelang es bei rund 90% der Fälle, die radiologische Progression aufzuhalten.

Das Auftreten von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAE) und schwerwiegenden TEAE im Vergleich Bimekizumab vs. Referenzarm lag in den Wochen 0–52 bei 79,1% vs. 80,7% bzw. bei 6,6% vs. 7,1%. Nasopharyngitis, Atemwegs- und Harnwegsinfektionen waren die häufigsten TEAE unter Bimekizumab (12%, 7,1% und 6,1%). „Bei etwa 5% der Patienten, die Bimekizumab erhielten, trat eine orale Candidiasis auf, was nicht unerwartet deutlich über dem liegt, was wir bei Adalimumab gesehen haben“, so Ritchlin. ■

Bericht:

Dr. Susanne Kammerer

Literatur:

1 Ritchlin CT et al.: Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from a phase 3, randomised, placebo-controlled, active reference study. Abstract L02, ACR Convergence 2022, 10.–14. November 2022, Philadelphia (USA)

BUCHTIPP

Pädiatrische Rheumatologie

Dieses Referenzwerk bietet umfassende Antworten auf alle Fragen zur Entstehung, Diagnostik und Therapie von rheumatologischen Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen. Die genauen Angaben zu Therapieempfehlungen und Hinweise zur Evidenz der Therapieverfahren bürgen für einen zuverlässigen und schnellen Behandlungserfolg.

- Fundierte „State of the art“-Kinderrheumatologie, praxisbezogen aufbereitet
- Umfassende Darstellung aller relevanten Krankheitsbilder
- Ideal zum Nachschlagen – für fundiertes Wissen über die Krankheiten, die verwendeten Medikamente und ihre Wirkung im kindlichen Organismus
- Detaillierte Therapieanweisungen mit Dosierung

N. Wagner, G. Dannecker, T. Kallinich (Hrsg.): Pädiatrische Rheumatologie

Berlin/Heidelberg: Springer Verlag, 2022

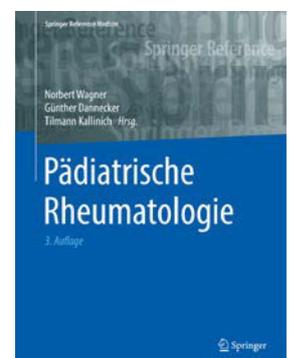
3. Aufl., 1010 Seiten, 93 Abbildungen in Schwarz-Weiß, 285 Abbildungen in Farbe, gebunden

Hardcover: 195,32 Euro

ISBN Buch: 978-3-662-60409-0

E-Book: 179,99 Euro

ISBN E-Book: 978-3-662-60410-6



CAR-T-Zellen gegen Myositis erfolgreich eingesetzt

Am Uniklinikum Erlangen wurde erstmals ein Fall von Antisynthetase-Syndrom mit CAR-T-Zellen behandelt. 6 Monate nach der Behandlung war der Patient vollkommen genesen.

Als der 41-jährige Herr S. eine plötzliche Verschlechterung seines Gesundheitszustandes bemerkte, dachte er zuerst an eine Virusinfektion. Als er sich dann aber nicht mehr als 10 Meter fortbewegen und kaum mehr aufstehen konnte, wurde seine gesundheitliche Situation dramatisch. Ursache für seine Beschwerden war eine schwere Autoimmunerkrankung: Das Antisynthetase-Syndrom gehört zur Gruppe der autoimmunen Myositiden. Nachdem alle etablierten immunsuppressiven Therapien versagt hatten, wurde der Patient mit körpereigenen Immunzellen behandelt, die nach der Entnahme aus dem Blut mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) versehen worden waren. Der CAR ermöglicht es den veränderten Immunzellen, nach ihrer Rückführung in den Körper

gezielt die krankheitsauslösenden Zellen abzutöten.

Nach Infusion der CAR-T-Zellen besserte sich der Gesundheitszustand von Herrn S. deutlich: Die Entzündung in den Muskeln, Lungen und Gelenken bildete sich vollständig zurück. Kraft, Leistungsfähigkeit und Ausdauer kamen zurück. „Was besonders erstaunt: Herr S. konnte alle immunsuppressiven Medikamente und insbesondere auch Kortison komplett absetzen, ohne dass die Erkrankung wieder aufflammte“, so Dr. Fabian Müller, Erstauctor der publizierten Kasuistik.¹ Herr S. war 6 Monate nach der CAR-T-Zellverabreichung vollkommen von seiner Autoimmunerkrankung genesen.

Damit wurde am Uniklinikum Erlangen bereits die zweite Autoimmunerkrankung

erfolgreich mit CAR-T-Zellen therapiert. Bereits zuvor wurde die Wirksamkeit dieser Zellen beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) gezeigt. Weiteren Patient*innen mit Myositis oder SLE soll es noch in diesem Jahr möglich sein, eine CAR-T-Zelltherapie im Rahmen der anlaufenden klinischen CASTLE-Studie zu erhalten. (red) ■

Quelle:

www.fau.de

Originalpublikation:

1 Müller F et al.: CD19-targeted CAR T cells in refractory antisynthetase syndrome. Lancet 2023; 401(10379)

axSpA: kein Vorteil für zusätzliche NSAR-Gabe

CONSUL-Studie: Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die mit Golimumab behandelt wurden, wirkte sich die Kombination mit Celecoxib kaum auf die radiologische Progression aus.

Ziel der CONSUL-Studie war es, zu klären, ob die Progression der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA) durch eine Kombination von Golimumab mit dem NSAR Celecoxib verlangsamt werden kann.¹

Alle Studienteilnehmer wiesen einen BASDAI von mindestens 4 auf sowie bekannte Risikofaktoren für eine radiologische Krankheitsprogression (erhöhter CRP-Wert, bestehende Syndesmophyten). Während einer 12-wöchigen Run-in-Phase wurden 128 Patienten mit Golimumab 50 mg alle 4 Wochen behandelt. Diejenigen, deren BASDAI-Wert um mindestens 2 Punkte gesunken war (n=109), wurden randomisiert einer 96-wöchigen Monotherapie mit dem TNF-Hemmer oder einer

Kombination mit zusätzlich 400 mg Celecoxib pro Tag bis Woche 108 zugewiesen. Der primäre Endpunkt war definiert als Differenz der Veränderung des modifizierten Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS) zwischen den Gruppen.

Zum Studienende erreichte der Unterschied im mSASSS keine statistische Signifikanz (1,1 vs. 1,7; p=0,79). Auch im Hinblick auf die Bildung von Syndesmophyten kam es nur numerisch zu einem Vorteil für die Patienten mit der Kombinationstherapie (11,1% vs. 25%; p=0,12).

Insgesamt wurden 327 unerwünschte Ereignisse unter Golimumab-Monotherapie und 353 bei Kombination mit Celecoxib festgestellt, wobei es sich am häufigsten um Infektionen handelte.

„Die beobachtete numerische Verringerung der radiologischen Progression unter der kombinierten Behandlung mit Celecoxib plus Golimumab könnte bei Hochrisikopatienten von Bedeutung sein“, meinte Dr. Fabian Proft, Charité Berlin, im Rahmen seiner Schlussfolgerungen. ■

Literatur:

1 Proft F et al.: Comparison of the effect of treatment with NSAIDs added to anti-TNF therapy versus anti-TNF therapy alone on progression of structural damage in the spine over two years in patients with ankylosing spondylitis (CONSUL): an open-label, randomised controlled, multicentre trial. Abstract 0546, ACR Convergence 2022, 10.–14. November 2022, Philadelphia (USA)

MTX-ratiopharm® Fertigspritzen

Grüne Box: Methotrexat zur s.c. Applikation

Am 1. September 2022 wurde MTX-ratiopharm®, ein subkutan anwendbares Methotrexat-Präparat, in den EKO aufgenommen. Die genehmigten Anwendungsgebiete* umfassen aktive rheumatoide Arthritis bei erwachsenen Patienten, schwere aktive juvenile idiopathische Arthritis bei Nichtansprechen auf NSARs, schwere therapieresistente Psoriasis sowie leichten bis mittelschweren Morbus Crohn bei Erwachsenen mit gleichzeitigem Nichtansprechen auf Thiopurine.

MTX-ratiopharm® wird einmal pro Woche verabreicht. Insgesamt werden fünf Dosierstärken angeboten: 7,5 mg sowie 10, 15, 20 und 25 mg (jeweils 4 Stück). Bei dem Präparat handelt es sich um Fertigspritzen, die zur einmaligen Anwendung vorgesehen sind. Nach entsprechender ärztlicher Anweisung ist auch die Selbstapplikation möglich. Das Funktionsprinzip der Fertigspritzen ist einfach und leicht erlernbar.

Die empfohlenen Injektionsstellen sind der obere Oberschenkelbereich, der Bauch mit Ausnahme der Nabelgegend sowie die Rückseite des Oberarms gleich unterhalb der Schulter. Das Injektionsvolumen pro Fertigspritze variiert – je nach Dosierstärke – zwischen 0,30 ml und 0,63 ml.



Aufgrund der Aufnahme in die grüne Box entfällt die Bewilligung durch den chef- und kontrollärztlichen Dienst. Der formale Aufwand wird minimiert. Und noch ein Vorteil: Vonseiten des Dachverbandes gilt OP3 – pro Verordnung sind

somit 3 Packungen möglich, was für Ärzt*innen und Patient*innen eine Erleichterung mit sich bringt. ■

* Weiterführende Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation.

Kontakt: ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH, Donau-City-Straße 11, Ares Tower, Top 13, 1220 Wien

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 68 | MULTI-AT-00090

TERMIN

40. Rheumatologische Fortbildungstagung Saalfelden

Samstag, 17. Juni 2023, 8.20–13.30 Uhr

Themen:

Rheumatherapie in Zeiten der Biologika – Rehabilitation bei Rheuma – Juvenile Arthritis und Rehabilitation – Rheumatherapie im Alter – Kinderrehabilitation – Major-Amputation in der Rehabilitation – Rehabilitation Schweiz/Österreich – Update SummerSchool

Ort:

Rehabzentrum/Sonderkrankenanstalt der PVA
A-5760 Saalfelden, Thorerstraße 26

Veranstalter:

Ludwig Boltzmann Institut für Arthritis und Rehabilitation, Saalfelden
Sonderkrankenanstalt der Pensionsversicherungsanstalt, Saalfelden
Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation
Ärztchamber Salzburg

Tagungsorganisation:

Priv.-Doz.ⁱⁿ Mag.^a Dr. Bibiane Steinecker-Frohnwieser
Ludwig Boltzmann Institut für Arthritis und Rehabilitation
5760 Saalfelden, Thorerstraße 26
Tel.: 06582/749 36 oder 790-71187



© Christine Wurmig

EU-Projekt ENDOTARGET

Endotoxämie als Trigger von Entzündungen bei Arthritis

Ein neues EU-Projekt untersucht die Bedeutung der Darmmikrobiota als Auslöser für chronisch-systemische Entzündungen und ihre Rolle im Krankheitsverlauf rheumatischer Erkrankungen.

Bisher ist noch unklar, welche Auslöser und Mechanismen für den Ausbruch von rheumatischen Erkrankungen verantwortlich sind. Es wird vermutet, dass chronisch-systemische Entzündungen von den Mikroorganismen im Darm verursacht werden, genauer gesagt durch Moleküle, die das Immunsystem aktivieren. Durch eine erhöhte Durchlässigkeit des Darms können diese Komponenten aus dem Darm in das Blut übergehen, durch den Körper wandern und lokale Entzündungen hervorrufen (Endotoxämie).

Das EU-Projekt ENDOTARGET hat es sich deshalb zum Ziel gesetzt, die Beziehung zwischen Darmmikrobiota, Darmpermeabilität und Endotoxämie für die drei am häufigsten vorkommenden rheumatischen Erkrankungen (Osteoarthritis, rheumatoide Arthritis und Spondyloarthritis) genauer zu untersuchen.

Dieses Ziel soll erreicht werden mithilfe von geografisch diversen Kohorten (Blut- und Stuhlproben), OMICS-basierten Analysen, klinischen Studien, mechanistischen In-vitro-Studien (Gewebeulturen, Organ-on-Chip-Modellen) und Machbarkeitsstudien mit dem Fokus auf Ernährung, Stuhltransplantationen und Medikamenten, die die Darmdurchlässigkeit beeinflussen.

Ganzheitlich soll geklärt werden:

- welche Rollen die drei Faktoren Darmmikrobiota, Darmpermeabilität und Endotoxämie beim Ausbruch und Verlauf von REs spielen
- welche Ereignisse für die Entstehung der Krankheit verantwortlich sind
- wie sich das Darmmikrobiom auf die Gelenke auswirkt.

„In diesem Projekt wollen wir die Beziehung zwischen Darmmikrobiota, intestinaler Permeabilität und systemischer Endo-

toxämie untersuchen. Außerdem wollen wir ihre Rolle als Triebkräfte für den Krankheitsausbruch und die Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis, Osteoarthritis und Spondyloarthritis verstehen“, erklärt Projektleiter Prof. Dr. Kari Eklund, Helsinki University Hospital. „Die Ergebnisse des vierjährigen Forschungsprojekts können zur Identifizierung und Entwicklung neuer präventiver und therapeutischer Ansätze führen.“

Die Studien des Konsortiums umfassen Kohorten- und Registerstudien, zellmolekulare Funktionsstudien sowie klinische und diätetische Interventionsstudien zu rheumatischen Erkrankungen. Darüber hinaus wird durch die Kombination all dieser Daten ein auf maschinellem Lernen und künstlicher Intelligenz basierendes Tool zur Vorhersage rheumatischer Erkrankungen (RDPT) für Kliniker*innen entwickelt, das helfen soll, Patient*innen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung der Zielkrankheiten zu identifizieren.

Klinische Kulinarik für Arthritispatienten

Das ENDOTARGET-Konsortium will außerdem Patient*innen dazu befähigen, sich besser um ihre eigene körperliche Gesundheit und ihr Wohlbefinden zu kümmern, indem es ein neues evidenzbasiertes Modell erprobt, das Ernährungswissen („klinische Kulinarik“) und die Anwendung von Ernährungsstrategien zur Gesundheitsförderung und Verringerung der Krankheitsaktivität bei rheumatischen Erkrankungen verbindet.

TU Wien im Konsortium

Unter Leitung des Helsinki University Hospital arbeiten weitere führende euro-



© troyanphoto - stock.adobe.com

Welchen Einfluss hat der Darm auf die Gelenke? Ein EU-Projekt will Antworten finden

päische Forschungseinrichtungen im Konsortium. Aus Österreich ist die Technische Universität Wien an dem Projekt beteiligt. Dem Konsortium gehören auch Industriepartner an, die auf Bioinformatik, künstliche Intelligenz, maschinelles Lernen und Kommunikation spezialisiert sind. Das Steinbeis Europa Zentrum unterstützt die Kommunikations- und Verbreitungsaktivitäten des Projektes sowie die Verwertung der Forschungsergebnisse.

Das Projekt wird von der EU mit 7 Millionen Euro gefördert. Das Schweizer Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation (SBFI) hat zusätzliche 1,8 Millionen Euro bewilligt. (red) ■

Wissenschaftliche Ansprechpartner:

Prof. Dr. Kari Eklund, Dr. Gonçalo Barreto
HUS Helsinki University Hospital
kari.eklund@hus.fi; goncalo.barreto@helsinki.fi

Quelle:

www.steinbeis-europa.de

olumiant[®]

(Baricitinib) Tabletten

Für Ihre Patient:innen,
die ihr Leben wieder
leben wollen!

Ausgewogenes Sicherheitsprofil
bestätigt, über einen Zeitraum
von 9,3 Jahren^{1*}

Langanhaltende Wirksamkeit
und Remission bis zu 7 Jahre²



Werfen Sie gemeinsam
mit Prof. Witte einen Blick
auf kardiovaskuläre
Risikofaktoren in der RA



* Kontinuierliche Beobachtung und weitere Forschung, einschließlich bevölkerungsbasierter Langzeitstudien sind im Gange, um das Risiko von unerwünschten Ereignissen vollständig zu verstehen, einschließlich maligner Erkrankungen, MACE und VTE sowie das vergleichende Risiko im klinischen Alltag (RWE) von Olumiant und anderen RA-Therapien (einschließlich TNFi). Für die Klasse der JAK-Inhibitoren zur Behandlung von Entzündungserkrankungen wurde auf Antrag der Europäischen Kommission eine Überprüfung eingeleitet (gem. Art. 20).

¹ Taylor PC, et al. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):335-343. ² Caporali R, et al Ann Rheum Dis 2022;81:630-631.

Dopamin beeinflusst Knochenstoffwechsel bei Arthritis

Forschende des Leibniz-Instituts für Arbeitsforschung an der TU Dortmund haben die Rolle des Neurotransmitters Dopamin im Knochenstoffwechsel von RA-Patienten genauer untersucht. Sie kommen zu dem Schluss, dass Dopamin für neue therapeutische Ansätze zur Kontrolle des Knochenchwunds bei rheumatoider Arthritis verwendet werden kann.

Rheumatoide Arthritis (RA) ist nicht nur eine Erkrankung der Gelenke, sondern kann auch viele andere Organe betreffen und z.B. eine systemische Osteoporose verursachen. Die derzeitigen Therapien zielen auf Osteoklasten ab, um den Knochenabbau zu verringern. Es wären jedoch mehr Behandlungsmöglichkeiten erforderlich, um den Knochenschutz durch direkte Einwirkung auf Osteoblasten zu fördern.

In einem aktuellen Projekt hat die Gruppe von Prof. Dr. Silvia Capellino die Bedeutung von Dopamin für den Knochenbildungsprozess bei RA erforscht. Dabei wur-

den Dopaminrezeptoren im Knochengewebe gefunden.

Das Vorhandensein von Dopaminrezeptoren bei RA-Patienten deutet darauf hin, dass Dopamin auch in der Physiologie des menschlichen Knochenstoffwechsels eine Rolle spielt. Daher stellen die Forschenden die Hypothese auf, dass der durch Dopamin aktivierte Signalweg in den entzündeten Gelenken auch den Knochenstoffwechsel bei RA beeinflusst. Daraus leiten sie ab, dass die Entschlüsselung dieser durch Dopamin gesteuerten Signalwege im Knochenstoffwechsel den Weg für neue thera-

peutische Ansätze zur Kontrolle des Knochenabbaus ebnet. (red) ■

Quelle:

Leibniz-Institut für Arbeitsforschung, TU Dortmund

Originalpublikation:

1 Schwendich E et al.: Modulation of dopamine receptors on osteoblasts as a possible therapeutic strategy for inducing bone formation in arthritis. *Cells* 2022; 11(10): 1609

Kardiovaskuläres Risiko von JAK-Hemmern

Post-hoc-Analyse zeigt differenziertes Bild.

In der ORAL-Surveillance-Studie hatte sich ein erhöhtes Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und venöse Thromboembolien (VTE) unter Tofacitinib im Vergleich zu einem TNF-Inhibitor bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor gezeigt.¹ Diese Studie hatte Anlass zu verschiedenen Warnungen von Zulassungsbehörden gegeben.

Beim ACR-Kongress 2022 wurde nun eine Post-hoc-Analyse vorgestellt, in der erweiterte kardiologische Endpunkte untersucht wurden.² Traten bei MACE-3 (definiert als kardiovaskulärer Tod, nicht fataler Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall) signifikant mehr Ereignisse mit Tofacitinib versus TNF-Inhibitoren auf, so verringerte sich der Unterschied immer mehr, wenn zusätzliche kardiovas-

kuläre Endpunkte betrachtet wurden, bei MACE-4 z. B. instabile Angina zusätzlich zu MACE-3.

Der Endpunkt MACE-7 beinhaltete sämtliche ischämischen Ereignisse. „Bei diesem Endpunkt gab es keinen signifikanten Unterschied zu den TNF-Blockern mehr“, erklärte Prof. Dr. Maya Buch, Universität Manchester (GB), bei der Vorstellung der Analyse in einer Late-Breaker-Sitzung. Dies traf auch bei dem am weitesten gefassten Endpunkt MACE-8 (MACE-7 plus Herzinsuffizienz) plus venöse Thromboembolien zu, doch nur bei der geringeren Tofacitinib-Dosis. Bei der höheren Dosis war das Risiko des JAK-Hemmers aufgrund der häufigeren venösen Thromboembolien signifikant höher. „Unsere Analyse macht deutlich, dass wir das Risiko für individuelle kardiovaskulä-

re Ereignisse bei Patienten mit rheumatoider Arthritis differenziert betrachten müssen“, schloss Prof. Buch. ■

Bericht:

Dr. Susanne Kammerer

Literatur:

1 Ytterberg SR et al.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-26 2 Buch M et al.: Risk of extended major adverse cardiovascular event endpoints with tofacitinib vs TNF inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of a phase 3b/4 randomized safety study. *L06, ACR Convergence* 2022, 10.-14. November 2022, Philadelphia (USA)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Biomarker können Therapieerfolg von Biologikum vorhersagen

In einer Multi-Omics-Analyse wurden frühe Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie bei entzündlichen Darmerkrankungen identifiziert.

Eine etablierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa ist die Behandlung mit Antikörpern, die sich an entzündungsfördernde Botenstoffe des Immunsystems binden und so deren Funktion blockieren. Zu der Gruppe dieser Biologika zählen auch TNF-alpha-Antikörper. Doch rund 40% der Patient*innen sprechen nicht auf diese Biologikatherapien an. Forschende des Exzellenzclusters „Precision Medicine in Chronic Inflammation“ (PMI) in Kiel haben molekularbiologische Marker gefunden, mit deren Hilfe man zu Beginn der Behandlung erkennen kann, ob die Anti-TNF-alpha-Therapie anschlagen wird.

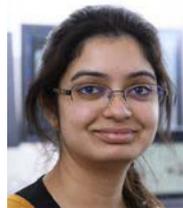
Veränderte Genaktivitäten als Marker für Therapieerfolg

Für ihre Studien haben die Teams um Prof. Dr. Philip Rosenstiel, Direktor des Instituts für klinische Molekularbiologie (IKMB) der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, und Prof. Dr. Stefan Schreiber, Direktor der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, das Blut von CED-Patient*innen, die mit einem Anti-TNF-alpha-Antikörper behandelt werden, analysiert – und zwar vor Beginn der Therapie und zu verschiedenen Zeitpunkten ab Therapiebeginn. Mit modernsten Sequenzier- und Analysemethoden haben sie zum einen die Genexpression untersucht, also welche Gene in den Zellen in welchem Umfang aktiv waren, und zum anderen die DNA-Methylierung, die ebenfalls Auswirkungen auf die Genaktivitäten hat und in der Regel länger bestehen bleibt.

„Zwei Wochen nach Therapiebeginn konnten wir eine deutliche Veränderung im Muster der Genexpression und Methylierung feststellen, die spezifisch nur bei

„Zwei Wochen nach Therapiebeginn konnten wir eine deutliche Veränderung im Muster der Genexpression und Methylierung feststellen, die spezifisch nur bei Respondern vorkam.“

N. Mishra,
Kiel



© S. Klähn, Exzellenzcluster PMI

Respondern vorkam, also den Patientinnen und Patienten, die später auf die Therapie ansprachen“, erklärt die Erstautorin Dr. Neha Mishra, Bioinformatikerin am IKMB und Mitglied des Exzellenzclusters PMI. Bei den Patient*innen, die dieses Muster zu diesem Zeitpunkt nicht aufwiesen, war auch später die Therapie nicht erfolgreich.

„Wir haben die Analysen anschließend mithilfe einer zweiten, unabhängigen Patientenkohorte bestätigt – dadurch sind die gewonnenen Daten besonders verlässlich“, betont Mishra. Das Team fand rund 4000 Gene, die bei den Respondern in ihrer Aktivität verändert waren. In der klinischen Anwendung wäre es zu zeitaufwendig und zu teuer, die Blutproben von Patient*innen nach all diesen Genen zu untersuchen. Daher haben die Forschenden daraus Gengruppen, insgesamt rund 50 Gene, identifiziert, die sich besonders gut als Biomarker in der klinischen Anwendung eignen könnten.

„Unsere Erkenntnisse sind ein erster Schritt für einen echten präzisionsmedizinischen Ansatz in der Behandlung von CED. Die Biomarker zielen darauf ab, dass Ärztinnen und Ärzte in der Zukunft eine individuelle, molekular begründete Entscheidung für eine gezielte Therapie treffen können“, meint Rosenstiel. „Damit könnten Patientinnen und Patienten, denen die Anti-TNF-alpha-Therapie nicht helfen wird, diese frühzeitig abbrechen, unnötige Nebenwirkungen vermeiden und schneller eine für sie geeignete Therapie finden.“

Am Kieler Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein ist dieser Ansatz bereits in klinischer Erprobung. „Patientinnen und Patienten, die bei uns mit TNF-alpha-Antikörpern behandelt werden, werden im Rahmen einer Studie zwei Wochen nach Therapiebeginn auf diese Muster in der Genaktivität untersucht. Die Ergebnisse besprechen wir fachübergreifend und entscheiden gemeinsam, ob angesichts der vorliegenden Daten die Behandlung weiterhin zielführend ist und fortgesetzt werden sollte“, erklärt Prof. Schreiber. „Unsere Patientinnen und Patienten profitieren also bereits jetzt direkt von den neuesten Erkenntnissen aus der Forschung des Exzellenzclusters PMI. Gleichzeitig können wir auf diese Weise die neuen Biomarker in der Praxis erforschen und die Analysemethoden so optimieren, dass sie hoffentlich zukünftig regulär klinisch eingesetzt werden kann.“ (red) ■

Quelle:

www.precisionmedicine.de

Originalpublikation:

• Mishra N et al.: Longitudinal multi-omics analysis identifies early blood-based predictors of anti-TNF therapy response in inflammatory bowel disease. *Genome Med* 2022; 14(1): 110

Immunsuppression und Impfen bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Gerade Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie – wie es bei vielen Betroffenen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen der Fall ist – sollten vor Infektionen geschützt sein. Das Impfen nimmt in diesem Patient*innenkollektiv daher eine wichtige Rolle ein. Doch welche Impfstoffe sind geeignet und was gilt es dabei zu beachten?

Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden im Laufe ihres Lebens meistens mit als immunsuppressiv geltenden Medikamenten behandelt und für die behandelnden Ärzte gilt es, folgende Fragen zu überdenken:

- Ist die Impfung für meinen Patienten/ meine Patientin sicher? (Hier gilt es, den Aspekt der Lebendvaccine zu beachten.)
- Welche Medikationen verursachen eine relevante Immunsuppression?
- Welche Impfstoffe darf, kann und soll ich bei Immunsuppression applizieren?
- Wie gut wird das Impfansprechen sein?

Bei CED-Patient*innen kommt es durch eine gestörte Barrierefunktion und die chronische intestinale Entzündung, die zu einer Upregulation von proinflammatorischen Zytokinen und reduzierten regulatorischen Mechanismen führt, zu immunologischen Veränderungen. Trotzdem sollten diese Patienten nicht *per se* als immunsupprimiert betrachtet werden.

Verschiedene inhärente Risikofaktoren, wie zum Beispiel das Patientenalter, ein aktueller Erkrankungsflair, Voroperationen, ein Kurzdarmsyndrom, Malnutrition und Komorbiditäten, tragen zu einem höheren Infektionsrisiko bei. Dieses kann zudem noch durch eine immunsuppressive Medikation steigen.

Bedauerlicherweise hat sich in den vergangenen Jahren eine gewisse Impfmüdigkeit und -skepsis eingeschlichen, sodass wir heute wiederum vermehrt mit quasi historischen Erkrankungen und deren Folgen konfrontiert sind. Zu fordern ist jedoch, dass eine entsprechende Impfversorgung sichergestellt wird. Demgegenüber

gilt es vor allem im immunsupprimierten Patientenkollektiv gewisse impfstoffspezifische Aspekte zu betrachten, denn hier ist hinsichtlich der Sicherheit zwischen der Verabreichung von Tot- und Lebendimpfstoffen zu unterscheiden.

Totimpfstoffe

Bei der Anwendung von Totimpfstoffen bei CED-Patient*innen mit immunsuppressiver Medikation besteht kein erhöhtes Risiko bezüglich einer Infektion, es kann allerdings zu einem ungenügenden Impfansprechen kommen, weshalb Einzelimpfstoffe aufgrund der besseren Immunogenität den Kombinationsimpfstoffen vorzuziehen sind (beispielsweise Hepatitis-B-Einzelimpfstoffe). Im Idealfall soll ein Zeitabstand von zwei Wochen zur immunsuppressiven Behandlungsperiode eingehalten werden.

Lebendimpfstoffe

Bei Lebendimpfstoffen (z. B. gegen *Varicella zoster*, Masern, Mumps, Röteln, Rotavirus, Dengue, Influenza nasal ab dem 24. Lebensmonat bis 18. Lj., Cholera, Typhus) besteht, abhängig von der immunologischen Restfunktion das Risiko für eine Erkrankung durch das attenuierte, vermehrungsfähige Impfantigen. Daher besteht unter immunsuppressiver Therapie eine Kontraindikation für diese Impfstoffe.

Die ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) gibt eine klare Stellungnahme ab, dass der Impfstatus vor Einleiten einer immunsuppressiven Therapie überprüft werden soll, da etwa 80% der Patient*innen im Laufe ihres Lebens mit Corti-

KEYPOINTS

- Bei CED-Patient*innen unter immunsuppressiver Therapie ist hinsichtlich der Sicherheit zwischen Tot- und Lebendimpfstoffen zu unterscheiden.
- Eine immunsuppressive Therapie stellt eine Kontraindikation für die Verabreichung von Lebendimpfstoffen dar. Ein gewisser zeitlicher Mindestabstand zur Lebendimpfung muss unter Immunsuppression gegeben sein.
- Eine Impfanamnese soll bei allen CED-Patient*innen zum Diagnosezeitpunkt der Erkrankung erfolgen und etwaige Impflücken sollen, wenn möglich, ehestmöglich geschlossen werden.

son, 40% mit Thiopurinen und 20% mit TNF-alpha-Inhibitoren behandelt werden. Besonders immunsuppressive Kombinationstherapien können zu einer Erhöhung des Infektionsrisikos – nicht nur für impfpräventable Erkrankungen – führen. Die ECCO empfiehlt eine Serologie gegen Hepatitis A, B und C, VZV, HIV, EBV und CMV vorzugsweise bereits bei Diagnosestellung der Erkrankung bzw. zumindest bevor eine immunsuppressive Behandlung begonnen wird. Weiters soll der komplette Impfstatus erhoben werden. Liegen hier Lücken vor (vgl. Österreichischer Impfplan 2023) sollen diese ehestmöglich geschlossen werden.

Abseits der Empfehlungen gemäß dem allgemeinen Österreichischen Impfplan 2023 gibt es Impfempfehlungen speziell die CED-Patient*innen betreffend (Tab. 1):

Hepatitis A

Eine Impfung gegen Hepatitis A soll zum Diagnosezeitpunkt erfolgen. Die

Erkrankung / Erreger	Impfschema	Anmerkung
Influenza (Totimpfstoff, Achtung: nasaler Impfstoff = Lebendimpfstoff)	Jährlich	Tetravalenten, adjuvantierten oder tetravalenten Hochdosisimpfstoff verwenden
Hepatitis A (Totimpfstoff)	Impfschema im Kombinationsimpfstoff mit Hepatitis B (Schema siehe unten) Hepatitis-A-Monoimpfstoff: 1. Impfung, nach 6 Monaten Booster	Monoimpfstoffe: Havrix 1440 EI.U [®] , Vaqta 50 E [®] Hepatitis-A- und -B-Impfstoffe: Ambirix [®] , Twinrix [®]
Hepatitis B (Totimpfstoff)	2. Impfung: 1–2 Monate nach der 1. Impfung 3. Impfung: 6–12 Monate nach der 2. Impfung	Anti-HBs-IgG-Wert von (> 10 IU/L) = 100 IE/l spricht für einen länger anhaltenden Impfschutz. Titer zw. 20–100 IE/l: rasche Auffrischung empfohlen. Low- und Non-Responder (Titer unter 20 IE/l): Auffrischung mit einem anderen Impfstoff bzw. Impfstoff eines anderen Herstellers empfohlen
Pneumokokken (Totimpfstoff)	Impfung mit dem 13-valenten Konjugatimpfstoff bzw. falls verfügbar mit dem 15- oder 20-valenten Impfstoff, dann nach mind. 8 Wochen (besser 6–12 Monate) mit dem 23-valenten Polysaccharidimpfstoff Booster alle 5 Jahre mit einem Polysaccharidimpfstoff	Bei Konjugatimpfstoffen ist das Antigen an ein Proteinträgermolekül gekoppelt. Durch diese Kopplung wird die Immunreaktion verstärkt und eine B- und T-Zell-abhängige Immunität wird ausgelöst, was dazu führt, dass die Pneumokokken-Konjugatimpfstoffe eine bessere Immunantwort hervorrufen.
SARS-CoV-2 (im engeren Sinne Totimpfstoff)	Regelmäßiger Booster	Aktuell mit einem auf die Omikron-Variante angepassten mRNA-Impfstoff
Varicella zoster (VZV) (Lebendimpfstoff)	Bei fehlendem Impfschutz oder Unklarheit bezüglich einer durchgemachten Infektion 2 Impfungen, je nach Hersteller im Abstand von 4–8 Wochen	CAVE: Lebendimpfung, zeitlich empfohlene Abstände zur Immunsuppression einhalten
Herpes zoster (Tot- und Lebendimpfstoff verfügbar)	Totimpfstoff Shingrix [®] : 2 Dosen im Abstand von 2 Monaten	Nur noch Impfung mit dem Totimpfstoff empfohlen
Humanes Papillomavirus (HPV)	9-fach-Impfstoff Gardasil9 [®]	<15 Jahre: 2 Dosen im Abstand von mindestens 6 Monaten >15 Jahre oder <15 Jahre und immunsupprimiert: 3 Dosen; 2. Dosis 2 Monate nach der 1. Dosis, 3. Dosis 6–8 Monate nach der 2. Impfung
Meningokokken (Totimpfstoff)	Die Impfung für Meningokokken Typ B findet ohnehin bereits in der regulären Impfempfehlung der gesunden Population Berücksichtigung als Nachholimpfung bis zum 25. Lebensjahr, falls davor noch keine Impfung erfolgt ist. Für CED-Patient*innen nach dem 25. Lj. gibt es keine explizite Impfempfehlung und somit unterliegt die Impfung einer individuellen Abschätzung.	Typen A, C, W, Y: Reiseimpfung (Afrika, Naher Osten)

Es gilt, die Angaben des Herstellers zu beachten.

Tab. 1: Impfempfehlungen bei Patient*innen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Medikation	Mindestzeitabstand vor der Lebendimpfung	Mindestzeitabstand nach der Lebendimpfung
5-Aminosalicylsäure	keiner	keiner
Cortison Prednisolon Kinder > 1 mg/kg, > 14 Tage Prednisolon Erwachsene > 20 mg/d, > 14 Tage	1 Monat	1 Monat
Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin)	3 Monate	1 Monat
TNF-alpha-Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab, Golimumab)	3 Monate	1 Monat
JAK-Inhibitoren (Tofacitinib, Upadacitinib, Filgotinib)	1 Monat	1 Monat
Ustekinumab	3 Monate	1 Monat
Vedolizumab	3 Monate	1 Monat

Tab. 2: Empfohlene Zeitabstände zu Lebendimpfstoffen

Wirksamkeit ist bei den monovalenten Impfstoffen bereits drei Wochen nach der Erstimpfung gegeben und erreicht 94–100%. Ein Booster nach frühestens sechs Monaten wird dennoch empfohlen. Bei Kombinationsimpfstoffen, die nur die halbe Menge Hepatitis-A-Antigen enthalten, ist erst nach der zweiten Impfung ein ausreichender Schutz zu erwarten.

Hepatitis B

Bekanntermaßen besteht bei Hepatitis B nicht nur das Infektionsrisiko, sondern auch das Risiko für eine Reaktivierung, weshalb unter dieser Medikation in regelmäßigen Abständen eine Serologie durchgeführt werden soll. Ab einem Antikörpertiter (Anti-HBs-Ak) von >100 IE/l besteht ein Schutz. Bei 20–100 IE/l wird eine sofortige Auffrischung empfohlen und bei seronegativen Patient*innen eine Grundimmunisierung mit drei Impfungen. Nach Auffrischung bzw. Grundimmunisierung soll im Abstand von sechs Monaten (frühestens nach vier Wochen) eine Titerkontrolle erfolgen, insbesondere nach der Grundimmunisierung erreichen nämlich 5–10% der Patient*innen keine ausreichende Immunität. Bei Non- oder Low-Respondern (Titer <20 IE/l) wird der Wechsel auf einen anderen Impfstoff (anderer Hersteller oder Impfstoff mit doppelter Antigendosis) oder einen stärker adjuvantierten Impfstoff (bspw. Heplisav B®, HBVax-Pro 40 µg®) empfohlen.

Herpes zoster

Die Reaktivierung einer latenten Varizellen-Infektion wird vor allem bei nachlassender T-Zell-spezifischer Immunität, also z. B. im höheren Alter oder eben unter immunsuppressiver Therapie, hervorgerufen. Das Risiko für das Auftreten eines Herpes zoster ist bei CED-Patient*innen etwa 2-fach erhöht und steigt noch weiter unter immunsuppressiver Medikation.

Seit 2018 ist ein adjuvantiertes Herpes-zoster-Totimpfstoff (Shingrix®) verfügbar. Die STIKO empfiehlt nur die Impfung mit dem Totimpfstoff, da dieser im Gegensatz zum Lebendimpfstoff eine hohe Schutzwirkung auch in höheren Altersgruppen hat und über eine längere Schutzdauer verfügt. Eine Erstattung ist je nach Krankenkasse bei entsprechender Indikation (CED-Patient*innen mit immunsuppressiver Medikation) gegebenenfalls möglich.

Varicella zoster

Bei Patient*innen mit zwei dokumentierten Dosen der Lebendimpfung sind keine weiteren Maßnahmen notwendig.

Bei allen anderen soll unabhängig von der Anamnese eine VZV-Serologie durchgeführt werden. Denn Studien haben gezeigt, dass 40% der CED-Patient*innen unsicher sind, ob eine Windpockeninfektion in der Vergangenheit vorlag.

Bei ungenügendem Schutz soll geimpft werden, in zwei Dosen mit einem Abstand von vier Wochen, ABER mit dem notwendigen Zeitabstand, der für Lebendimpfstoffe erforderlich ist, und dieser ist abhängig von der jeweiligen Immunsuppression.

Influenza

Abgesehen von einer jährlichen Influenza-Impfung wird im Impfplan 2023 zwei bis vier Wochen vor Beginn einer immunsuppressiven Therapie die Impfung empfohlen. Diese sollte, falls verfügbar, mit dem tetravalenten adjuvantierten (Fluad Tetra®) oder dem tetravalenten Hochdosisimpfstoff (Efluelda®) erfolgen. Bei schwerer Immunsuppression kann darüber hinaus eine zweite Impfung mit einem inaktivierten tetravalenten Impfstoff angeboten werden. Zu beachten gilt es, besonders bei jungen Patienten (< 18. Lj.), dass die nasale Impfung ein Lebendimpfstoff ist.

Pneumokokken

Patient*innen mit CED haben ein erhöhtes Risiko für eine Pneumokokkeninfektion und ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für eine invasive Pneumokokkenerkrankung, daher die Empfehlung zur Impfung. Unter TNF-alpha-Inhibitoren und unter Kombinationstherapien (z. B. TNF-alpha-Inhibitor + Azathioprin) kann es wie auch bei der

Influenzaimpfung zu einem verminderten Impfansprechen kommen.

Covid-19

Zum jetzigen Zeitpunkt sollten Patient*innen mit CED bereits eine Auffrischung mit einem mRNA-Impfstoff erhalten haben. Sollte dies noch nicht der Fall sein, so wird eine Impfung im Abstand von mindestens vier Monaten zur vorangegangenen Impfung empfohlen.

HPV

Die HPV-Impfung kann >90% der durch humane Papillomaviren verursachten Krebserkrankungen verhindern.

Die 9-valente Impfung ist mittlerweile im kostenfreien Impfprogramm für Kinder enthalten und schützt vor Erkrankungen, die durch HPV der Typen 6, 8, 11, 16, 18, 31, 33, 45 und 52 hervorgerufen werden. Diese Virusstämme sind ursächlich für das Zervix- und Vaginalkarzinom, für Oropharynx- und Analkarzinome sowie für Kondylome. Die Impfung wird für gesunde Männer und Frauen bis zum vollendeten 30. Lebensjahr unbedingt empfohlen, danach ist sie optional. Bei CED-Patient*innen, auch nach dem 30. Lebensjahr, gilt ebenfalls die Empfehlung zur Impfung.

Empfohlene Zeitabstände zur Lebendimpfung

Abhängig von der jeweiligen Immunsuppression muss ein Zeitabstand zur Lebendimpfung eingehalten werden (Tab.2). Besteht abhängig von der aktuellen Erkrankungssituation der Patientin/des Patienten ein akuter Therapiedruck, muss eine individuelle Abwägung erfolgen, im Zweifelsfall soll nicht mit der Therapie zugewartet werden.

Trotz des darmselektiven Ansatzpunktes von Vedolizumab (Integrin-Antagonist) besteht laut Fachinformation eine Kontraindikation für Lebendimpfstoffe.

Kinder von CED-Patientinnen, die *in utero* gegenüber TNF-alpha-Inhibitoren exponiert waren, sollen innerhalb der ersten 12 Monate nach der Geburt nicht mit Lebendimpfstoffen geimpft werden. Somit sollen die 1. Rotavirus-Impfung und die MMR-Impfung erst nach 12 Monaten erfolgen. Falls die Anwendung von TNF-alpha-Inhibitoren auf das erste Trimenon der schwangeren CED-Patientin beschränkt war, kann die Anwendung eines Lebendimpfstoffs beim Kind zu einem früheren Zeitpunkt in Betracht gezogen werden.

In diesem Kontext ist auch an die Wichtigkeit der Umgebungsprophylaxe zu den-

ken. Alle Personen, die in engem Kontakt zu einer/einem immunsupprimierten Patientin/Patienten stehen, sollten dazu aufgerufen werden, ihren Impfstatus überprüfen zu lassen und möglichst zu komplettieren. ■

Autorin:

Ass. Dr. **Vera Kitzberger**

Innere Medizin 2

Kepler Universitätsklinikum, Linz

E-Mail: vera.kitzberger@kepleruniklinikum.at

■021621◆

Weiterführende Literatur:

• Impfplan Österreich 2023: www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html; zuletzt aufgerufen am 19.1.2023 • Kucharzik T et al.: ECCO Guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021; 15(6): 879-913 • Wagner N et al.: Impfen bei Immundefizienz. *Bundesgesundheitsbl* 2019; 62: 494-515



Die in kontrollierten klinischen Studien während der ersten 3 Monate am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Diarrhö, Übelkeit und Hypertonie.

AS = ankylosierende Spondylitis, CU = Colitis ulcerosa, DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, JIA = juvenile idiopathische Arthritis, jPsA = juvenile Psoriasis-Arthritis, pJIA = polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, PsA = Psoriasis-Arthritis, RA = rheumatoide Arthritis. 1. Aktuelle Fachinformation XELJANZ®. 2. Fleischmann R et al. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507. 3. Wollenhaupt J et al. *Arthritis Res Ther*. 2019;21:89. 4. Mease P et al. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537-1550. 5. Ruperto N et al. *Lancet*. 2021 Nov 9;501(40-6736(21)):01255-1. 6. Deodhar A et al. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1004-1013. 7. IQVIA MIDAS Mai 2022. 8. Burmester GR et al. *RMD Open* 2021;7:e001595. doi:10.1136/rmdopen-2021-001595. © Pfizer Corporation Austria Gesellschaft m.b.H., Wien, www.pfizer.at www.pfizermed.at; PP-XEL-AUT-0840/01.2023

BEI UNZUREICHENDEM ANSPRECHEN AUF DMARDs ODER KONVENTIONELLE THERAPIEN¹

XELJANZ[®]

RASCHE UND ANHALTENDE WIRKSAMKEIT²⁻⁶

- ▶ FLEXIBLES THERAPIEMANAGEMENT MIT 3 ORALEN DARREICHUNGSFORMEN
5 mg, 11 mg, 1 mg/ml¹
- ▶ MEHR ALS 505.000 PATIENT*INNEN WELTWEIT (RA, PsA, AS, CU, JIA)⁷
- ▶ VERTRÄGLICHKEITSDATEN BIS ZU 10,5 JAHRE (RA)⁸

Pfizer XELJANZ[®]
[Tofacitinibcitrat]

Stark erhöhte Inzidenz von Vaskulitiden nach Covid

Nach einer überstandenen Covid-19-Infektion treten Autoimmunerkrankungen deutlich häufiger auf als bei Menschen ohne Covid-19-Diagnose. Das ergab eine große Kohortenstudie auf Basis von Krankenversicherungsdaten aus Deutschland.¹ Vaskulitiden wiesen in dieser Studie die größten Assoziationen mit Covid-19 auf.

Bei Menschen mit einer SARS-CoV-2-Infektion, nachgewiesen durch einen PCR-Test, kamen 15,05 diagnostizierte Autoimmunerkrankungen auf 1000 Versicherungsjahre. Dagegen waren es bei Menschen ohne SARS-CoV-2-Infektion nur 10,55 Diagnosen. Das entspricht einer um 42,63 % höheren Wahrscheinlichkeit. Diese Schätzung war für häufige Autoimmunerkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, rheumatoide Arthritis oder das Sjögren-Syndrom ähnlich. Die höchste Assoziation mit Covid-19 wurde für Vaskulitiden wie Morbus Wegener, Morbus Behçet oder Arteriitis temporalis beobachtet.

An der Studie sind mehrere gesetzliche Krankenkassen unter der Koordination des Zentrums für Evidenzbasierte Gesundheitsversorgung (ZEGV) der Dresdner Hochschulmedizin und des Robert-Koch-Instituts beteiligt.

„Dies ist eine der ersten großen kontrollierten Kohortenstudien zu Covid-19 und Autoimmunerkrankungen“, erklärt Prof. Dr. Jochen Schmitt vom Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden. „Die umfangreiche Datengrundlage unserer Partner erlaubt uns, Aussagen zu bleibenden Folgen der Covid-19-Pandemie zu treffen. In allen Alters- und Geschlechtsgruppen traten Autoimmunkrankheiten in der Zeit nach der Infektion signifikant häufiger auf.“ Um die Zusammenhänge zwischen Covid-19 und den Erkrankungen zu verstehen, sei weitere Forschung notwendig, so Schmitt: „Künftige Analysen sollten einen Fokus auf chronische Erkrankungen legen, die in der Pandemie entstanden sind. Zudem ist es wichtig, die Krankheitslast, die uns womöglich lange erhalten bleibt, zu quantifizieren.“

Unter dem Begriff Post-Covid werden längerfristige, mindestens drei Monate nach einer SARS-CoV-2-Infektion fortbe-

stehende oder neu hinzukommende Krankheitssymptome und gesundheitliche Einschränkungen zusammengefasst. Bislang ist es eine offene Forschungsfrage, welche Symptome Post-Covid umfassen kann und wie viele Menschen davon betroffen sind. Um Antworten zu finden, sind kontrollierte Studien notwendig. Darin müssen Personen nach gesicherter SARS-CoV-2-Infektion ausreichend lange und im Vergleich zu einer gut definierten Kontrollgruppe auf ihren Gesundheitszustand hin nachbeobachtet werden.

„In allen Alters- und Geschlechtsgruppen traten Autoimmunkrankheiten in der Zeit nach der Infektion signifikant häufiger auf.“

J. Schmitt, Dresden



© Marc Eisele / Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden

Die Datenbasis der vorliegenden Studie sind Abrechnungsdaten der Jahre 2019 bis Juni 2021 von 38,9 Millionen gesetzlich Versicherten. In die Analyse gingen Daten von 641 704 Personen mit labormedizinisch nachgewiesener Covid-19-Erkrankung im Jahr 2020 ein, darunter ca. 76 000 mit vorbestehender Autoimmunerkrankung. Für jede infizierte Person schlossen die Forschenden drei nicht infizierte Versicherte in die Studie ein, die hinsichtlich Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, der

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und Nachbeobachtungszeit vergleichbar waren. Infizierte und Nichtinfizierte wurden hinsichtlich 41 vorab festgelegter Erkrankungen verglichen, die 3–15 Monate nach Infektions- bzw. Einschlussdatum neu dokumentiert wurden. Davon wiesen 30 eine hinreichend große Inzidenz auf, um Schätzwerte auszuweisen.

Es wird bereits länger spekuliert, dass die durch Virusinfektionen wie SARS-CoV-2 verursachten Autoantikörper bei einem Teil der Infizierten eine Autoimmunerkrankung auslösen können. Diese Ergebnisse beziehen sich hier auf die Nachverfolgung jener Betroffenen mit einer Infektion mit dem Wildtyp des Virus. Erkenntnisse über andere Varianten des Virus bestehen aktuell nicht.

Die Studie ist Teil des vom Robert-Koch-Institut geleiteten und vom deutschen Bundesgesundheitsministerium geförderten Projektes „Postakute gesundheitliche Folgen von COVID-19“. Sie schließt an eine vor Kurzem bei PLOS Medicine veröffentlichte Studie an, welche sich mit einer Vielzahl von mit Covid-19 assoziierten Symptomen beschäftigte.² (red) ■

Quelle:

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden; www.uniklinikum-dresden.de

Literatur:

1 Tesch F et al.: Incident autoimmune diseases in association with a SARS-CoV-2 infection: a matched cohort study. Preprint: DOI 10.1101/2023.01.25.23285014v1 2 Rößler M et al.: Post-COVID-19-associated morbidity in children, adolescents, and adults: a matched cohort study including more than 157,000 individuals with COVID-19 in Germany. PLoS Med 2022; 19(11): e1004122

DIE EINZIGE JAKI-THERAPIE ZUGELASSEN BEI
RA, AS, NR-AXSPA, PSA, AD & UC¹



ERREICHEN MEHR

1X TÄGLICH¹
1 TABLETTE¹
1 DOSIERUNG^{1, #}
15 MG / TAG



SCHNELLE &
KRAFTVOLLE

**KRANKHEITS-
KONTROLLE^{1,3,4}**

16 % ASAS40-Ansprechen zu Woche 2;
66 % ASAS40-Ansprechen zu Woche 10^{3,4,*}



RASCHE &
KONSTANTE

**GELENKWIRK-
SAMKEIT^{1,5,7}**

28 % ACR20-Ansprechen zu Woche 2;
52 % ACR50-Ansprechen zu Woche 24;
54 % ACR50-Ansprechen zu Woche 10^{4,5,7}



STARKE &
ANHALTENDE

**ENTZÜNDUNGS-
REDUKTION⁶**

-6,6 mg/l mittlere Veränderung der
Konzentration des C-reaktiven Proteins
gegenüber Baseline zu Woche 2
und -6,5 mg/l zu Woche 14⁶

GUT UNTERSUCHTES & ÜBERZEUGENDES SICHERHEITSPROFIL²

1. Fachinformation RINVOQ®, Stand März 2023. 2. Burmester et al., RMD Open. 2023. 3. van der Heijde D et al., RMD Open. 2022. 4. Deodhar A et al., Arthritis Rheumatol. 2021. 5. McInnes IB et al., N Eng J Med. 2021. 6. Deodhar A et al., Lancet 2022. 7. McInnes IB et al., EULAR-Kongress 2022; Poster POS0081.

* Bezieht sich auf bio-naive Patient*innen

Bezieht sich auf die rheumatologischen Indikationen.

AD Atopische Dermatitis, **AS** Ankylosierende Spondylitis, **nr-axSpA** Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis, **PSA** Psoriasis-Arthritis, **RA** Rheumatoide Arthritis, **UC** Colitis ulcerosa

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Fachinformation.



Sicca-Symptomatik: praktisches Vorgehen

Eine 30-jährige Frau mit Sicca-Beschwerden stellt sich in Ihrer Sprechstunde vor, mit der Frage nach dem Vorliegen einer Sjögren-Erkrankung. Auswärtig ist bereits eine Biopsie der Lippenspeicheldrüsen durchgeführt worden und der Befund wäre vereinbar mit einer Sjögren-Erkrankung. Ist die Diagnose nun gesichert? Wie gehen Sie vor? Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über die Ursachen von Sicca-Symptomen und das diagnostische Vorgehen.

Sicca-Symptome finden sich bei 20–30% der Bevölkerung.^{1,2} Nicht nur aufgrund der Häufigkeit, sondern auch wegen der Auswirkungen auf die Lebensqualität ist es wichtig, die Ursachen und diagnostischen Bausteine zur Abklärung von Sicca-Symptomen zu kennen. Eine Umfrage ergab, dass Betroffene mit moderat trockenem Auge 1,6 Jahre ihres Lebens opfern würden (wenn sie voraussichtlich noch 10 Jahre leben würden), um die Erkrankung loszuwerden. Für eine invalidisierende Hüftfraktur lag der Wert bei 0,7 Jahren.³ Dies unterstreicht die Relevanz der Sicca-Symptomatik für Betroffene.

Eine subjektive Sicca-Symptomatik wird von einer objektiven (Nachweis einer reduzierten Tränen-/Speichelproduktion) abgegrenzt. Interessanterweise findet sich eine schlechte Korrelation der subjektiven und der objektiven Sicca-Symptomatik.⁴ Somit kann eine objektive Sicca-Symptomatik auch bei fehlender subjektiver Symptomatik vorliegen.

Es bietet sich an, standardisierte Fragen für die Anamneseerhebung anzuwenden.⁵ Diese sind in Tabelle 1 aufgeführt. Diese Fragen dienen dazu, eine gelegentliche auftretende Trockenheit von einer chronischen, die als Sicca-Syndrom bezeichnet

wird, zu unterscheiden. Nur Letzteres ist abklärungsbedürftig.

Häufige Ursachen einer Augentrockenheit sind Medikamente (wie Antidepressiva oder Diuretika), Umgebungsfaktoren (wie Klimaanlage oder Luftverschmutzung) oder altersassoziierte Veränderungen (wie hormonelle Veränderungen oder das Vorliegen eines Ektropiums). Systemerkrankungen, wie die Sjögren-Erkrankung oder andere Konnektivitäten, eine Sarkoidose oder Infektionen (wie Hepatitis C oder HIV) können ebenso mit einer Sicca-Symptomatik einhergehen.

Eine begleitende Schwellung der Speicheldrüsen kann weitere Hinweise auf die Ursache liefern. Bei der Sjögren-Erkrankung findet sich in 20–30% (Querschnittstudien) eine in der Regel schmerzlose ein- oder beidseitige Schwellung der Speicheldrüsen. Infektiöse Ursachen (wie Mumps, EBV, HCV) oder andere Systemerkrankungen (wie Amyloidose oder Sarkoidose) können mit einer Speicheldrüsenanschwellung einhergehen.^{6–9} Tabelle 2 listet mögliche Ursachen einer Augen-/Mundtrockenheit und Speicheldrüsenanschwellung.

Zur Testung der Tränen- und Speichelproduktion stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl. Beispielfhaft werden in der

KEYPOINTS

- *Ungefähr jeder 4. Mensch leidet an Sicca-Symptomen mit erheblicher Auswirkung auf die Lebensqualität.*
- *Die Ursachen von Sicca-Symptomen sind vielfältig und beinhalten die Sjögren-Erkrankung.*
- *Ein positiver Nachweis von Anti-SSA-Autoantikörpern alleine ist für die Diagnosestellung einer Sjögren-Erkrankung nicht ausreichend.*

Folge zwei Tests dargestellt. Im klinischen Alltag wird der Schirmer-Test häufig angewendet, um die Tränenproduktion zu messen. Hierbei wird ein Filterpapier in das laterale Drittel des Unterlids eingelegt und die Menge an Tränenproduktion abgelesen. Diese entspricht der Befeuchtung auf dem Filterpapier in mm über einen Zeitraum von 5 Minuten. Werte ab 5 mm/5 min gelten als Normalbefund. Der Saxon-Test kann zur Messung der Speichelmenge verwendet werden. Hierzu kaut der/die zu Untersuchende auf einer gefalteten Kompresse. Die Gewichtsänderung der Kompresse vor und nach 2 Minuten Kauen wird erfasst. Werte ab 2,75 g/2 min sind normwertig.^{8,10} Beide Tests sind einfach im klinischen Alltag durchzuführen und benötigen keine aufwendige Apparatur. Als weiterer Test wird unter anderem die nicht stimulierte Speichelflussrate angewendet, bei der der Patient über einen definierten Zeitraum Speichel in ein Teströhrchen spuckt. Zu beachten ist, dass vorheriges Rauchen, eine Flüssigkeitszufuhr oder die Applikation von Augentropfen die Diagnostik beeinflussen können. Daher sollte die Testung optimalerweise am Vormittag durchgeführt werden, ohne Nahrungszufuhr bzw. ohne Trinken über mindestens 90 Minuten vor der Testung.

Neben der Erfassung der subjektiven und der objektiven Sicca-Symptomatik sind wichtige Aspekte bei der Anamnese und im klinischen Status im Hinblick auf die breite

1. Leiden Sie seit mehr als 3 Monaten unter täglicher belastender Augen- und Mundtrockenheit?
2. Verspüren Sie häufig ein Fremdkörpergefühl (Sand) in den Augen?
3. Benutzen Sie mehr als 3-mal täglich Tränenersatzlösungen?
4. Leiden Sie seit mehr als 3 Monaten unter täglicher Mundtrockenheit?
5. Müssen Sie zum Schlucken trockener Speisen etwas trinken?

Tab. 1: Standardisierte Sicca-Fragen

Differenzialdiagnose zu berücksichtigen (Tab. 3).

Ein weiterer diagnostischer Baustein ist die Labordiagnostik inklusive Bestimmung der charakteristischen antinukleären Antikörper (ANA). Hierbei sind eine ANA-, Anti-SSA- (52/60 kDa), -SSB-Autoantikörper- und Rheumafaktor-Testung neben einem Blutbild und Urinstatus sinnvoll. Zu berücksichtigen ist, dass sich bei ca. 20% der Normalbevölkerung ein erhöhter ANA-Titer nachweisen lässt und Anti-SSA bei ca. 3% der Normalbevölkerung zu finden sind.¹⁰⁻¹⁴ Daher ist die Titerhöhe zu berücksichtigen, um die Relevanz des Befundes interpretieren zu können.

Die Sjögren-Erkrankung ist nach der rheumatoiden Arthritis die zweithäufigste Autoimmunerkrankung und tritt vorwiegend bei Frauen in der 5. oder 6. Lebensdekade auf. Es gibt jedoch auch juvenile Formen. Anti-SSA-Autoantikörper lassen sich bei ca. 60–80%, Rheumafaktoren bei ca. 30–60% nachweisen.^{8,10,13,14} Wenn der Rheumafaktor positiv ist, liegt häufig auch eine polyklonale Hypergammaglobulinämie für IgG vor.

Andere Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes oder systemische Sklerose, können mit der Sjögren-Erkrankung assoziiert auftreten. Ein Overlap-Syndrom besteht, wenn typische klinische Manifestationen und spezifische Autoantikörper für beide Entitäten oder eine positive Speicheldrüsenbiopsie vorliegen. Niedrigtitrige Anti-SSA/B-Autoantikörper finden sich als „assozierte“ Antikörper häufig bei anderen Konnektivitäten. Bei Anti-SSA-Autoantikörpern werden Anti-Ro60 (60 kDa) von anti-Ro52 (52 kDa) unterschieden. Letztere findet man häufig bei Myositiden.

Zur Abgrenzung von Differenzialdiagnosen ist es sinnvoll, im Rahmen der Erstabklärung ergänzende Laborparameter zu bestimmen, wie eine Hepatitis- und HIV-Serologie, ein Differenzialblutbild oder eine Proteinelektrophorese mit Immunfixation und Bestimmung des Leichtkettenquotienten. Bei Männern mit Sicca-Syndrom und insbesondere bei Affektion der oberen Atemwege (Rhinosinusitis, Asthma bronchiale) sollte differenzialdiagnostisch an eine IgG4-vermittelte Erkrankung gedacht und eine Typisierung der IgG-Subklassen im Serum durchgeführt werden.

Gemäß Sherlock Holmes („A good detective never misses a clue“) umfasst die

Xerophthalmie und/oder Xerostomie	
Altersassoziiert (hormonelle Umstellung), medikamentös (wie Antidepressiva, Antihistaminika, Betablocker, Diuretika, Immuncheckpoint-Inhibitoren), vorangehende Bestrahlung der Kopf-Hals-Region, Sarkoidose, Lymphom, Sjögren-Erkrankung, IgG4-assoziierte Erkrankung, chronische Virusinfektionen (wie Hepatitis C, HIV), Graft-versus-Host-Disease, Diabetes mellitus, Parkinson-Erkrankung, Rosazea, Vitamin A-Mangel, Allergien, assoziiert mit organbezogenen oder systemischen Autoimmunerkrankungen (wie primäre biliäre Cholangitis oder rheumatoide Arthritis)	
Speicheldrüsenanschwellung	
Unilateral	Bilateral
Sjögren-Erkrankung, bakterieller Infekt, Aktinomykose, Obstruktion des Speicheldrüsengangs, Neoplasie, chronische Sialadenitis	Sjögren-Erkrankung, Virusinfekt (wie EBV, Mumps, HCV, HIV), Tuberkulose, IgG4-assoziierte Erkrankung, Amyloidose, Sarkoidose, Sialosis assoziiert mit Diabetes mellitus, Alkoholismus, Bulimie

Tab. 2: Mögliche Ursachen einer Xerophthalmie, Xerostomie und Speicheldrüsenanschwellung

Variable	Punkte
Lippen-Speicheldrüsen-Biopsie mit fokaler lymphozytärer Sialadenitis und Fokus-Score ≥ 1 Fokus/4 mm ²	3
Nachweis von Anti-SSA-Autoantikörpern	3
Ocular-staining-Score ≥ 5 (oder van Bijsterveld-Score ≥ 4) an mindestens einem Auge	1
Schirmer-Test ≤ 5 mm/5 min an mindestens einem Auge	1
Unstimulierte Speichelflussrate $\leq 0,1$ ml/min	1

Tab. 3: ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die primäre Sjögren-Erkrankung. Bei (i) Bejahung mindestens einer der Sicca-Fragen (Tabelle 1) oder mindestens einer positiven ESSDAI-Domäne,²⁰ (ii) einer Punktzahl ≥ 4 und (iii) fehlenden Ausschlusskriterien sind die Kriterien erfüllt⁵

Abklärung einer Sicca-Symptomatik neben der Sicca- und Labor-Diagnostik weitere Bausteine. Hierzu zählt die Bildgebung. Die Sonografie zur Darstellung der submandibulären Speicheldrüsen und der Glandula parotis ist hierbei hervorzuheben. Abhängig von der Parenchymdarstellung, die von normal bis zu einer diffusen Inhomogenität mit Nachweis von an-/hypoechogenen Zonen reichen kann, wird ein Score vergeben. Ein Score < 2 ist in der Regel weniger suggestiv für eine Sjögren-Erkrankung. Es ist zu beachten, dass andere Erkrankungen, wie die Sarkoidose oder Amyloidose, sonografische Befunde ähnlich denen der Sjögren-Erkrankung hervorrufen können.^{10,15,16} Die Sialografie oder Szintigrafie werden in der Routinediagnostik in der Regel nicht mehr eingesetzt. Bei Vorliegen einer Sjögren-Erkrankung empfiehlt sich ergänzend eine Sonografie der Lymphknotenstationen, mindestens zervikal.

Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung, insbesondere bei fehlendem Nachweis von Anti-SSA-Autoantikörpern, bieten sich die Speicheldrüsenbiopsie und -histologie als weiterer diagnostischer Schritt an. Typischerweise findet sich eine fokale lymphozytäre Sialadenitis. Zur Quantifizierung der Lymphozytenanreicherung dient der Fokus-Score: Eine Ansammlung von mindestens 50 Lymphozyten wird als 1 Fokus gewertet. In einem Areal von mindestens 8 mm² wird die Anzahl der Foci per 4 mm² angegeben. Ein Score ≥ 1 wird als positiv im Sinne einer Sjögren-Erkrankung gewertet. Es sollte beachtet werden, dass sich mit einer Sjögren-Erkrankung zu vereinbarende histologische Veränderungen bei ca. 15% der Normalbevölkerung nachweisen lassen.^{5,13,17} Neben diagnostischen Aspekten ermöglicht die histopathologische Untersuchung eine prognostische Aussage: Ein Fokus-Score ≥ 3 oder der Nachweis von Keimzentren sind mit einer

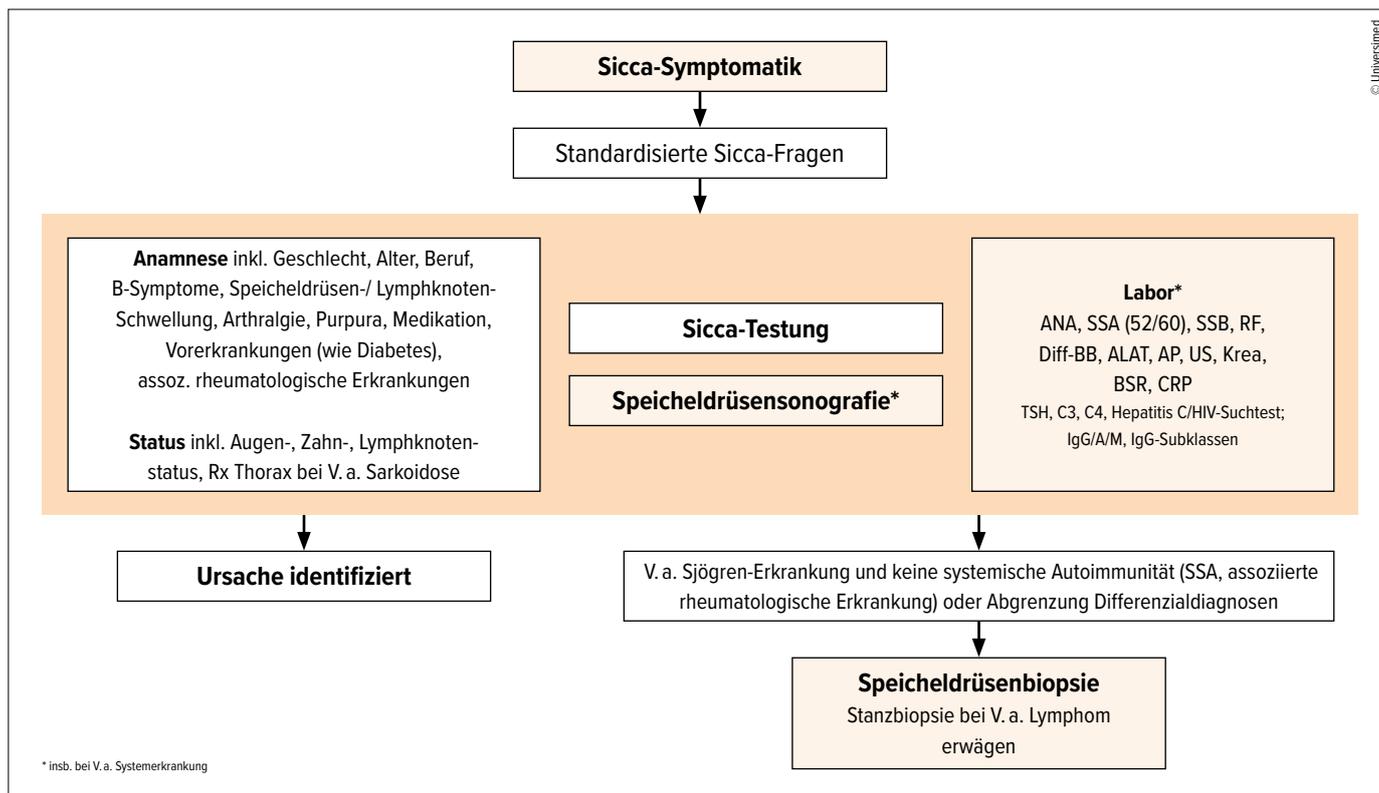


Abb. 1: Vorschlag zum Vorgehen bei Sicca-Symptomen (ANA = antinukleäre Antikörper, RF = Rheumafaktor, Rx = Röntgen, US = Urinstatus)

Lymphomentwicklung assoziiert.^{18, 19} Die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien für die Sjögren-Erkrankung von 2016 sind in Tabelle 3 aufgeführt.⁵ Im klinischen Alltag sollte die Diagnose einer Sjögren-Erkrankung unter Berücksichtigung oben genannter Aspekte erfolgen. Abbildung 1 zeigt einen Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen bei Sicca-Symptomen im Alltag.

Zurückkommend zu dem eingangs geschilderten Fallbeispiel wissen Sie, dass histopathologische Veränderungen in der Lippenspeicheldrüsen-Biopsie wie der Fokus-Score mit einer Sjögren-Erkrankung vereinbar sind. Sie wissen aber auch, dass dieser Befund nicht spezifisch ist und sich auch in der Normalbevölkerung nachweisen lässt. Daher empfehlen Sie der Patientin, weitere diagnostische Bausteine wie eine Labordiagnostik oder Sonografie der Speicheldrüsen zu ergänzen, um das Vorliegen einer Sjögren-Erkrankung zu beurteilen. ■

Autor*innen:

Dr. Lisa Christ

PD Dr. Urs Steiner

Prof. Dr. Britta Maurer

Klinik für Rheumatologie und Immunologie,
Inselspital, Universitätsspital Bern

Korrespondierende Autorin:

Dr. Lisa Christ

E-Mail: lisa.christ@insel.ch

■21◆

Literatur:

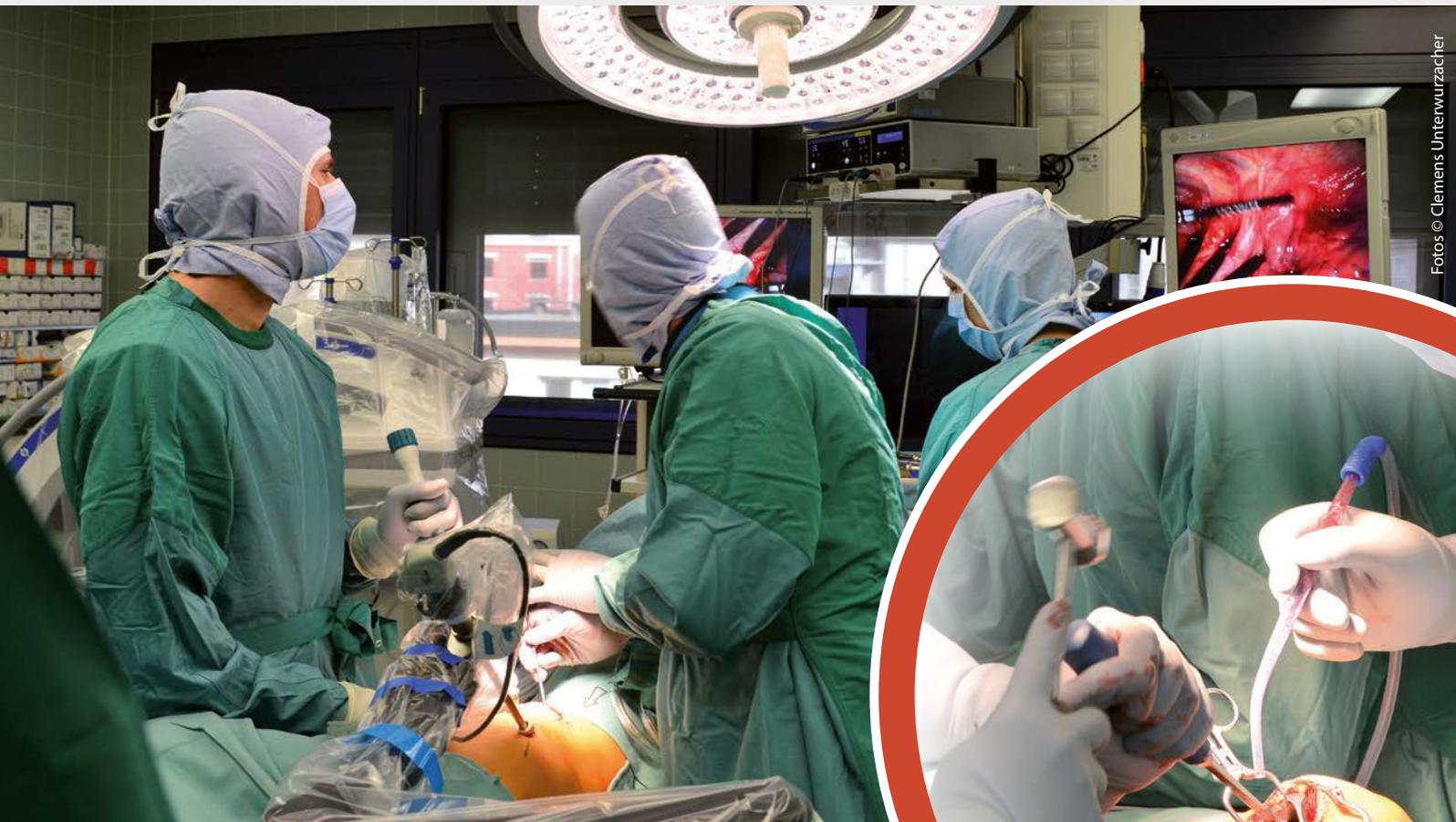
1 Thomas E et al.: Sjogren's syndrome: a community-based study of prevalence and impact. *Br J Rheumatol* 1998; 37(10): 1069-76 2 Schein OD et al.: Dry eye and dry mouth in the elderly: a population-based assessment. *Arch Intern Med* 1999; 159(12): 1359-63 3 Schiffman RM et al.: Utility assessment among patients with dry eye disease. *Ophthalmology* 2003; 110(7): 1412-9 4 Bezzina OM et al.: Subjective and objective measures of dryness symptoms in primary Sjogren's syndrome: capturing the discrepancy. *Arthritis Care Res* 2017; 69(11): 1714-23 5 Shiboski CH et al.: 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(1): 35-45 6 Stefanski AL et al.: The diagnosis and treatment of Sjogren's syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114(20): 354-61 7 Nocturne G, Mariette X: Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(9): 544-56 8 Aeby MM et al.: Das primäre Sjögren-Syndrom – eine Systemerkrankung: Teil 1. *Swiss medical forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 2017; 47: 1027-38 9 Mariette X, Criswell LS: Primary Sjogren's syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378(10): 931-39 10 Witte T: [Sjogren's syndrome]. *Z Rheumatol* 2019; 78(6): 511-7 11 Satoh M et al.: Prevalence and sociodemographic correlates of antinuclear antibodies in the United States. *Arthritis Rheum* 2012; 64(7): 2319-27 12 Pisetsky DS et al.: ANA as an entry criterion for the classification of SLE. *Autoimmun Rev* 2019; 18(12): 102400 13 Brito-Zeron P et al.: Practical diagnostic tips for the Sjogren clinic: pearls, myths and mistakes. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40(12): 2413-27 14 Hayashi N et al.: Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod Rheumatol* 2008; 18(2): 153-60 15 Cornec D et al.: Contribution of salivary gland ultrasonography to the diagnosis of Sjogren's syndrome: toward new diagnostic criteria? *Arthritis Rheum* 2013; 65(1): 216-25 16 Jousse-Joulin S et al.: Video clip assessment of a salivary gland ultrasound scoring system in Sjogren's syndrome using consensual definitions: an OMERACT ultrasound working group reliability exercise. *Ann Rheum Dis* 2019; 78(7): 967-73 17 Radfar L et al.: Prevalence and clinical significance of lymphocytic foci in minor salivary glands of healthy volunteers. *Arthritis Rheum* 2002; 47(5): 520-4 18 Sene D et al.: Ectopic germinal center-like structures in minor salivary gland biopsy tissue predict lymphoma occurrence in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70(9): 1481-8 19 Risselada AP et al.: The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8): 1537-40 20 Seror R et al.: EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(6): 1103-9

59. Jahrestagung der ÖGU

4. Jahrestagung der ÖGOuT

ÖGU Österreichische
Gesellschaft für
Unfallchirurgie

ÖGOuT
Österreichische Gesellschaft für
Orthopädie und Traumatologie



Fotos © Clemens Unterwurzacher

Komplexe Traumatologie & Orthopädie

05. – 07. Oktober 2023, Salzburg

Save the date
www.unfallchirurgen.at



Es wird angestrebt, die
Jahrestagung nach den Kriterien
des Österreichischen Umweltzeichens für
Green Meetings/Green Events auszurichten.

**Einziges PsA-Therapie⁺
mit Überlegenheit vs. ADA^{1,*}**

taltz[®]
(Ixekezumab)

bei axSpA und PsA

- ✓ **Anhaltende Ansprechraten in PsA² und in allen Krankheitsstadien der axSpA³⁻⁶**
- ✓ **Verträglichkeit bestätigt über 5 Jahre^{7**}**
- ✓ **Einfach: 1 x alle 4 Wochen, eine Wirkstärke in PsA und axSpA^{8***}**



+ im Labelbereich. * Überlegenheit im gleichzeitigen Erreichen von ACR50 und PASI 100 zu Woche 24 vs. Adalimumab. ** bei PsO 5 Jahre⁷, bei axSpA/PsA 3 Jahre.⁹ *** Dosierung bei PsA: Initialdosis 160 mg (2 x 80 mg Injektionen), danach 1x 80 mg alle 4 Wochen. Dosierung bei gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO: Initialdosis 160 mg (2 x 80 mg Injektionen), gefolgt von 1x 80 mg alle 2 Wochen bis Woche 12, danach 1 x 80 mg alle 4 Wochen.

1 Mease PJ et al. Ann Rheum Dis. 2020 Jan;79(1):123-131. 2 Chandran V et al. Rheumatology, Volume 59, Issue 10, October 2020, Pages 2774-2784, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez684>. 3 Braun J, et al. RMD Open 2022; 8:e002165. 4 Deodhar A et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71 (4): 599-611. 5 Deodhar A et al. Lancet 2020; 395(10217): 53-64. 6 Dougados M, et al. Ann Rheum Dis 2020;79:176-185. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216118. 7 Genovese MC et al., Rheumatology 2020;0:1-11, doi:10.1093/rheumatology/keaa189. 8 Taltz[®] Fachinformation, Stand Dezember 2021. 9 Schwartzman S, et al. #1828, Arthritis Rheumatol. 2021;73 (suppl10).

Lilly