

Autologe Chondrozyten- implantation (ACI)

Zusammenfassender Bericht
des Arbeitsausschusses
"Ärztliche Behandlung" des
Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
über die Beratungen der
Jahre 1999/2000 zur Bewer-
tung der Autologen Chondro-
zytenimplantation zur Therapie
von Knorpelschäden gemäß
§ 135 Abs.1 SGB V

11.04.2000

© Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
Herbert-Lewin-Straße 3
50931 Köln
Tel.: 0221 / 4005 328
Fax: 0221 / 4005 176

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Abkürzungen.....	6
3.	Aufgabenstellung	7
4.	Formaler Ablauf der Beratung.....	8
4.1.	Antragsstellung	8
4.2.	Antragsbegründung	8
4.3.	Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuß.....	9
4.4.	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	9
4.5.	Fragenkatalog	10
4.6.	Eingegangene Stellungnahmen	10
4.7.	Beratung im Arbeitsausschuß unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	11
4.8.	Beschlußfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung.....	11
5.	Informationsgewinnung und -bewertung	12
5.1.	Informationsgewinnung.....	12
5.2.	Informationsbewertung.....	13
5.3.	Benannte Indikationen zur Anwendung der Autologen Chondrozyten implantation.....	14
6.	Hintergrund	15
6.1.	Funktionseinheit Gelenk.....	15
6.2.	Knorpel.....	15
6.3.	Arthrosen	16
6.4.	Therapien des Knorpelschadens und des Knorpelknochenschadens.....	17
6.5.	Methodenbeschreibung zur ACI.....	19
6.6.	Diffusion der Methode	20
6.7.	Indikation für das Verfahren ACI	21
7.	Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode	22
7.1.	Nebenwirkungen	22
7.2.	Diskussion und Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen.....	22
7.3.	Aktuelle Bewertung der Indikationsfelder, wissenschaftliche Literatur	23
7.4.	FDA-Zulassung	28
7.5.	Medicare	28
7.6.	Zusammenfassende Bewertung	28
8.	Anhang.....	30
8.1.	Literatur.....	30
8.1.1.	Literaturrecherche	30
8.1.2.	Literaturverzeichnis, Stand 28.03.2000.....	31
8.2.	Bewertung der wissenschaftlichen Literatur im Einzelnen	42
8.3.	Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation	87
8.4.	Leitlinien.....	112

8.4.1. Ergebnis der Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ).....	112
8.4.2. Leitlinie der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) zur Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes	115
8.5. FDA-Zulassung	122
8.6. Genzyme – Package Insert.....	128
8.7. Richtlinien des Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	137
8.8. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen).....	140
8.9. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt.....	142
8.10. Fragenkatalog	143
8.11. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger (redaktionell ergänzt am 13.07.2000).....	146

1. Zusammenfassung

Die Überprüfung der Autologen Chondrozytenimplantation oder auch Chondrozytentransplantation (im Folgenden als Autologe Chondrozytenimplantation oder ACI bezeichnet) zur Behandlung von Gelenkknorpelschädigungen gem. § 135 Abs. 1 im Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist mit Datum vom 16.5.1998 durch die Spitzenverbände der Krankenkassen beantragt worden.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr.114, Seite 8774 vom 25.6.1998 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 95, Heft 25 vom 19.06.1998, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses ist die Methode indikationsbezogen in der 22., 24. und 25. Sitzung des Arbeitsausschusses beraten worden.

In die Abwägung des möglichen Stellenwertes der ACI zur Therapie von Gelenkknorpelschädigungen hat der Ausschuß alle vorliegenden Stellungnahmen und die maßgebliche wissenschaftliche Literatur einbezogen.

Die aktuelle Analyse und Bewertung der Stellungnahmen, der wissenschaftlichen Literatur und sonstigen Fundstellen konnten keinen hinreichenden Beleg für die Wirksamkeit und medizinische Notwendigkeit bei den verschiedenen Indikationen belegen. Die Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) ist ein neues, noch unzureichend belegtes und unzureichend standardisiertes Verfahren, um akute und chronische Knorpelschäden zu therapieren. Die Methode wurde zunächst für die Behandlung von Knorpelschäden des Knies entwickelt, wird aber inzwischen auch für die Behandlung kleiner Gelenke propagiert. Kontrollierte Untersuchungen zum primären Anwendungsbereich am Kniegelenk, die die Methode mit anderen Techniken zur Knorpelregeneration vergleichen, wurden dem Arbeitsausschuss nicht benannt und konnten auch nach intensiver Recherche nicht identifiziert werden. In den vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen (Fallserien) konnte eine gleichwertige oder überlegene Wirksamkeit der ACI gegenüber den anderen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zur Anwendung kommenden Verfahren, nicht belegt werden. Im Hinblick auf die bisher unzureichende wissenschaftliche Evaluation wird deshalb vor einer breiten klinischen Anwendung auch von orthopädischen Sachverständigen die weitere Untersuchung des Verfahrens in kontrollierten Studien mit angemessener, mehrjähriger Nachbeobachtungszeit, gefordert.

Unabhängig von der Beurteilung des Nutzens sollte die Anwendung der Autologen Chondrozytenimplantation aufgrund der Art und des Umfangs des operativen Eingriffes (großer offener Gelenkeingriff mit stationärer Nachbehandlung) ausschließlich im Rahmen von Studien unter stationären Bedingungen erfolgen.

2. Abkürzungen

ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
BDC	BV der Deutschen Chirurgen e. V., Herr Dr. Felsing, Hamburg
BEO	Projekträger Biologie, Energie, Umwelt des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
BMBF	Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
BVA	Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands, -Hausärzteverband e.V., Herr RA Ascher, Köln
BVDR	BV Deutscher Rheumatologen e.V. , Herr Dr. Bracker, München
BVO	Berufsverband der Ärzte für Orthopädie e.V., Herr Dr. Holfelder, Frankfurt am Main
Co.don	Co.don GmbH, Frau Dr. Josimovic-Alasevic, Teltow
DGKKT	Deutsche Gesellschaft für autologe Knorpel- und Knochenzelltransplantation e.V. (DGKKT), Herr Dr. Löhnert, Herr Prof. Dr. Paul, Gelsenkirchen
DGOT	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie, Herr Prof. Dr. Zichner, Frankfurt am Main
FDA	Federal Drug Administration
Grifka	Herr Prof. Dr. Grifka, Orthopädische Universitätsklinik, Bochum
Häuselmann	Herr PD Dr. Häuselmann, Universitätsspital Zürich, Schweiz
HTA	Health Technology Assessment
Imhoff / Burkhart	Herr Prof. Dr. Imhoff, Herr Dr. Burkart, Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie der TU München, Klinikum Rechts der Isar
Meenen	Herr PD Dr. Meenen, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
Orthogen	Orthogen Gentechnologie GmbH, Herr Dr. Reinecke, Düsseldorf SN identisch mit SN Wehling/Ganrath
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Herr Prof. Dr. Reichelt, Herr Dr. Erggelet, Herr Dr. Steinwachs, Orthopädische Abtl. der Universitätsklinik Freiburg
SN	Stellungnahme
Vanderschmidt	Herr Dr. Vanderschmidt, Müllheim
Wehling/Ganrath	Herr PD Dr. Wehling, Herr Dr. Granrath, Ärzte für Orthopädie, Düsseldorf SN identisch mit SN Orthogen
Wirth/Rudert	Herr Prof. Dr. Wirth, Herr Dr. Rudert, Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

3. Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, daß Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern
und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Mit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag erhalten, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird. In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuß durch den Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und die für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Richtlinien beschlossen, die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Kriterien vor.

Diese Verfahrensrichtlinien wurden entsprechend dem Auftrag des Bundesausschusses inzwischen überprüft, inhaltlich überarbeitet (redaktionelle Korrekturen, Ergänzungen) und sind in ihrer Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“ durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000 in Kraft gesetzt worden (siehe Anhang 8.7: Richtlinien des Bundesausschusses).

4. Formaler Ablauf der Beratung

4.1. Antragsstellung

Gemäß 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuß zu stellen.

Die Beratung der Behandlungsmethode Autologe Chondrozytenimplantation, (unter diesen Therapiebegriff fallen auch Verfahren, die als Autologe Chondrozyten Transplantation bezeichnet werden), geht zurück auf einen Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen. Der ordnungsgemäße Beratungsantrag und die Begründung zu diesem Antrag wurden in der achten Sitzung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ am 28.5.1998 vom Vorsitzenden der Krankenkassenseite schriftlich in den Ausschuß eingebracht.

(Anhang 8.8: Beratungsantrag der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 26.5.1998)

4.2. Antragsbegründung

Gemäß 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (siehe Anhang 8.7).

Die Begründung wurde mit der Antragstellung vom 26.5.1998 am 28.5.1998 vorgelegt.

In der Antragsbegründung haben die Krankenkassen vorgetragen:

„Zur Methode: Die Autologe Chondrozytenimplantation“ wurde Ende der 80er Jahre an der Abteilung für orthopädische Chirurgie der Universität Göteborg entwickelt. Zunächst erfolgt eine Arthroskopie, bei der im unbelasteten Gelenkanteil Knorpelmaterial entnommen wird. Daraus werden in einem Speziallabor die Chondrozyten (Knorpelzellen) isoliert und angezüchtet. Bei einem zweiten Eingriff wird ein Stück Knochenhaut vom Schienbein entnommen. Anschließend wird das Kniegelenk eröffnet und dieser Knochenhautlappen auf den Knorpeldefekt aufgenäht. In die dadurch entstehende Höhle werden die angezüchteten Knorpelzellen eingebracht
Indikationen:

Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlagen reichen; Lokalisation v.a. am medialen und lateralen Femurkondylus, der Femurgleitrinne und der Kniescheibenrückfläche.

Nutzen und medizinische Notwendigkeit:

Wissenschaftlich nachvollziehbare Studienergebnisse, die einen Vorteil dieses Verfahrens gegenüber anderen etablierten Behandlungsmethoden nachweisen, liegen nicht vor. Ungeklärt ist, ob oder zu welchem Anteil ein Effekt tatsächlich von den angezüchteten Chondrozyten ausgeht oder ob der Effekt durch das zur Abdeckung verwendete Knochenhauttransplantat bedingt ist.

Wirtschaftlichkeit:

Entfällt, da kein Wirksamkeitsnachweis

Problemstellung:

Die autologe Chondrozytenimplantation wird von einer wachsenden Zahl von Ärzten angewandt. Die Anzüchtung der erforderlichen Knorpelzellkulturen erfolgt in verschiedenen Speziallaboratorien. An die Krankenkassen werden die entsprechenden Kostenerstattungsanträge herangetragen. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung des Verfahrens sollte eine Bewertung durch den Bundesausschuß erfolgen“

4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuß

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuß fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung hat in der Ausschußsitzung am 28.05.1998 stattgefunden. Der Ausschuß hat in dieser Sitzung die Themen, darunter auch die Autologe Chondrozytenimplantation, benannt, die prioritär beraten werden sollen und deswegen sobald als möglich als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuß diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapie- richtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die aktuell vom Bundesausschuß aufgerufenen Beratungsthemen allgemein bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztesgesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

Die ACI wurde am 25.06.1998 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 19.06.1998 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 8.9: Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt Nr. 95, Heft 25 vom 19.06.1998)

4.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuß gibt zu jedem Beratungsthema einen speziellen Fragenkatalog vor, der zur Strukturierung der Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses dient. Unabhängig davon steht es den Stellungnehmenden frei, über den Fragenkatalog hinaus in freier Form zusätzliche Aspekte darzustellen. Der Ausschuß weist jedoch generell darauf hin, daß die Sachverständigenaussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog wurde auf Grundlage der neuen Verfahrensrichtlinie vom Arbeitsausschuß am 18.06.1998 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, daß sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 8.10: Fragenkatalog)

4.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind sechzehn Stellungnahmen eingegangen:

1. Herr PD Dr. Meenen, Universitäts-Krankenhaus Eppendorf, Hamburg
2. BV Deutscher Rheumatologen e.V., Herr Dr. Bracker, München
3. Herr PD Dr. Häuselmann, Universitätsspital Zürich, Schweiz
4. Orthogen Gentechnologie GmbH, Herr Dr. Reinecke, Düsseldorf
5. Herr Prof. Dr. Wirth, Herr Dr. Rudert, Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover
6. Herr PD Dr. Wehling, Herr Dr. Granrath, Ärzte für Orthopädie, Düsseldorf
7. Herr Dr. Vanderschmidt, Müllheim
8. BV der Deutschen Chirurgen e. V., Herr Dr. Felsing, Hamburg
9. Herr Prof. Dr. Reichelt, Herr Dr. Erggelet, Herr Dr. Steinwachs, Orthopädische Abtl. der Universitätsklinik Freiburg
10. Co.don GmbH, Frau Dr. Josimovic-Alasevic, Teltow
11. Deutsche Gesellschaft für autologe Knorpel- und Knochenzelltransplantation e.V. (DGKKT), Herr Dr. Löhnert, Herr Prof. Dr. Paul, Gelsenkirchen
12. Herr Prof. Dr. Imhoff, Herr Dr. Burkart, Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie der TU München, Klinikum Rechts der Isar
13. Herr Prof. Dr. Grifka, Orthopädische Universitätsklinik, Bochum

14. Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands -Hausärzteverband e.V., Herr Ascher, Köln
15. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie, Herr Prof. Dr. Zichner, Frankfurt am Main
16. Berufsverband der Ärzte für Orthopädie e.V., Herr Dr. Holfelder, Frankfurt am Main

4.7. Beratung im Arbeitsausschuß unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur wurden an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt oder als Tischvorlage ausgehändigt.

Für die Bearbeitung des Themas wurde eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In drei Tagungen wurden die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur ausgewertet und im Berichterstattersystem dem Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ vorgetragen. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages, der die Autologe Chondrozytenimplantation und die derzeit angewendeten Therapiealternativen vorstellte und schließlich in der Darstellung der wesentlichen Einzelstudien und der zusammenfassenden Bewertung der publizierten Übersichtsarbeiten.

In der anschließenden Diskussion hat der Ausschuß nicht nur die Stellungnahmen, sondern insbesondere auch die maßgebliche wissenschaftliche Literatur analysiert, bewertet und abwägend in seine Entscheidung einbezogen.

4.8. Beschlußfassung des Bundesausschusses und Inkraftsetzung

Die Beratungen zur Autologen Chondrozytenimplantation fanden am 10.04.2000 im Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen statt. Der von dem Bundesministerium für Gesundheit nicht beanstandete Beschluß zur Autologe Chondrozytenimplantation wurde am 12.07.2000 im Bundesanzeiger (Anhang 8.11) bekannt gemacht und wird am 28.07.2000 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht. Der Beschluß ist seit dem 13.07.2000 in Kraft.

5. Informationsgewinnung und -bewertung

5.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses miteinzubeziehen.

Dazu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuß eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der Recherche zur Autologe Chondrozytenimplantation war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

1. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Verfahrensbeurteilung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen analysiert. Jede Mitteilung an den Arbeitsausschuß, auch solche, die nicht als Stellungnahme deklariert waren, wurden in die Auswertung einbezogen.

2. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Embase, Health-Star, Cochrane Library, Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text), die ECRI Healthcare Standards sowie Internetseite des ECRI (Emergency Care Research Institute) wurde nach HTA-Gutachten gesucht.

3. Der zulassungs- und leistungsrechtliche Status der Autologe Chondrozytenimplantation in anderen Versicherungssystemen (z.B. FDA, Medicare) wurde durch Überprüfung der einschlägigen Internetseiten und durch Kontaktaufnahme überprüft.

4. Fachgesellschaften

Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. über ECRI, AWMF) wurden gezielt auf Leitlinien und Angemessenheitskriterien durchsucht, die den Stellenwert der Autologe Chondrozytenimplantation darstellen.

5. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur

Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der i-

identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supplements, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Altavista. Sachverständige des Gebietes wurden angeschrieben und um Mitteilung gebeten, ob vergleichende Studien zur Autologe Chondrozytenimplantation derzeit durchgeführt werden.

6. Durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) wurde auf Anfrage eine Leitlinienrecherche durchgeführt (siehe Anhang 8.4.1), um Leitlinien zu identifizieren, die die Autologe Chondrozytenimplantation berücksichtigen.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturlatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der oben aufgeführten Publikationstypen indiziert. Die eingesetzte Arbeitsgruppe benannte daraufhin die Studien, die dem Arbeitsausschuß in Kopie zur Verfügung gestellt wurden. Darüberhinaus konnte jeder in der Bibliographie aufgeführte Artikel angefordert und zusätzlich nicht gelistete, aber als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses bestellt werden.

Die angewendeten Suchroutinen sind im Anhang 8.1.1 abgebildet. Eine Beschränkung auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte Studien) war aufgrund der geringen Zahl an Veröffentlichungen nicht erforderlich.

5.2. Informationsbewertung

Die vorliegenden Stellungnahmen und Veröffentlichungen wurden nach ihrer Evidenz entsprechend der Verfahrensrichtlinie des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ geordnet und sowohl inhaltlich als auch hinsichtlich ihres methodisch-biometrischen Qualitätsniveaus bewertet. Der Arbeitsausschuß hat gemäß der Verfahrensrichtlinie in eingehender Beratung diese Unterlagen indikationsbezogen im Einzelnen beurteilt und in seine abwägende Entscheidung einbezogen.

Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die Autologe Chondrozytenimplantation – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so daß die Autologe Chondrozytenimplantation als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

5.3. Benannte Indikationen zur Anwendung der Autologen Chondrozyten implantation

Entsprechend dem nach § 135 Abs.1 SGB V maßgeblichen Beratungsantrag der Krankenkassen wurde die Beratung zu folgenden Indikationen beantragt:

1. Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen
2. Lokalisation am medialen und lateralen Femurkondylus, der Femurgleitrinne und der Kniescheibenrückfläche

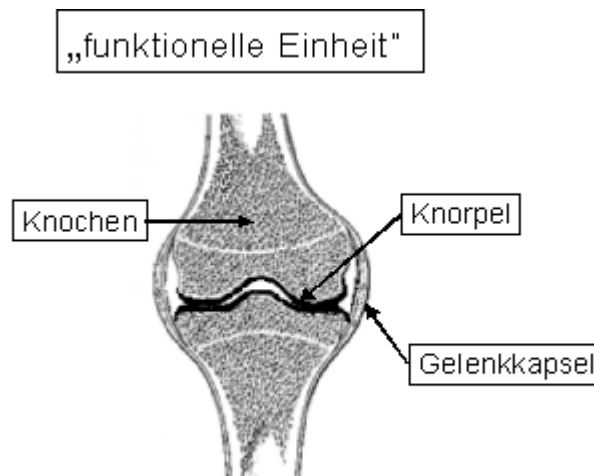
Des weiteren wurden in der Beratung folgende Indikationen / Anwendungslokalisationen berücksichtigt:

3. Femurgleitrinne
4. Tibiakopf
5. Osteochondrosis dissecans
6. Sprunggelenk
7. Schultergelenk
8. Großzehengrundgelenk
9. Fingergelenke
10. Knorpelschäden an allen operativ zugänglichen Gelenken

6. Hintergrund

6.1. Funktionseinheit Gelenk

Das Gelenk bildet eine Funktionseinheit seiner einzelnen Bestandteile . Diese sind dazu in physiologischen Grenzen genau aufeinander abgestimmt, sodass zu einer reibungslosen Funktion kommt.

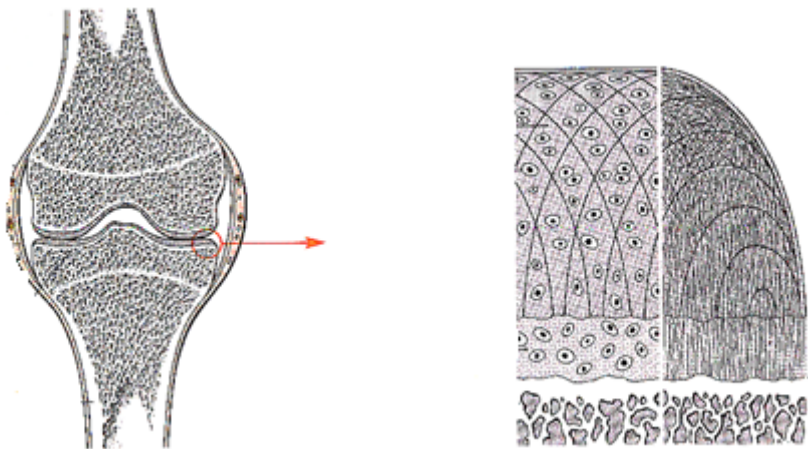


Die funktionelle Einheit wird gebildet durch die beteiligten Knochen, den die Gelenkflächen überziehenden Knorpel und die umfassende Gelenkkapsel mit der in ihr enthaltenden Gelenkflüssigkeit (Synovia). Die regelrechte Entwicklung und Ausbildung der Gelenke während des Wachstums erfolgt in gegenseitiger Abhängigkeit der einzelnen Gewebe.

6.2. Knorpel

In einem ausgewachsenen Gelenk sind die gleitenden Oberflächen mit hyalinem Knorpel überzogen. Dieser ist an seiner Oberfläche so glatt, dass es beim Gleiten nur zu einem sehr geringen Widerstand kommt. Hyaliner Knorpel unterscheidet sich vom reinen Faserknorpel im Wesentlichen durch seine Mikroarchitektur und dem hohen Wassergehalt, der zu einem hohen hydrostatischen Innendruck (Tugor) führt. Einer der wesentlichen Eigenschaften des hyalinen Knorpels ist die Druckfestigkeit. Auf Grund des geringen Gleitwiderstandes ist die Hauptbeanspruchung des Gelenkknorpels vorwiegend die axiale Druckaufnahme. Dabei führt kurz andauernder Druck zu einer elastischen Verformung, welche deutlich stärker ist als die Verformungsmöglichkeit von Knochengewebe. In dieser Funktion hat der Knorpel primär die Funktion eines Stoßdämpfers und schützt den wesentlich spröderen Knochen vor direkter Druckaufnahme. Kommt es zu einem länger andauernden Druck auf den Knorpel wird der stark wasserhaltige Knorpel nicht nur elastisch verformt, sondern vergleichbar einem Schwamm ausgedrückt und zusammengepresst. Nach Druckentlastung wird das verlorene Wasser wieder aufgenommen. In physiologischen Grenzen ist gerade diese intermittierende Druckänderung einer der wesentlichen Punkte für die ausreichende Ernährung des Knorpels. Dieser Vorgang ist von besonderer Wichtigkeit, da der Knorpel über keine Blutgefäße verfügt. Es ist also für seine Ernährung auf die physiologische Bewegung der Gelenke angewiesen. Kommt

es zu einer Überlastung im Sinne eines zu hohen oder zu lang andauernden Drucks führt dieses zu Ernährungsstörungen *oder sogar Zerstörung des Gewebes (Knorpel)*. Dabei werden die Nährstoffe im Wesentlichen durch die Synovialflüssigkeit (Gelenkschmiere) aufgenommen. Neben der Ernährung führt die Synovialflüssigkeit im Zusammenhang mit der glatten Oberfläche des hyalinen Knorpels zu einer weiteren Minimalisierung des Reibungskoeffizienten. Vergleichbare Werte konnten bisher in technischen Anwendungen praktisch nie erreicht werden. Trotzdem kommt es unter physiologischen Bedingungen zu einem geringem Abrieb an den Oberflächen. Dieser Abnutzung des Knorpels, der normalerweise minimal ist, kann durch die gering ausgeprägte und lebenslang vorhandene Proliferationsfähigkeit des Knorpels ausgeglichen werden. Kommt es jedoch zu einer Überlastung, ist das Knorpelgewebe (bradytrophes Gewebe) auf Grund fehlender nervaler Innervation, fehlender Blutgefäße und limitiertem Ernährungsmechanismus aus der Synovialflüssigkeit nur zu sehr eingeschränkten Reaktionsmöglichkeiten in der Lage. Kommt es zu Verletzung und Krankheit oder zu mechanischer Überbeanspruchung, führt dies zu einer Zerstörung der Knorpelfläche. Der sich dann zeigende Degenerationsprozess wird klinisch fassbar durch eine Auffaserung und Erweichung des Gelenkknorpels (=>Arthroskopie). Im speziellen Falle der Arthrosen geht der zentral unter Druck liegende Knorpel zu Grunde, während der sich randständig im unbelasteten Teil des Gelenkes befindliche Knorpel proliferiert und verdickt. In einem späteren Stadium kommt es dann zur Verkalkung dieser Gewebsstrukturen, die dann als so genannte Osteophyten sichtbar werden.



6.3. Arthrosen

Als Ursache für die Entstehung von Arthrosen kann das Missverhältnis zwischen mechanischer Resistenz des Knorpels und seiner mechanischen Beanspruchbarkeit gelten. Die mechanischen Ansprüche an ein Gelenk und damit auch die potenziellen Ursachen für Knorpel und Gelenkschäden können sein:

- Inkongruenz der Gelenkflächen
- Frakturen
- Übergewicht
- Lokale, mechanische Überbeanspruchung

Die Resistenz des Gelenkknorpels als Gegenspieler der mechanischen Beanspruchung spielt bei der Entstehung gerade altersbedingter Formen der Gelenkschäden

(Arthrosen) eine nicht unwesentliche Rolle. Darüber hinaus sind entzündliche Veränderungen und damit Veränderung der Stoffwechsellage Synovialflüssigkeit sowie Veränderungen des den Knorpel tragenden Knochens (Knochennekrosen) weitere Ursachen für die Entstehung von Arthrosen.

Das Leitsymptom der Arthrose ist der Schmerz. Es muss jedoch gesagt werden, dass bei 75 % aller Menschen, die über 50 Jahre alt sind und ca. 90 % derer über 70 Jahre bestehen der Arthrose vergleichbare Gelenkveränderungen, die jedoch bis auf Reibegeräusche und gelegentlich leichte Bewegungsschmerzen nicht bemerkbar sind. Somit kann man sagen, dass in der Bundesrepublik Deutschland bei etwa 8 bis 9 Millionen Menschen die Diagnose einer Arthrose gestellt werden könnte, es jedoch lediglich in etwa 20 % dieser Fälle zu einer symptomatischen Ausprägung kommt. Die Gelenke, die besonders häufig von Arthrose betroffen sind, sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit die Wirbelsäule, das Kniegelenk und die Finger und Handgelenke.

Das Kniegelenk als größtes Gelenk unseres Körpers nimmt auf Grund seiner statischen und dynamischen Funktion eine besondere Stellung ein. Auf Grund eines besseren anatomischen Schutzes sind Verletzungen des Hüftgelenkes wesentlich seltener und in ihren Folgen weniger schwer wiegend. Die Diagnose einer Arthrose wird im Wesentlichen durch die konventionelle Röntgenaufnahme gestellt. Dafür richtungsweisend sind die vom Patienten berichteten Symptome. Da auf Grund fehlender neuraler Innervation der alleinige Gelenkknorpeldefekt nicht direkt symptomatisch wird, sind es meistens Begleitsymptome oder die beginnende Arthrosen, die zur Diagnosestellung führen. Der Definition der Arthrose liegt jedoch zu Grunde, dass neben dem oft primär vorhandenen Knorpelschaden eine Reaktion des knorpeltragenden Knochens nachweisbar ist.

6.4. Therapien des Knorpelschadens und des Knorpelknochenschadens

Für die unterschiedlichen Zeitpunkte, zu denen die entsprechenden Schäden festgestellt werden, hat die Medizin sehr unterschiedliche und unterschiedlich wirksame Therapieformen entwickelt. Die Diagnose des isolierten Knorpelschadens in einem ansonsten arthrotisch nicht veränderten Gelenk wird in der Regel nach unfallbedingten Läsionen (Arthroskopie) oder im Zusammenhang mit der Erkrankung der Osteochondrosis dissecans diagnostiziert. Bei der Verletzung eines jeden Gewebes wie auch beim Knorpelgewebe werden Enzyme und Mediatoren freigesetzt, die auch für sich knorpelschädigend wirken. Daher wird in vielen Veröffentlichungen oft der alleinigen Gelenkspülung, wie sie im Rahmen von Arthroskopien durchgeführt werden, ein nützlicher Effekt zugeschrieben .

Werden größere Knorpel- oder Knorpelknochenfragmente diagnostiziert, sind diese in den ersten Tagen nach der Verletzung refixierbar. In diesem Zusammenhang hat sich jedoch als problematisch erwiesen, dass die meisten Refixierungsmechanismen selber wieder Knorpelschäden hervorgerufen haben. Aus diesem Grunde werden für die Refixierung so genannte Fibrinkleber eingesetzt.

Ein sehr häufig angewendetes Verfahren zur Behandlung der Knorpelläsionen ist die so genannte Pridie-Bohrung. Hierbei wird im Defektbereich des Knorpels mit dünnen Bohrern bis in den osteochondralen Bereich des Knochens, d. h. dem unter dem Knorpel liegenden Knochen gebohrt. Dies soll eine Knorpelneubildung induzieren.

Kritiker dieses Verfahrens stellen hervor, dass überwiegend ein minderwertiger Faserknorpel neugebildet wird.

Ein ebenfalls häufig angewendetes Verfahren ist das Shaving der Knorpeloberfläche. Dabei wird mittels einer motorgetriebenen Fräse der verletzte und aufgefaserte Knorpel im defekten Bereich bis ins Gesunde abgetragen, um auf diese Weise eine Knorpelneubildung einzuleiten. Auch die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode sind nicht befriedigend, da auch mit dieser Technik vornehmlich minderwertiger Faserknorpel neu gebildet wird.

Eingesetzt wird auch die Glättung der Knorpelschäden mittels Lasertechnologie.

Weiter gehende Therapieverfahren gehen auf bestehende Achsenfehlstellungen zurück, die zu einer biomechanischen ungünstigen Belastung des Knorpels im Gelenk führt. Hierbei werden mittels Umstellungsosteotomien biomechanisch günstige Situationen für das Gelenk geschaffen.

Ebenfalls die Gesamtarchitektur der Gelenke betreffend sollte bei bestehenden Bandverletzungen und Instabilitäten der Gelenkkapsel eine entsprechende Therapie zur Stabilisierung durchgeführt werden.

Seit Beginn der 60iger Jahre wird wiederholt der Versuch unternommen, mit Knorpelknochentransplantaten, die von menschlichen Fremdspendern stammen, Knorpeldefekte zu behandeln. Die klinischen Ergebnisse waren anfangs nicht zufriedenstellend, dies wurde zurückgeführt auf die teilweise lange in Knochenbanken abgelagerten Transplantate. Bei der Verwendung von frischen Spendertransplantaten und so genannten "fresh-frozen-Transplantaten" wurden mittlerweile bessere Ergebnisse erreicht. Wegen des noch nicht gelösten Problems der Übertragung von virusbedingten Erkrankungen, wird die Transplantation von Fremdspendertransplantaten häufig abgelehnt. Speziell diesen Aspekt berücksichtigend wurden Therapien entwickelt, die autogene Knorpelknochentransplantate benutzen. Dabei werden aus nicht belasteten Gelenkanteile beim einem Patienten Knochenknorpeltransplantate entnommen und in den entsprechenden Defekt eingepasst. Dabei werden die entsprechenden Zylinder passgenau entnommen und "pressfit" in den Defekt eingebracht. Die Indikationen zu diesem Verfahren werden insbesondere bei traumatischen Knorpelschäden und besonderes bei der Osteochondrosis dissecans benutzt.

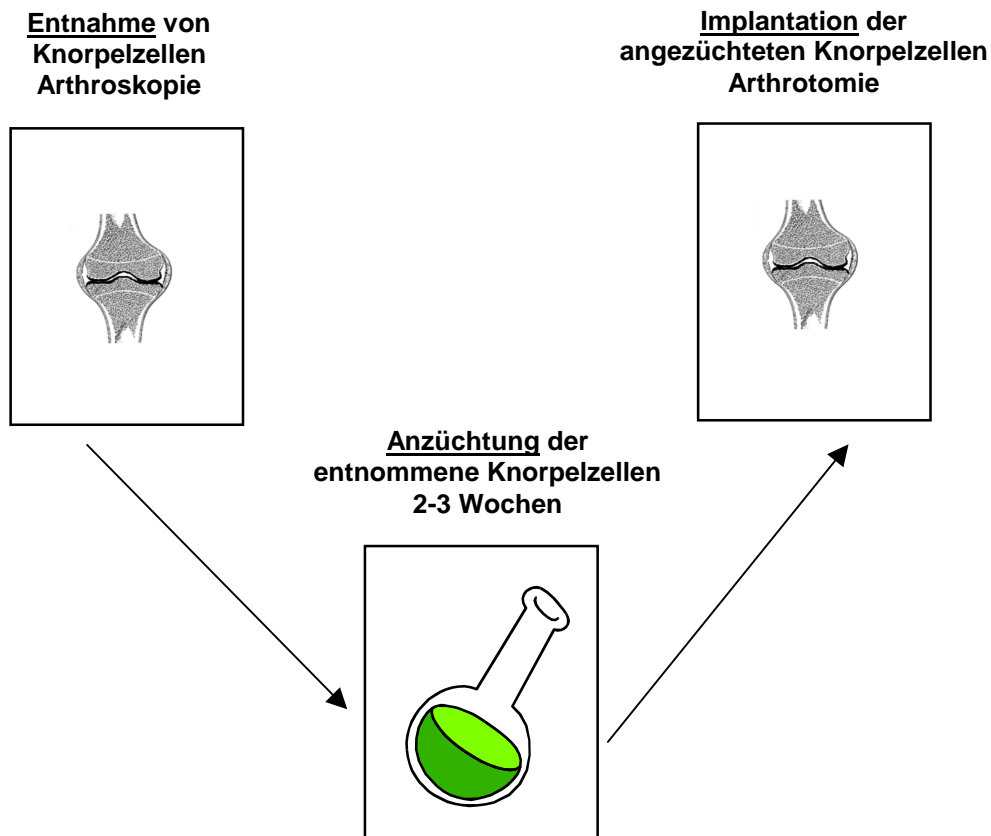
Schon seit langem wird bei weiteren Therapiemaßnahmen die Fähigkeit des Periost und des Perichondriums benutzt unter bestimmten Bedingungen hyalines Knorpelgewebe zu differenzieren. In Tiermodellen wurde es erreicht, durch die alleinige Transplantation von Periost Defekte mit hyalinem Knorpel zu decken.

Der Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die Einheilung und Knorpelneubildung von Perichondrium und Periosttransplantaten wird gegenwärtig untersucht.

6.5. Methodenbeschreibung zur ACI

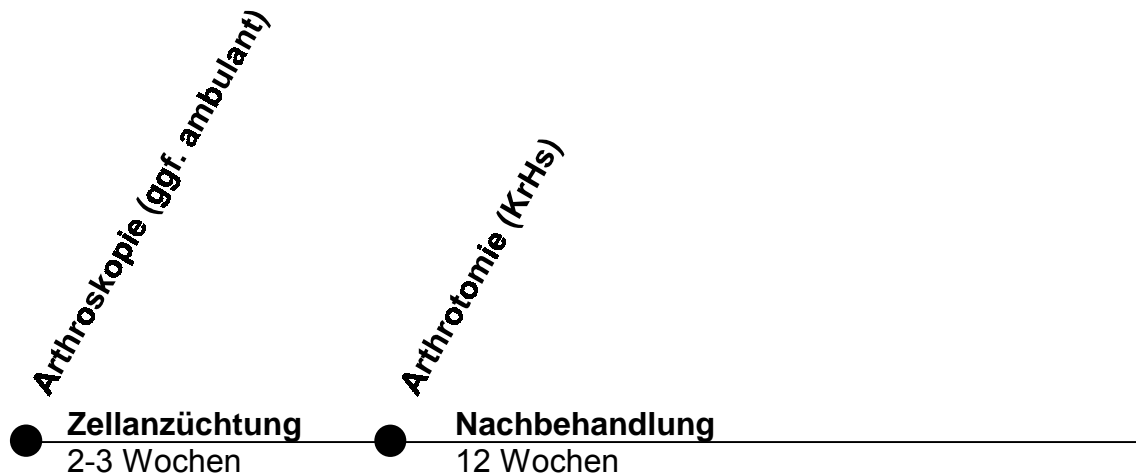
Von einer unbeschädigten und unbelasteten Stelle des betroffenen Gelenkes, in der Regel das Kniegelenk, wird arthroskopisch Gelenknorpel entnommen. Nach der Entnahme wird das Zellmaterial in entsprechend dazu vorbereiteten Laboren aufbereitet. Dazu werden die Chondrozyten isoliert und in Kulturmedien unter Beigabe von Patientenserum oder Kälberserum je nach Anbieter kultiviert.

Bei der Entnahme müssen etwa 200 Milligramm Gewebe vergleichbar 400.000 Chondrozyten entnommen werden. Diese werden nach dem Behandlungsprozess auf ca. 12.000.000 Zellen erhöht. Die entsprechende Zellzahl ist nach einem Kultivierungsprozess von etwa zwei bis drei Wochen in ausreichender Menge vorhanden. Anschließend wird in einem offen chirurgischen Eingriff (Arthrotomie) ein Periostrappen an der Tibia entnommen und über den vorhandenen Knorpeldefekt genäht. Die angezüchteten Knorpelzellen werden in einer Suspension in die so gebildete Kammer hineininjiziert. Anschließend ist ein genau definierte und aufwändige Nachbehandlung mit Training und eine dreimonatige Entlastung des entsprechenden Gelenkes notwendig. Die Entwicklung des Verfahrens geht auf eine schwedische Arbeitsgruppe an der orthopädischen Universitätsklinik in Göteborg zurück. Ende der 80iger Jahre wurde eine Studie begonnen, bei der 23 Patienten entsprechend behandelt wurden.



6.6. Diffusion der Methode

Die so entwickelte Methode wurde im Anschluss nach einer Veröffentlichung 1994 von einer Cambridge/Massachusetts USA ansässigen Firma Genzyme Tissue Repair (GTR), einem Unternehmensbereich der Genzyme Cooperation in Boston weiterentwickelt, vermarktet und wird mittlerweile einem breiten Anwenderkreis zur Verfügung gestellt.



Die in der Regel von dem Unternehmen selbst geschulten Anbieter sind in der Lage, nach arthroskopischer Entnahme des Knorpelgewebes dieses einzuschicken und nach entsprechender Kultivierung mit foetalem Kälberserum dann zur Reimplantation zurückzuhalten. Lange war das Unternehmen Genzyme Tissue Repair weltweit das einzige Unternehmen, das das Verfahren der schwedischen Arbeitsgruppe anbieten konnte. Die Kosten für eine entsprechende Aufarbeitung der Zellen ohne die Arthroskopien belaufen sich auf ca. 10.000 US \$. Ein weiterer Anbieter des Verfahrens ist die Firma C.O. Don GmbH, Gesellschaft für molekulare Medizin und Biotechnologie in Berlin/Teltow, die 1993 gegründet wurde. Ein wesentlicher Unterschied im Angebot der Firma C.O. Don ist, dass die Kultivierung der Chondrozyten nicht mit foetalem Kälberserum, sondern mit dem patienteneigenen Serum stattfindet. Die Kostenangabe der Firma C.O. Don beläuft sich für die alleinige Knorpelanzüchtung auf etwa 12.900,- DM. Die Abgabe erfolgt unter dem Handelsnamen „Chondrotransplant®“.

Weitere Hersteller der Knorpelzellsuspension finden sich in Düsseldorf (Orthogen Gentechnologie) und in Duisburg (BG-Unfallklinik Duisburg-Buchholz), wobei an dieser Stelle kein systematischer Überblick über die Firmen gegeben werden kann, die die Herstellungserlaubnis beim jeweiligen Regierungspräsidium für die „Vermehrung von Chondrozyten zur autologen Anwendung“ beantragt haben.

Die dänische Firma Verigen beabsichtigt die Errichtung von Zellkulturlaboren in Leverkusen. Diese Firma betreibt die Weiterentwicklung des Verfahrens zu einer „Matrix-gekoppelten Autologen Chondrozytenimplantation“ (MACI®), die ein minimal invasives operatives (arthroskopisches) Vorgehen ermöglichen soll. Eine Pilotstudie zur Erprobung dieser Methode an mehreren deutschen Universitätskliniken wurde

angekündigt. Die Kosten für die Zellzüchtung (inklusive einer Kollagen I/III-Membran) werden mit 9800.-DM (inkl. Transportkosten) angegeben.

6.7. Indikation für das Verfahren ACI

Die Entwickler des Verfahrens um den schwedischen Orthopäden M. Brittberg sehen in ihrer Originalarbeit die Indikation beschränkt auf den tiefen, überwiegend traumatischen Knorpeldefekt in einer Größe von 1,6 cm bis 6,5 cm² am Knie. Die FDA hat die Anwendung des Verfahrens auf Knorpeldefekte am Knie beschränkt. In vielen Sachverständigenäußerungen wird als Kontraindikation für das Verfahren ein bestehende Arthrose angegeben.

7. Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode

7.1. Nebenwirkungen

Die vorliegenden Fallserien und Registerauswertungen nennen eine der Methode direkt zuzuschreibende Komplikationsrate von ca. 5%. Die potentiellen Nebenwirkungen der Autologen Chondrozytenimplantation ergeben sich aus der fehlenden Beurteilbarkeit des kanzerogen Risikos der Implantation dedifferenzierter Knorpelzellen wie auch indirekt durch die fehlenden Erkenntnisse über die Langzeitverträglichkeit der Methode. Für den operativen Eingriff ist es erforderlich, ein Defektdebridement durchzuführen, das zusätzlich zu krankhaft verändertem auch gesundes Gewebe mit entfernt. Ob dieser zusätzliche Verlust gesunden Knorpelgewebes durch entsprechende langfristige Therapieerfolge gerechtfertigt wird, kann erst durch entsprechende Nachuntersuchungen dokumentiert werden.

7.2. Diskussion und Bewertung der eingegangenen Stellungnahmen

Dem Ausschuß lagen zu seiner Beratung sechzehn Stellungnahmen vor, die sämtlich den Arbeitsausschußmitgliedern zur 22. Sitzung verschickt wurden.

In der Diskussion und Bewertung der Stellungnahmen hat der Arbeitsausschuß folgendes festgestellt:

Die Stellungnahmen, in der Regel von Anbietern der Chondrozytensuspensionen und von Anwendern der Methode eingereicht, befürworteten überwiegend die Anwendung der Autologe Chondrozytenimplantation, obgleich die dabei favorisierten Indikationen erheblich voneinander abweichen. Prinzipiell stimmen die Stellungnehmenden darin überein, dass die Methode an Zentren und nur durch entsprechend qualifiziertes Personal durchzuführen sei. Der in den Stellungnahmen behauptete Wirksamkeitsnachweis wird auf die Studien zurückgeführt, die dem Arbeitsausschuß vorlagen und ausführlich beraten worden sind. Die Mehrzahl der befürwortenden Stellungnahmen problematisieren dabei nicht die methodisch-biometrischen Schwächen der bisher vorliegenden Studien, sondern führen diese unkritisch als ausreichenden Beleg der Wirksamkeit der Autologe Chondrozytenimplantation an.

Zusammenfassend ist der Arbeitsausschuß in der Diskussion und Bewertung der Stellungnahmen zu der Auffassung gekommen, daß die von den Stellungnehmenden vorgetragene Meinung zum Nutzen und zur Notwendigkeit der Anwendung der Autologe Chondrozytenimplantation nicht ausreichend belegt ist. Im Gegensatz zu den Schlußfolgerungen der Stellungnahmen kam der Ausschuß nach detaillierter Bewertung der wissenschaftlichen Literatur zu der Auffassung, daß die Zweifel am Nutzen und an der medizinischen Notwendigkeit der Methode überwiegen.

Eine differenzierte Auswertung der Stellungnahmen befindet sich in Anhang 8.3

7.3. Aktuelle Bewertung der Indikationsfelder, wissenschaftliche Literatur

Sämtliche publizierte und verfügbare Literatur, die durch die Stellungnahmen benannt oder durch Eigenrecherchen des Arbeitsausschusses gefunden wurde, ist im Arbeitsausschuß indikationsbezogen diskutiert und bewertet worden. Zu den propagierten Indikationen lagen Studien nur für die Autologe Chondrozytenimplantation der großen Gelenke vor, belastbares Datenmaterial für die anderen Indikationen (z.B. Hallux Valgus) wurde bis zum Abschluß der Beratungen nicht publiziert, laufende Studien hierzu konnten nicht ausfindig gemacht werden.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und der ergänzenden eigenen Literaturrecherche hat der Ausschuß insgesamt folgende Unterlagen als maßgeblich angesehen.

a) HTA-Gutachten	Projektgruppe Autologe Chondrozytenimplantation MDK-Gemeinschaft. MDK Stellungnahme zur Autologen Chondrozyten-implantation. Revidierte Version 23.Januar 1998
b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen	
	Primärstudien:
zur 22.Sitzung zugesandt	Brittberg et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. NEJM 1994; 331(14):889-895
verschickt zur 22.Sitzung	Brittberg M, Faxén E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. Clinical Orthopaedics and related research 1994; 307:155-164
verschickt zur 22.Sitzung	Genzyme. Cartilage Repair Registry, Periodic Report. Februar 1998; Volume 4
Tischvorlage zur 24. Sitzung	Genzyme. Cartilage Repair Registry, Volume 5 – Februar 1999 http://www.genzyme.com/prodserv/tissue_repair/carticel/patreg.htm
verschickt zur 22.Sitzung	Mandelbaum, B.R., Browne, J.E., Fu, F., Micheli, L., Mosely, J.B., Erggelet, Ch., Minas, T., and Peterson, L.: Articular cartilage lesions of the knee. Am. J. Sports Med. 1998; 26 (6) 853-861
verschickt zur 22.Sitzung	Minas T. Management of the arthritic knee without total knee replacement: what works, what doesn't work, what the future holds. Presentation abstract, American Academy of orthopedic surgeons, Annual Meeting 1998
Tischvorlage zur 24. Sitzung	Mont AM, Jones LC, Vogelstein BN, Hugneford DS. Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment. American Journal of Sports Medicine 1999; 27(5): 617-620
verschickt zur 22.Sitzung	Moseley BJ, Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Sports Medicine 1996; 24(1): 28-34
verschickt zur 22.Sitzung	Peterson L. Articular cartilage injuries treated with autologous chondrocyte transplantation in the human knee. Acta Orthopaedica Belgica 1996; 62(Suppl 1):196-200
verschickt zur 22.Sitzung	Peterson L. Autologous Chondrocyte Transplantation: 2-10 year follow-up in 219 patients. Presentation abstract, American Academy of orthopedic surgeons, Annual Meeting 1998
	Übersichtsarbeiten
Tischvorlage zur 24. Sitzung	Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W. Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. MMW Fortschr. Med. 1999; 141 (45): 49-51
verschickt zur 22.Sitzung	Buckwalter, J.A. and Mankin, H.J.: Articular cartilage repair and transplantation. Arthritis & Rheumatism. 1998; 41 (8) 1331-1342
verschickt zur 22.Sitzung	Erggelet, Ch., Steinwachs, M., Reichelt, A.: Die Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. Dt. Ärztebl. 1998; 95 (22) A-1379-1382
verschickt zur 22.Sitzung	Gaissmaier, C., Fritz, J., Müller, J.E., Krackhardt, T., Rether, J.R., Höntzsch, D. und Weise, K.: Autologe Knorpelzelltransplantation – Indikation und Technik. Akt. Traumatol. 1998; 28 245-250
verschickt zur 22.Sitzung	Genzyme tissue repair. Carticel Service, Autologe Chondrozytenimplantation, Gutachten Priv.Do. Dr.Dr. Abel
verschickt zur 22.Sitzung	Häuselmann HJ, Hunziker EB. Läsionen des Gelenkknorpels und ihre Behandlung. Schweiz Med Wochenschr 1997; 127: 1911-1924
verschickt zur 22.Sitzung	Häuselmann HJ, Flura T, Marti C, Hauser N, Hedbom E. Von der Chondrozytenkultur zum Gelenkknorpelersatz. Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128: 824-832
verschickt zur 22.Sitzung	Jackson, D.W. and Simon, T.M.: Current concepts – chondrocyte transplantation. Arthroscopy 1996; 12 (6) 732-738
verschickt zur 22.Sitzung	LaPrade RF, Swionkowski MF. New horizons in the treatment of osteoarthritis of the knee. JAMA 1999; 281(19): 876-878
verschickt zur 22.Sitzung	Rudert M, Wirth CJ. Knorpelregeneratoin und Knorpelersatz. Orthopäde 1998; 27: 309-321

Tischvorlage zur 24. Sitzung	Schneider U. Kultivierungs- und OP-Technik muß optimiert werden. Deutscher Orthopäden-Kongress 1999, Kongreßausgabe 1
Tischvorlage zur 24. Sitzung	Steinwachs MR, Erggelet C, Lahm A, Guhlke-Steinwachs U. Klinische und zellbiologische Aspekte der autologen Chondrozytenimplantation. Unfallchirurg 1999; 102: 855-860 <u>weiter, von Stellungnehmenden zugesandte Unterlagen</u>
verschickt zur 27.Sitzung	Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage Injuries: A review of 31.516 Arthroscopies. Arthroscopy 1997; 13(4): 456-460
verschickt zur 27.Sitzung	Fritsch KG. Die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT), Quelle nicht angegeben
verschickt zur 26.Sitzung	Grifka J, Löhnert J, Toutenburg H., Klinische prospektive, komparative, multizentrische Auswertung EURACT zur Therapiekontrolle der Autologen Chondrozytentransplantation (ACT) unter Anwendung des Arzneimittels co.don chondrotransplant® Vertrauliche Unterlagen für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, vorgelegt am 21.12.1999 von Prof. Dr. J. Grifka, Bochum
verschickt zur 27.Sitzung	Löhnert J. Indikation, Technik und Ergebnisse nach Autologer Chondrozytentransplantation. 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie 1999, Berlin.
verschickt zur 27.Sitzung	Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. Clinics in Sports Medicine 1999; 18(1): 13-44
verschickt zur 28.Sitzung	Sangha O, Wildner M, Behrend C. Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). Wissenschaftliche Stellungnahme. München, Oktober 1999, 67Seiten
c) Leitlinien, Konsensuspapiere	Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie zur Therapie die Osteochondrosis dissecans, siehe auch Anhang: 8.4.2

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 8.2.

Bei der Studiauswertung wurde auf tierexperimentelle Untersuchungen verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

HTA-Berichte zur Autologen Chondrozytenimplantation liegen von drei amerikanischen Evaluationsinstituten vor: Blue Cross und Blue Shields Association aus dem Jahre 1997, ein ECRI-Report aus dem Jahre 1998 und ein Bericht der Prudential Insurance Company of America aus dem Jahre 1996. Da die aktuelle Primärliteratur umfassend ausgewertet und zusätzlich verfügbare Übersichtsarbeiten in die Zusammenfassung einbezogen wurden, wurde auf die Bestellung dieser sehr finanzauwändigen HTA-Berichte verzichtet. Das Gutachten (im Sinne eines HTA-Berichtes angelegt) des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen lehnt die Anwendung der Autologe Chondrozytenimplantation für die propagierten Indikationen ab.

Die vorliegenden Primärstudien beziehen sich auf die Untersuchungen der Arbeitsgruppen um Brittberg und Minas und auf die Registerauswertungen der Firma Genzyme. Die Indikationen umfassen die Behandlung des Knorpelschadens des Kniegelenkes einschließlich der Kniescheibe, für andere Indikationen, wie sie auch in Stellungnahmen benannt wurden (z.B. Knorpelschäden kleinerer Gelenke etc.), liegen keine wissenschaftlichen Untersuchungen vor. Insgesamt waren alle Artikel und Berichte, die die Methode befürworteten, hinsichtlich ihrer Evidenz allenfalls auf Stufe IIc der Beurteilungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen einzuordnen.

Dem Entwicklungsstatus der Methode entsprechend liegen derzeit nur Phase II-Studien und Registerauswertungen vor, die aufgrund ihrer erkenntnistheoretischen Aussagekraft die Wirksamkeit der Autologen Chondrozytenimplantation nicht hinreichend belegen können. Damit sind Wirksamkeitsaussagen zur Autologen Chondrozytenimplantation nur indirekt möglich, da vergleichende Untersuchungen fehlen. Dies ist insbesondere relevant für die Bedeutung der Knorpelzellsuspension: deren

Stellenwert am Therapieerfolg läßt sich so nur vermuten, keinesfalls aber definitiv bestätigen. Gerade weil die Autologe Chondrozytenimplantation in Kombination mit anderen Therapien eingesetzt wird (Debridement, Periostlappen, Rehabilitation), ist der Nachweis einer genuinen Wirksamkeit der reinjizierten oder implantierten Knorpelzellen nur durch Untersuchungen mit geeigneten Kontrollgruppen möglich. Die Ergebnisse der bisher durchgeführten Fallserien (entsprechend Phase II-Studien) sind deshalb geeigneter Ausgangspunkt für die Durchführung kontrollierter klinischer Studien (Phase III-Studie), können jedoch nicht für einen Wirksamkeitsnachweis herangezogen werden.

Die Übertragbarkeit der vorliegenden Fallserienergebnisse auf die besonderen Bedingungen der vertragsärztlichen Versorgung wird darüber hinaus angezweifelt. Die vorliegenden Ergebnisse wurden unter stationären (Studien-) Bedingungen mit speziellen Nachsorgeprogrammen gewonnen. Untersuchungen, die die Reproduzierbarkeit der reklamierten Behandlungserfolge in einem ambulanten Setting unter Berücksichtigung der Charakteristika der vertragsärztlichen Versorgung nachweisen, liegen derzeit nicht vor. Ebenso fehlen Langzeitergebnisse gerade im Hinblick auf Nebenwirkungen der Methode.

Bei der Auswertung der Genzyme-Firmenregister fällt auf, dass die Methode im Sinne einer Leistungsausdehnung auch zur Anwendung kommt für Indikationen, die von der Firma nicht in ihren Hinweisen zur Methode empfohlen werden [„Carticel is indicated for the repair of clinically significant, symptomatic, cartilaginous defects of the femoryl condyle (medial, lateral or trochlear) caused by acute or repetitive trauma“, siehe Anlage 8.6.]. Daß eine Leistungsausdehnung auch über die bisher im Rahmen der FDA-Zulassung zugelassenen Indikationen hinaus vorgenommen wird, unterstützen auch Untersuchungen aus den Vereinigten Staaten [Moosely et al. 1999].

Die recherchierten und ausgewerteten Übersichtsartikel entsprechen narrativen Zusammenfassungen, denen kein systematischer Charakter im Sinne einer Systematischen Übersichtsarbeit zukommt. Die Auffassungen der Autoren sind nicht einheitlich über den Entwicklungsstand der Methode und in wie weit diese den experimentellen Status überwunden hat.

Der Stand der wissenschaftlichen Fachdiskussion spiegelt sich unter anderem in der Bewertung der zur Diskussion stehenden Methode in evidenzbasierten Leitlinien wider. Solche Leitlinien konnte die Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung zur ACI nicht identifizieren. Berücksichtigung fand die Autologe Chondrozytenimplantation bisher lediglich in einer Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie, die die Anwendung dieser Methode für die Therapie der Osteochondrosis dissecans aber derzeit ablehnt. Weitere Leitlinien konnten nicht ausfindig gemacht werden. Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass in Leitlinien die Methode zur Zeit keinen nennenswerten Stellenwert hat (siehe Anhang 8.4).

In zwei gesundheitsökonomischen Studien wurde die ACI bewertet. In einer deutschen Untersuchung im Auftrag der Firma Co.don konnte in der durchgeführten Modellanalyse eine Kosteneffektivität der Autologen Chondrozytenimplantation nicht nachgewiesen werden [Sangha et al. 1999]. Im Rahmen einer überschlägiger Abschätzung der indirekten Kosten unter Anpassung der Diskontierungsrate konnten zwar modellhafte Konstellationen gefunden werden, die eine Vorteilhaftigkeit der Au-

tologen Chondrozytenimplantation versprechen. Inwieweit diese Konstellationen der Realität im Versorgungsalltag entsprechen, muß unklar bleiben, da viele für die Berechnung erforderliche Annahmen auf Schätzungen beruhen oder aus Studien niedriger Evidenzstufe abgeleitet wurden. In der dazugehörigen Sensitivitätstestung erwiesen sich gerade diese Werte als entscheidend für die Robustheit der berechneten Ergebnisse.

In einer amerikanischen Untersuchung aus dem Jahre 1998 war die Autologe Chondrozytenimplantation gegenüber der Knieprothese kosteneffektiv [Minas 1998]¹. Die hier durchgeführte Berechnung von Qualitätsadjustierten Lebensjahren ohne direkten Vergleich mit konventionellen Methoden wurde kritisiert und als nicht überzeugend bewertet [Frost 1999, Sangha et al. 1999, S.64].

Aufgrund der fehlenden Ergebnisse sowohl von Langzeitstudien wie auch von vergleichenden Untersuchungen zur ACI müssen gesundheitsökonomische Untersuchungen derzeit mit zahlreichen Schätzungen und Annahmen arbeiten. Bis zu einem validen Nachweis der Effektivität der Behandlungsmethode können solcherart ökonomische Untersuchungen deshalb keine abschließenden Erkenntnisse zur Wirtschaftlichkeit beitragen.

Der Arbeitsausschuß stellt fest, dass, bevor es zu einer breiten Anwendung kommen kann, das Rezepturarzneimittel „Chondrozytensuspension“ auf seine Wirksamkeit und Nebenwirkung gemäß international konsentierter Standards überprüft sein muß. Erst dann kann das Verfahren als Leistung der Regelversorgung angesehen werden.

Solange die Methode sich in der Phase der Evaluation befindet, sind entsprechende Maßnahmen zum Patientenschutz erforderlich: Dazu gehören die entsprechende Aufklärung über die noch unzureichende Kenntnis über Langzeitergebnisse wie auch die Versicherung der Patienten gegen unverwartete, nicht gewünschte Nebenwirkungen (z.B. karzinogenes Potential der zum Einsatz kommenden dedifferenzierten Chondrozyten). Auch diejenigen Patienten, denen mit bisher etablierten Methoden nicht geholfen werden kann, dürfen deshalb nicht ungeschützt bisher unzureichend geprüften Verfahren ausgesetzt werden. Gerade diesen Patienten mit oft langer Leidensgeschichte sollten solche Therapien nur unter begleitender wissenschaftlicher Evaluation und unter strenger Qualitätssicherung angeboten werden.

Die Etablierung einer neuen Methode als neuer Behandlungsstandard setzt zudem voraus, daß sich in klinischen Studien indikationsbezogen bestimmte technische Standards herausgebildet und als wirksam erwiesen haben. Die Entwicklung und die prospektive sowie kontrollierte Anwendung entsprechender Standards in klinischen Studien ist die Grundvoraussetzung vor der breiten Einführung eines Verfahrens. Diese Standardisierung ist für die Autologe Chondrozytenimplantation derzeit nicht erkennbar, sowohl die Anzüchtung der zu implantierenden Knorpelzellen wie auch die Implantation selbst sind nicht durchgehend standardisiert.

In der Abwägung der Behandlungsoption zwischen den praktizierten anderen Verfahren und der Autologen Chondrozytenimplantation kam der Arbeitsausschuß zur Auffassung, daß auch bei solchen schwierigen Heilungsverläufen zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Autologe Chondrozytenimplantation kein geeignetes Therapieverfahren im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung darstellt.

¹ Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. Am J Orthop 1998; 27(11): 739-744

Der Arbeitsausschuß hat in seiner internen Diskussion auf folgenden Sachverhalt hingewiesen:

Seit Jahrzehnten ist international akzeptiert, daß nicht nur Arzneimittel, sondern auch experimentelle neue Verfahren aller anderen medizinischen Bereiche nach den auf der Basis der Deklaration von Helsinki 1964 entwickelten Grundsätzen der „Good Clinical Practice“ (GCP) in ihrer Wirksamkeit und Sicherheit belegt werden. Diese Grundsätze sind seit langem akzeptierter Lehrstoff auch an deutschen medizinischen Fakultäten (siehe auch § 15 Abs. 1 und 2 der Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte; Bekanntmachung der Bundesärztekammer, Dt. Ärztebl. 12.09.1997;94 [Heft 37] und „Beurteilung klinischer Therapiestudien: Mindeststandards für den Arbeitsalltag“, Dt. Ärztebl. 1998;95:A-1155-1160 [Heft 19]). Auf diese GCP-Standards verweist die Verfahrensrichtlinie in Punkt 8.1, so daß klar erkennbar ist, daß Studien nach diesem Standard vorgelegt werden sollen. Die Nichtanwendung dieser weithin bekannten Standards kann verständlicherweise nicht zu einem Vorteil bei der Bewertung eines Verfahrens führen.

Auch in der neueren Literatur wird ausdrücklich darauf hingewiesen, daß diese Standards beispielsweise auch bei der Bewertung („Evaluation“) chirurgischer Therapien zugrunde gelegt werden können (u.a. Buchwald 1997).

Die Studien, die zur Autologen Chondrozytenimplantation vorliegen, erfüllen diese international etablierten Kriterien nicht.

7.4. FDA-Zulassung

Die Firma Genzyme erhielt am 22.8.1997 die FDA-Zulassung im Rahmen eines beschleunigten Zulassungsverfahrens für die Herstellung autologer, kultivierter Chondrozyten zur Therapie klinisch signifikanter, symptomatischer Knorpeldefekte der Femurkondylen, verursacht durch akute oder wiederholte Traumen. Eine Anwendung an anderen Lokalisationen wie beispielweise der Kniescheibe scheidet damit aus. Die Methode kann nur dann zum Einsatz kommen, wenn keine arthrotischen Knieveränderungen vorliegen.

Mit der damaligen Zulassung kam auch eine Anwendung der Autologen Chondrozytenimplantation als „first-line“ Behandlung in Frage. Die Zulassung erfolgte unter strengen Auflagen zur Durchführung randomisierter Studien wie auch der Definition qualitätssichernder Maßnahmen. Nachdem es Genzyme nicht gelang, solche Studien aufzulegen wurde mit der FDA eine Einigung herbeigeführt, die die Durchführung vergleichender Studien nicht mehr erforderlich macht unter der Einschränkung der Anwendungsindikation auf solche Fälle, in denen eine operative Vortherapie erfolglos verlaufen war. Für diese Patientengruppe wird von der FDA jetzt ein Vorher- / Nachhervergleich als ausreichend angesehen, um die Wertigkeit des Verfahrens beurteilen zu können (siehe Anhang 8.5). Da aber fast alle Patienten zumindest einen Voreingriff aufweisen können (z.B. arthroskopische Lavage), stellt diese Einschränkung in praxi keine Anwendungslimitation dar und kommt der amerikanischen Antragstellerin in ungewöhnlicher Weise entgegen. Eine nachvollziehbare Begründung für diese Absenkung der Zulassungsanforderung der FDA, die völlig von dem bisherigen Verfahren abweichen, konnte nicht in Erfahrung gebracht werden. Die Mitglieder des Arbeitsausschusses teilen diese Einschätzung daher nicht und sehen weiterhin die Notwendigkeit vergleichender Untersuchungen als gegeben an.

7.5. Medicare

Eine Medicare-Zulassung (USA) für die Methode besteht derzeit nicht (Stand 23.11.1999).

7.6. Zusammenfassende Bewertung

Nutzen:

Die Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) ist ein neues, noch unzureichend standardisiertes Verfahren, um akute und chronische Knorpelschäden zu therapieren. Die Methode wurde zunächst für die Behandlung von Knorpelschäden des Knies entwickelt, wird aber inzwischen auch für die Behandlung kleiner Gelenke propagiert. Kontrollierte Untersuchungen zum primären Anwendungsbereich, die die Methode mit anderen Techniken zur Knorpelregeneration vergleichen, wurden dem Arbeitsausschuss nicht benannt und konnten auch nach intensiver Recherche nicht identifiziert werden. In den vorliegenden wissenschaftlichen Untersuchungen (Fallserien) konnte eine gleichwertige oder überlegene Wirksamkeit der ACI gegenüber den anderen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zur Anwendung kommenden Verfahren, nicht belegt werden. Im Hinblick auf die bisher unzureichende wissenschaftliche Evaluation wird deshalb vor einer breiten klinischen Anwendung

auch von orthopädischen Sachverständigen die weitere Untersuchung des Verfahrens in kontrollierten Studien mit angemessener, mehrjähriger Nachbeobachtungszeit, gefordert.

Unabhängig von der Beurteilung des Nutzens sollte nach Auffassung des Arbeitsausschusses die Anwendung der Autologen Chondrozytenimplantation an großen Gelenken aufgrund der Art und des Umfangs des operativen Eingriffes (großer offener Gelenkeingriff mit stationärer Nachbehandlung) ausschließlich unter stationären Bedingungen erfolgen.

Medizinische Notwendigkeit:

Über den natürlichen Krankheitsverlauf von Knorpelschäden liegen nur wenige Verlaufsstudien vor. Es wird jedoch allgemein angenommen, daß Knorpelschäden keine Tendenz zur Spontanheilung haben und gegebenenfalls arthrotische Spätfolgen nach sich ziehen. Die Notwendigkeit der Einführung der Autologen Chondrozytenimplantation in die vertragsärztliche Versorgung ist auch aufgrund des noch experimentellen Charakters der Methode nicht gegeben. Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung stehen Methoden zur Therapie von Knorpelschäden zur Verfügung.

Wirtschaftlichkeit:

Im Unterschied zu anderen Verfahren erfordert die Autologe Chondrozytenimplantation erhebliche Mehraufwendungen für die Anzucht der zu implantierenden Knorpelzellen. Ob diese Kosten, gerade im Langzeitvergleich, durch einen entsprechenden Nutzen der Methode gedeckt werden, kann aufgrund fehlender wichtiger Basisdaten zur Effektivität der Autologen Chondrozytenimplantation durch gesundheitsökonomischen Studien nicht schlüssig belegt werden.

Zusammenfassendes Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Methode der Autologen Chondrozytenimplantation befindet sich im Stadium der wissenschaftlichen Erforschung und ist noch nicht als etabliert anzusehen. Unabhängig von dem ausstehenden Wirksamkeits- und Wirtschaftlichkeitsnachweis ist die Autologe Chondrozytenimplantation nach Art und Umfang des damit verbundenen operativen Eingriffes nach Auffassung des Arbeitsausschusses nicht für die ambulante Versorgung geeignet.

8. Anhang

8.1. Literatur

8.1.1. Literaturrecherche

Suchbegriff	Zeitraum	Treffer	Bemerkungen
AUTOLOG* and CHONDROCYT* and (IM-PLANTATION or TRANSPLANTATION)	medline 66 - 6/98	64	
CHONDROCYT* and IMPLANTATION	EMBASE Pharma- economics 1/88 - 3/98	0	
CHONDROCYT* and IMPLANTATION	AMED 85 - 2/98	0	
Liste der MHH Hannover, Wirth		16	### SN MHH Wirth
articular AND cartilage AND repair	Ovid: Embase 1982-1999, 10.06.99	31	### Ovid Embase 1982-1999, 10.06.
Autologous chondrocyte transplantation	ECRI Health- care Stan- dards 1999	3	### ECRI Health- care Standards 1999

8.1.2. Literaturverzeichnis, Stand 28.03.2000

1. Abel U. Autologe Chondrozyten Implantation, Gutachten. Genzyme Corporation . 6-5-1997.
2. Adamietz P, Goepfert C, Meenen NN. Synergy of transforming growth factor β -1 and insulin-like growth factor stimulating formation of neocartilage by pig articular chondrocyte pellet cultures artilage Repair. 2nd Fribourg Int Sym , Schweiz, 29-31 10 97 1997;27-30.
3. Ahlback S. Osteoarthritis of the knee. A radiographic investigation. Acta Radiol 1968; S 7:277.
4. Albrecht FH. [Closure of joint cartilage defects using cartilage fragments and fibrin glue] Der Verschluss von Gelenkknorpel-Defekten mittels Knorpelfragmenten und Fibrinkleber. Fortschr Med 1983; 101(37):1650-1652.
5. Altman RD, Kates J, Chun LE, Dean DD, Eyre D. Preliminary observations of chondral abrasion in a canine model. Annals of the Rheumatic Diseases 1992; 51(9):1056-1062.
6. Amiel D, Coutts RD, Abel M, Stewart W, Harwood F, Akeson WH. Rib perichondrial grafts for the repair of full-thickness articular- cartilage defects. A morphological and biochemical study in rabbits. J Bone Joint Surg [Am] 1985; 67(6):911-920.
7. Amstutz HC, Dorey F, O'Carroll PF. THARIES resurfacing arthroplasty. Evolution and long-term results. Clin Orthop 1986;(213):92-114.
8. Angermann P, Riegels-Nielsen P. Osteochondrosis Dissecans of the Femoral Condyle Treated with Periosteal Transplantation. Orthopadics 1994; 2:425-428.
9. Anonym. Carticel: New Results Fail to Quell Continuing Criticism. The Joint Letter 1997; 3(2):13-23.
10. Anonym. Verpflanzung von Knorpelzellen hilft bei Sportverletzungen. Ärztezeitung 1998 Oct 26.
11. Anonym. Autologous chondrocyte transplantation [Abstracts]. 85 Meeting AAOS New Orleans 1998.
12. Anonym. Analysis of the clinical results after perichondrial transplantation for cartilage defects of the human knee. 19th Symposium ESOA Joint Destr. Arthritis & Osteoarthritis. 157. 1999.
13. Anselme K, Hardouin P. [Cell culture and orthopedic surgery. II. Medical applications. Diagnosis, biomaterials evaluation, therapy] Culture de cellules et orthopedie. II. Applications medicales: diagnostic, evaluation de biomateriaux, therapie. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1996; 82(8):724-736.
14. Asch L, Asch G. [Ossification after transplantation of model cartilage in the rat patella] Recherches sur l'ossification apres transplantation d'ebauches cartilagineuses de rotule chez le rat. Arch Anat Histol Embryol 1989; 72:81-96.
15. Atala A, Cima LG, Kim W, Paige KT, Vacanti JP, Retik AB et al. Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesicoureteral reflux. J Urol 1993; 150(2 Pt 2):745-747.
16. Atala A, Kim W, Paige KT, Vacanti CA, Retik AB. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with a chondrocyte-alginate suspension. J Urol 1994; 152(2 Pt 2):641-643.
17. AWMF. Gonarthrose, Leitlinienregister Nr 033/004, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie. 10-1-1998.
18. AWMF. Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes, Leitlinienregister Nr 033/024, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie. 22-4-1999.
19. Bahuaud J, Maitrot R, Bouvet R, Kerdiles N, Tovagliari F, Synave J et al. Implantation de chondrocytes autologues pur lésions cartilagineuses du sujet jeune. Chirurgie 1998; 123:568-571.
20. Baker TM, Courtiss EH. Temporalis fascia grafts in open secondary rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 1994; 93(4):802-810.
21. Barber SD, Noyes FR, Mangine RE, McCloskey JW, Hartman W. Quantitative assessment of functional limitations in normal and anterior cruciate ligament-deficient knees. Clin Orthop 1990;(255):204-214.
22. Barone L. Cultured Autologous Chondrocyte Implantation for cartilage repair. Genzyme Corporation 1996.
23. Baumgaertner MR, Cannon-WD J, Vittori JM, Schmidt ES, Maurer RC. Arthroscopic debridement of the arthritic knee. Clin Orthop 1990;(253):197-202.
24. Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, Davis A, Zukor DJ, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis. J Bone Joint Surg [Br] 1992; 74(1):105-110.
25. Beckers JMH, Bulstra SK, Kuijjer R, Bouwmester SJM, van der Linden AJ. Analysis of the clinical results after perichondrial transplantation for cartilage defects of the human knee, Abstrakt eines Vortrages zum 19th Symp. ESOA Joint Destr. Arthritis & Osteoarthritis. 157. 1992.
26. Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Russlies M, Plötz W. Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte, Ermutigende Resultat mit der autologen Chondrozytenimplantation. MMW 1999; 141(45):49-51.
27. Benya PD, Shaffer JD. Dedifferentiated chondrocytes reexpress the differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. Cell 1982; 30(1):215-224.
28. Betthäuser A. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 30-7-1998.
29. Beyer J. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 21-7-1998.
30. Binazzi R, Soudry M, Mestriner LA, Insall JN. Knee arthroplasty rating. J Arthroplasty 1992; 7(2):145-148.
31. Binette F, McQuaid DP, Haudenschild DR, Yaeger PC, McPherson JM, Tubo R. Expression of a Stable Articular Cartilage Phenotype without Evidence of Hypertrophy by Adult Human Articular Chondrocytes In Vitro. J Orthop Res 1998; 16:207-216.
32. BI Cross BI Shield Assoc. Autologous chondrocyte transplantation. 1997.
33. Blevins FT. Treatment of articular cartilage defects in athletes: an analysis of functional outcome and lesion appearance (see comments). Orthopedics 1998; 21(7):761-767.
34. Bobic V. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 1996; 3(4):262-264.

35. Bobic V. The utilisation of osteochondral autologous grafts in the treatment of articular cartilage lesions. *Orthopade* 1999; 28(1):19-25.
36. Böhm P, Holy T, Pietsch-Breitfeld P, Meisner C. Mortality after total knee arthroplasty in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2000; 120:75-78.
37. Braun A, Schumacher G, Heine WD. Fibrin-Kleber osteochondraler Fragmente im Tierexperiment. In: Cotta H, Braun H, editors. *Fibrin-Kleber in Orthopädie und Traumatologie*. New York: Thieme Verlag, 1982: 110-124.
38. Braunstein EM, Brandt KD, Albrecht M. MRI demonstration of hypertrophic articular cartilage repair in osteoarthritis. *Skeletal Radiology* 1990; 19(5):335-339.
39. Breinan H, Minas T, Hsu HP, Nehrer S, Sledge CB, Spector M. Effect of Cultured Autologous Chondrocytes on Repair of Chondral Defects in a Canine Model. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79-A(10):1439-1451.
40. Breinan H, Nehrer S, Minas T, Sledge CB, Spector M. Effects of Cultured Autologous Articular Chondrocytes on Regeneration of Articular Cartilage in a Canine Model and the Future Role of Collagen-GAG Matrices. 2nd Fribourg Int Sym, Schweiz, 29-31 10 97 1997;26.
41. Brittberg M, Sjogren JE, Lindahl A, Peterson L. The influence of fibrin sealant (Tisseel) an osteochondral defect repair in the rabbit knee. 1900: 1-22.
42. Brittberg M, Sjogren JE, Tarkowski A, Peterson L, Lindahl A. Clonal growth of human articular cartilage and role of periosteum in chondrogenesis. 1900: 1-21.
43. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation [see comments]. *N Engl J Med* 1994; 331(14):889-895.
44. Brittberg M, Faxen E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. A prospective 4-year followup of 37 patients. *Clin Orthop* 1994;(307):155-164.
45. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Sjogren JE, Peterson L. [Autologous cartilage cell transplantation. The goal is pain relief and restored joint function] Autolog broskcellstransplantation. Smartlindring och aterstalld ledfunktion ar malet. *Nord Med* 1995; 110(12):330-334.
46. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Sjogren JE, Peterson L. [Autologous chondrocyte transplantation. Pain relief and restored joint function is the target] Autolog broskcells-transplantation. Smartlindring och aterstalld ledfunktion ar malet. *Lakartidningen* 1995; 92(37):3315-3320.
47. Brittberg M. Autologous Chondrocyte Transplantation: The authors reply. *N Engl J Med* 1995; 332:540.
48. Brittberg M, Nilsson A, Lindahl A, Ohlsson C, Peterson L. Rabbit articular cartilage defects treated with autologous cultured chondrocytes. *Clin Orthop* 1996;(326):270-283.
49. Brittberg M. *Cartilage Repair*. Göteborg, Schweden: Göteborg University, 1996.
50. Brittberg M, Lindahl A, Homminga GN, Nilsson A, Isaksson O, Peterson L. A critical analysis of cartilage repair; Letter. *Acta Orthop Scand* 1997; 68(2):186-189.
51. Brittberg M. *Cartilage Metabolism - State of the Art. A new lease on life for NSAIDs* 1998.
52. Bruns J, Kersten P, Lierse W, Silbermann M. Autologous rib perichondral grafts in experimentally induced osteochondral lesions in the sheep knee joint: morphological results. *Virchows Arch* 1992; 421:1-8.
53. Bruns J, Kersten P, Lierse W, Weiss A, Silbermann M. The in vitro influence of different culture conditions on the potential of sheep rib perichondrium to form hyaline-like cartilage. Evaluation of gluing materials used for in vivo graft fixation. *Virchows Arch* 1994; 424(2):169-175.
54. Bruns J. *Osteochondrosis dissecans*. In: Grifka J, editor. *Bücherei der Orthopäden Bd. 64*. Stuttgart: Enke Verlag, 1994.
55. Bruns J, Behrens P. Perichondriumtransplantation bei Gelenkknorpelschäden, klinische Anwendung experimenteller Ergebnisse. *TW Sport + Medizin* 1997; 9:90-94.
56. Bruns J, Kersten P, Silbermann M. Cartilage-flow phenomenon and evidence for it in perichondrial grafting. *Arch Orth Trauma Surg* 1997; 116(1-2):66-73.
57. Buckwalter JA, Rosenberg LC. Electron microscopic studies of cartilage proteoglycans. Direct evidence for the variable length of the chondroitin sulfate-rich region of proteoglycan subunit core protein. *J Biol Chem* 1982; 257(16):9830-9839.
58. Buckwalter JA, Hunziker EB, Lindahl A. Composition and Structure. In: Woo SL, Buckwalter JA, editors. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissue*. Park Ridge IL: AAOS, 1988: 405-425.
59. Buckwalter JA, Rosenberg LC, Coutts R. Articular cartilage: Injury and repair. In: Woo SL, Buckwalter JA, editors. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissue*. Park Ridge IL: AAOS, 1988: 465-482.
60. Buckwalter JA. Mechanical injuries of articular cartilage. In: Finerman GAM, Noyes FR, editors. *Biology and Biomechanics of the Traumatized Synovial Joint: the knee as a Model*. Rosemont IL: AAOS, 1992: 83-96.
61. Buckwalter JA, Woo SL, Goldberg VM, Hadley EC, Booth F, Oegema TR et al. Soft-tissue aging and musculoskeletal function. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(10):1533-1548.
62. Buckwalter JA, Lohmander S. Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(9):1405-1418.
63. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A. Restoration of injured or degenerated articular cartilage. *J Am Acad Orthop Surg* 1994; 2:192-201.
64. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 1997; 47:477-486.
65. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 1997; 47:487-504.
66. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular Cartilage Part II. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A:612-632.
67. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage. Part I: Tissue design and chondrocyte-matrix interaction. *J Bone Joint Surg* 1997; 79A:600-611.
68. Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage repair and transplantation. *Arthritis & Rheumatism* 1998; 41(8):1331-1342.

69. Buija J. Die Züchtung von autologem Knorpelgewebe für die rekonstruktive Chirurgie: Möglichkeiten und Grenzen. *Laryngorhinootologie* 1995; 74:205-210.
70. Buija J, Sittinger M, Pitzke P, Wilmes E, Hammer C. Synthesis of human cartilage using organotypic cell culture. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993; 55(6):347-351.
71. Buija J. [Effect of growth factors on cell proliferation and matrix synthesis in cultured human chondrocytes] Einfluss von Wachstumsfaktoren auf die Zellproliferation und Matrixsynthese von kultivierten menschlichen Chondrozyten. *Laryngorhinootologie* 1995; 74(7):444-449.
72. Buija J, Sittinger M, Minuth WW, Hammer C, Burmester G, Kastenbauer E. Engineering of cartilage tissue using bioresorbable polymer fleeces and perfusion culture. *Acta Otolaryngol Stockh* 1995; 115(2):307-310.
73. Buija J. [Culturing autologous cartilage tissue for reconstructive surgery: possibilities and limits] Die Züchtung von autologem Knorpelgewebe für die rekonstruktive Chirurgie: Möglichkeiten und Grenzen. *Laryngorhinootologie* 1995; 74(4):205-210.
74. Burkart A, Imhoff AB. Correlation of MRI, Arthroscopy and Histology after Chondrocyte Transplantation - First Results, Abstract, II. Internationaler Kniekurs - Arthroskopie und -chirurgie, München. 1998.
75. Burkart A, Imhoff AB. Die Tibiaumstellungsosteotomie beim Sportler, Vortrag Jour fixe: Der Knorpelschaden des Sportlers, München. 10-6-1998.
76. Caplan AI, Fink J, Goto T, Linton AE, Young RG, Wakitani S et al. Mesenchymal stem cells and tissue repair. In: Jackson DW, Arnoczky SP, Frank CB, Woo SL, Simon TM, editors. *The anterior cruciate ligament: Current and future concepts*. New York: Raven Press, 1993: 405-417.
77. Caplan AI, Elyaderani M, Mochizuki Y, Wakitani S, Goldberg VM. Principles of cartilage repair and regeneration. *Clin Orthop* 1997;(342):254-269.
78. Caplan AI, Elyaderani M, Mochizuki Y, Wakitani S, Goldberg VM. Principles of cartilage repair and regeneration. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1997; Issue 342(pp 254-269).
79. Chen FS, Frenkel SR, Di CP. Chondrocyte transplantation and experimental treatment options for articular cartilage defects. *Am J Orthop* 1997; 26(6):396-406.
80. Childers JCJ, Ellwood SC. Partial chondrectomy and subchondral bone drilling for chondromalacia. *Clin Orthop* 1979; 144:114-120.
81. Chu CR, Monosov AZ, Amiel D. In situ assessment of cell viability within biodegradable polylactic acid polymer matrices. *Biomaterials* 1995; 16(18):1381-1384.
82. Chu CR, Coutts RD, Yoshioka M, Harwood FL, Monosov AZ, Amiel D. Articular cartilage repair using allogeneic perichondrocyte-seeded biodegradable porous polylactic acid (PLA): A tissue-engineering study. *Journal of Biomedical Materials Research* 1995; 29(9):1147-1154.
83. Chu CR, Dounchis JS, Yoshioka M, Sah RL, Coutts RD, Amiel D. Osteochondral repair using perichondrial cells: A 1-year study in rabbits. *Clinical Orthopaedics & Related Research* 1997; Issue 340(pp 220-229).
84. Convery FR, Akeson WH, Keown GH. The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop* 1972; 82:253-262.
85. Convery FR, Meyers MH, Akeson WH. Fresh osteochondral allografting of the femoral condyle. *Clin Orthop* 1991;(273):139-145.
86. Convery FR, Akeson WH, Amiel D, Meyers MH, Monosov A. Long-term survival of chondrocytes in an osteochondral articular cartilage allograft. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(7):1082-1088.
87. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997; 13(4):456-460.
88. Czitrom AA, Keating S, Gross AE. The viability of articular cartilage in fresh osteochondral allografts after clinical transplantation. *J Bone Joint Surg [Am]* 1990; 72(4):574-581.
89. Dahmen G. [Fixation possibilities of cartilage graft suture or tissue adhesive]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1972; 110(6):719-726.
90. DeHaven KE. Diagnosis of acute knee injuries with hemarthrosis. *Am J Sports Med* 1980; 8(1):9-14.
91. Desjardins MR, Hurtig MB, Palmer NC. Heterotopic transfer of fresh and cryopreserved autogenous articular cartilage in the horse. *Vet Surg* 1991; 20(6):434-445.
92. Deutschsprachige Arbeitsgemeinschaft für Arthroskopie. *Arthroskopie*. *Arthroskopie* 12[1]. 1999.
93. Dhawan A, Hospodar PP. Suture fixation as a treatment for acute traumatic osteochondral lesions. *Arthroscopy* 1999; 15(3):307-311.
94. Dietzel. Gelenknorpelersatz durch autologe Periostlappentransplantate am adulten Kaninchen, Dissertation Friedrich Schiller Universität Jena. 1995.
95. Donald PJ. Cartilage grafting in facial reconstruction with special consideration of irradiated grafts. *Laryngoscope* 1986; 96(7):786-807.
96. Downes S, Archer RS, Kayser MV, Patel MP, Braden M. The regeneration of articular cartilage using a new polymer system. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine* 1994; 5(2):88-95.
97. Draenert K, Draenert Y. A new procedure for bone biopsies and cartilage and bone transplantation. *Sandorama* 1987; 3:5-12.
98. Dzioba RB. The classification and treatment of acute articular cartilage lesions. *Arthroscopy* 1988; 4(2):72-80.
99. ECRI. Autologous chondrocyte transplantation. 1998.
100. Eder M, Gedigk P. *Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie*. Springer Verlag, 1975.
101. Eitschberger E, Gammert C, Heine WD. [The histological changes in cartilage (incus) in the middle ear after conservation--an animal study (author's transl)] Über das histologische Verhalten von Knorpel (Ambossgelenkpfanne) im Mittelohrraum nach unterschiedlicher Konservierung. Eine tierexperimentelle Studie. *HNO* 1977; 25(12):419-423.
102. Eitschberger E, Merklein C, Masing H, Pesch HJ. [Histological findings following cartilage transplantation in experimental animal septoplasties (author's transl)] Das histologische Verhalten plangeschlagenen Septumknorpels nach Retransplantation zur Versteifung der hinteren Septumregion. *HNO* 1980; 28(5):158-160.

103. Engkvist O, Johansson SH, Ohlson L, Skoog T. Reconstruction of articular cartilage using autologous perichondrial grafts. A preliminary report. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1975; 9(3):203-206.
104. Engkvist O, Skoog V, Pastacaldi P, Yormuk E, Juhlin R. The cartilaginous potential of the perichondrium in rabbit ear and rib. A comparative study in vivo and in vitro. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13(2):275-280.
105. Engkvist O, Wilander E. Formation of cartilage from rib perichondrium grafted to an articular defect in the femur condyle of the rabbit. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13(3):371-376.
106. Erggelet C. Cartilage Repair Registry. 2nd Fribourg Int Sym, Schweiz, 29-31 10 97 1997;27-30.
107. Erggelet C, Steinwachs M, Reichelt A. Die Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95(22):A-1379-1382.
108. Erggelet C, Steinwachs M. Behandlung von Knorpeldefekten: Chondrozytentransplantation und Fibrinklebung. *Die gelben Hefte* 1998; 38:65-70.
109. Eriksson E. Treatment of deep cartilage knee defects [editorial; comment]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998; 6(4):201.
110. Fastenberg DM, Diddie KR, Sorgente N, Ryan SJ. A comparison of different cellular inocula in an experimental model of massive periretinal proliferation. *Am J Ophthalmol* 1982; 93(5):559-564.
111. FDA. TALK Paper: FDA Grants Accelerated Approval to Help Repair Damaged Knee Cartilage. 25-8-1995.
112. FDA. BLA 96-0372 Herstellungserlaubnis an Genzyme USA zu Studienzwecken. 22-8-1997.
113. Fengler, Franz. Chondrozyten proliferation im Gelenkknorpel bei beginnender Arthrose - exp. Untersuchungen. *Z exp chir Transplant künstl Organe, Berlin* 1983; 16(4):235-244.
114. Ficat RP, Ficat C, Gedeon P, Toussaint JB. Spongialization: A new treatment for diseased patellae. *Clin Orthop* 1979;74-83.
115. Flandry F, Hunt JP, Terry GC, Hughston JC. Analysis of subjective knee complaints using visual analog scales. *American Journal of Sports Medicine* 1991; 19(2):112-118.
116. Freed LE, Grande DA, Lingbin Z, Emmanuel J, Marquis JC, Langer R. Joint resurfacing using allograft chondrocytes and synthetic biodegradable polymer scaffolds. *J Biomed Mater Res* 1994; 28(8):891-899.
117. Freed LE, Vunjak NG, Biron RJ, Eagles DB, Lesnoy DC, Barlow SK et al. Biodegradable polymer scaffolds for tissue engineering. *Biotechnology N Y* 1994; 12(7):689-693.
118. Frick SL, Hanley-EN J, Meyer-RA J, Ramp WK, Chapman TM. Lumbar intervertebral disc transfer. A canine study. *Spine* 1994; 19(16):1826-1834.
119. Fritsch KG, Josimov-Alasevic O. Chondrogenese durch autologe Chondrozytentransplantation (ACT). *Arthroskopie* 1999; 12:43-49.
120. Fritsch KG. Die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT); Vortrag zur 63. Jahrestagung der DG für Unfallchirurgie 17.-20.11.1999 Berlin. 1999.
121. Fujisato T, Sajiki T, Liu Q, Ikada Y. Effect of basic fibroblast growth factor on cartilage regeneration in chondrocyte-seeded collagen sponge scaffold. *Biomaterials* 1996; 17(2):155-162.
122. Furukawa T, Eyre DR, Koide S, Glimcher MJ. Biochemical studies on repair cartilage resurfacing experimental defects in the rabbit knee. *J Bone Joint Surg Am* 1980; 62(1):79-89.
123. Gaissmaier C, Fritz J, Müller JE, Krackhardt T, Rether JR, Höntzsch D et al. Autologe Knorpelzelltransplantation - Indikation und Technik. *Akt Traumatol* 1998; 28:245-250.
124. Garrett JC. Osteochondral allografts. *Instr Course Lect* 1993; 42:355-358.
125. Garrett JC. Fresh osteochondral allografts for treatment of articular defects in osteochondritis dissecans of the lateral femoral condyle in adults. *Clin Orthop* 1994;(303):33-37.
126. Gautier E, Jakob RP. Stellenwert von Umstellungsosteotomien - Indikationen, Technik, Ergebnisse. *Ther Umsch* 1996; 53(10):790-796.
127. Gehlbach SH. *Interpreting the Medical Literature*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1993.
128. Genzyme. Cartilage Repair Registry, Periodic Report. 1998.
129. Ghadially FN, Thomas I, Oryschak AF, Lalonde JM. Long-term results of superficial defects in articular cartilage: a scanning electron-microscope study. *J Pathol* 1977; 121(4):213-217.
130. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, Gross AE. Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79(6):1008-1013.
131. Gibson-Gamble J. *The musculoskeletal system*. New York: Raven Press, 1988.
132. Gillogly SD, Voight M, Blackburn T. Treatment of Articular Cartilage Defects of the Knee With Autologous Chondrocyte Implantation. *JOSPT* 1998; 28(4):241-251.
133. Gillquist J, Hagberg G, Oretrop N. Arthroscopy in acute injuries of the knee joint. *Orthop Scand* 1977; 48:190-196.
134. Gillquist J, Messner K. A critical analysis of cartilage repair; Letter. *Acta Orthop Scand* 1997; 68(2):189-191.
135. Girdler NM. The role of mandibular condylar cartilage in articular cartilage repair. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1997; 79(1):28-37.
136. Glansbeek HL, Van Beuningen HM, Vitters EL, Van der Kraan PM, Van d, Berg WB. Stimulation of articular cartilage repair in established arthritis by local administration of transforming growth factor-beta into murine knee joints. *Laboratory Investigation* 1998; 78(2):133-142.
137. Göbel A. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 27-7-1998.
138. Grande DA, Singh IJ, Pugh J. Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation. *Anat Rec* 1987; 218(2):142-148.
139. Grande DA, Pitman MI, Peterson L, Menche D, Klein M. The repair of experimentally produced defects in rabbit articular cartilage by autologous chondrocyte transplantation. *J Orthop Res* 1989; 7(2):208-218.
140. Grifka J. *Arthroskopische Therapie der Gonarthrose - Klinische und experimentelle Untersuchungen zu operativen und perioperativen Fragestellungen*. Habilitationsschrift, Bochum. 1993.

141. Grifka J. Arthroskopische Therapie der Gonarthrose in Abhängigkeit vom Grad der Chondromalazie. *Arthroskopie* 1993; 6:201-211.
142. Grifka J. Kniegelenkarthrose. Stuttgart: Thieme, 1994.
143. Grifka J, Kalteis T, Plitz W, Knaup C, Anders S, Philippou S. Möglichkeiten der gelenkerhaltenden Goarthrosetherapie mittels Arthroskopie und ergänzender intraartikulärer Verfahren. *Arthroskopie* 1999; 12:9-16.
144. Gruber R, Sittinger M, Bujia J. [In vitro cultivation of human chondrocytes using autologous human serum supplemented culture medium: minimizing possible risk of infection with pathogens of prion diseases] Untersuchungen zur In-vitro-Kultivierung von Humanchondrozyten bei Einsatz von autologem Human-serum als Mediumzusatz: Minimierung des möglichen Risikos einer Infektion mit Erregern von Prionen-Erkrankungen. *Laryngorhinootologie* 1996; 75(2):105-108.
145. Gruber R, Sittinger M, Bujia J. Untersuchungen zur In-vitro-Kultivierung von Humanchondrozyten bei Einsatz von autologem Humanserum als Mediumzusatz: Minimierung des möglichen Risikos einer Infektion mit Erregern von Prionen-Erkrankungen. *Laryngo-Rhino-Otol* 1996; 75:105-108.
146. Haeuselmann HJ, Hunziker EB. [Lesions of articular cartilage and their treatment] Läsionen des Gelenkknorpels und ihre Behandlung. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127(46):1911-1924.
147. Haeuselmann HJ. Healing Enhancement with Chondrocyte Transplantation and Other Means. *Sports Medicine and Arthroscopy Review* 1998; 6:50-59.
148. Haeuselmann HJ, Flura T, Marti C, Hauser N, Hedbom E. Von der Chondrozytenkultur zum Gelenkknorpelersatz. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(824):832.
149. Haggart GE. Surgical Treatment of degenerative arthritis of the knee joint. *N Engl J Med* 1947; 236:971.
150. Hangody L, Karpati Z, Szigeti I, Sykssd L. Clinical Experience with the Mosaic Technique. *Review of Osteology* 1996; 4:32-36.
151. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb I, Udvarhelyi I. Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1997; 5(4):262-267.
152. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb I, Udvarhelyi I, Toth J et al. Autogenous Osteochondral Graft Technique for Replacing Knee Cartilage Defects in Dogs. *Orthopaedics Int Ed* 1997; 5(3):175-181.
153. Hangody L. Experimental basis for autologous osteochondral pegs transfer, the technique of autologous osteochondral mosaicplasty. 2nd Fribourg Int Sym , Schweiz, 29-31 10 97 1997.
154. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Szerb I, Eberhardt R. Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique - a preliminary report. *Foot and Ankle International* 1997; 18(10):628-634.
155. Hangody L. Mosaicplasty in the Treatment of the Focal Chondral and Osteochondral Defects. *Newsletter International Cartilage Repair Society Spring* 1998. 1998.
156. Hardingham T, Venn G. Articular cartilage repair after exposure to interleukin 1. *Revue du Praticien* 1996; 46(19 SUPPL.):S37-S41.
157. Häuselmann HJ, Flura T, Marti C, Hauser N, Hedbom E. [From chondrocyte culture to joint cartilage replacement. Development of de novo cartilage in vitro]. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128(21):824-832.
158. He L. [Allotransplantation of meniscus in dog's knee. An experimental study]. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih* 1992; 30(1):21-4,62.
159. Helbing C, Neugebauer R, Mohr W. [In vitro cultured chondrocytes as homologous cartilage transplant] In vitro kultivierte Chondrocyten als homologes Knorpeltransplantat. *Hefte Unfallheilkd* 1979; 138:319-322.
160. Hernigou P. A 20-year follow-up study of internal gonarthrosis after tibial valgus osteotomy. Single versus repeated osteotomy. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1996; 82(3):241-250.
161. Hertel, Hornung. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 17-7-1998.
162. Hoikka VE, Jaroma HJ, Ritsila VA. Reconstruction of the patellar articulation with periosteal grafts. 4- year follow-up of 13 cases. *Acta Orthop Scand* 1990; 61(1):36-39.
163. Holtzer H, Abbott J, Lash J, Holtzer S. The loss of phenotypic traits by differentiated cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1960; 46:1533.
164. Homminga GN, van der Linden TJ, Terwindt-Rouwenhorst EA, Drukker J. Repair of articular defects by perichondrial grafts. Experiments in the rabbit. *Acta Orthop Scand* 1989; 60(3):326-329.
165. Homminga GN, Bulstra SK, Bouwmeester PS, van-der LA. Perichondral grafting for cartilage lesions of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72(6):1003-1007.
166. Horn V, Papoušek F, Havelka S. Experimental arthrosis induced by chemical damage to cartilage. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 1988; 126(1):71-75.
167. Howell DS, Altman RD. Cartilage repair and conservation in osteoarthritis. A brief review of some experimental approaches to chondroprotection. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19(3):713-724.
168. Hsieh PC, Thanapipatsiri S, Anderson P. Repair of articular cartilage defects with periosteum, 41th Annual Meeting ORS Orlando Fl. 172-29. 1995.
169. Hubbard MJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle. A five-year study. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(2):217-219.
170. Hunter W. On the structure and diseases of articulating cartilages. *Philos Trans Roy Soc* 1900; 42(B):514-521.
171. Hunter W. Of the structure and disease of articulating cartilages. 1743 [classical article]. *Clin Orthop* 1995;(317):3-6.
172. Hunziker EB, Rosenberg LC. Repair of partial-thickness defects in articular cartilage: cell recruitment from the synovial membrane. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78(5):721-733.
173. Hunziker EB. Gelenkknorpel: Ist er reparierbar? Methoden zur Stimulation der Gelenkreparation. *Rheumatol Eur* 1998; 27:57-58.
174. Hunziker EB. Articular cartilage repair: Are the intrinsic biological constraints undermining this process insuperable? *Osteoarthritis & Cartilage* 1999; 7(1):15-28.

175. Hurtig MB, Novak K, McPherson R, McFadden S, McGann LE, Mul dK et al. Osteochondral dowel transplantation for repair of focal defects in the knee: an outcome study using an ovine model. *Vet Surg* 1998; 27(1):5-16.
176. ICRS International Cartilage Repair Society UoBPI. Experts from the International Cartilage Repair Society Semi-Annual Meeting. FOCUS: Reports and Expert Commentary ed. Boston, Massachusetts: 1998.
177. Imhoff AB, Minotti O, Schreiber A. 15 Jahresresultate nach konservativer und opeartiver Behandlung der Osteochondrosis dissecans am Knie. *Arthroskopie* 1992; 5:10-15.
178. Imhoff AB. The use of lasers in orthopaedic surgery. *Operative Techniques in Orthopedics* 1995; 5:192-203.
179. Imhoff AB, Ottl GM, Burkart A, Traub S. Osteochondral autologous transplantation in various joints. *Orthopade* 1999; 28(1):33-44.
180. Insall J. The Pridie debridement operation for osteoarthritis of the knee. *Clin Orthop* 1974; 101(01):61-67.
181. Iwasaki M, Nakahara H, Nakata K, Nakase T, Kimura T, Ono K. Regulation of proliferation and osteochondrogenic differentiation of periosteum-derived cells by transforming growth factor-beta and basic fibroblast growth factor. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(4):543-554.
182. Jackson DW, Halbrecht J, Proctor C, Van SD, Simon TM. Assessment of donor cell and matrix survival in fresh articular cartilage allografts in a goat model. *J Orthop Res* 1996; 14(2):255-264.
183. Jackson DW, Simon TM. Current Concepts: Chondrocyte Transplantation (und Leserbrief). *Arthroscopy The journal of Arthroscopic and Related Surgery* 1996; 12(6):732-738.
184. Jackson RW, Marans HJ, Silver RS. Arthroscopic treatment of degenerative arthritis of the knee. *J Bone Joint Surg* 1988; 70A:332.
185. Jackson RW. Arthroscopic treatment of degenerative arthritis. In: McGinty JB, editor. *Operative Arthroscopy*. New York: Raven Press, 1991: 319-323.
186. Jakob RP. Mosaicplasty in defects over 4 cm2 and indications outside the knee. 2nd Fribourg Int Sym , Schweiz, 29-31 10 97 1997.
187. Jakob RP, Gautier E. Komplexes Knie trauma - Knorpelverletzungen. *Swiss Surg* 1998; 4:296-310.
188. Janssen G. Chondropathy of the patella as pre-arthritis of the knee, its causes and treatment based on results after abrasio paellae. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1974; 112:1036-1044.
189. Johnson LL. Arthroscopic abrasion arthroplasty. In: McGinty JB, editor. *Operative Arthroscopy*. New York: Raven Press, 1991: 341-360.
190. Johnstone B, Yoo JU, Barry FP. In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal cells. 42nd Annual Meeting ORS Atlanta GA. P65-11. 1996.
191. Josimov-Alasevic O, Fritsch KG. Knorpelzellregenerationstherapie durch autologe Knorpelzelltransplantate. *Dtsch med Wschr* 1998; 122:1463-1464.
192. Kadiyala S, Young RG, Thiede MA, Bruder SP. Culture expanded canine mesenchymal stem cells possess osteochondrogenic potential in vivo and in vitro. *Cell Transplant* 1997; 6(2):125-134.
193. Kandel RA, Pritzker KP, Langer F, Gross AE. The pathologic features of massive osseous grafts. *Hum Pathol* 1984; 15(2):141-146.
194. Kandel RA, Chen H, Clark J, Renlund R. Transplantation of cartilagenous tissue generated in vitro into articular joint defects. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1995; 23(5):565-577.
195. Karvonen RL, Negendank WG, Fraser SM, Mayes MD, An T, Fernandez MF. Articular cartilage defects of the knee: correlation between magnetic resonance imaging and gross pathology. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(9):672-675.
196. Kawamura S, Wakitani S, Kimura T, Maeda A, Caplan AI, Shino K et al. Articular cartilage repair: Rabbit experiments with a collagen gel-biomatrix and chondrocytes cultured in it. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1998; 69(1):56-62.
197. Kawiak J, Moskalewski S, Hynek A. Reconstruction of the elastic cartilage by isolated chondrocytes in autogeneic transplants. *Sb Ved Pr Lek Fak Karlovy Univerzity Hradci Kralove* 1969;Suppl-5.
198. Kawiak J, Moskalewski S, Hinek A. Reconstruction of the elastic cartilage by isolated chondrocytes in autogeneic transplants. *Acta Anat Basel* 1970; 76(4):530-544.
199. Keller J, Andreassen TT, Joyce F, Knudsen VE, Jørgensen PH, Lucht U. Biomechanical properties in osteochondral fractures fixed with fibrin sealant or Kirschner wire. In: Schlag G, Redel A, editors. *Fibrin sealant in operative medicine*. New York: Springer-Verlag, 1990.
200. Kim W, Moran M, Keeley FW. The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg* 1991; 73A:1301-1315.
201. Klein W. Die maschinelle arthroskopische Chirurgie der Gonarthrose. *Arthroskopie* 1988; 1:109-115.
202. Korkkala O, Hukkanen H. Autogenous osteoperiosteal grafts in the reconstruction of full thickness joint surface defects. *Int Orthop* 1991; 15:233-237.
203. Könings P, Böhm HJ. Die Knorpelzelltransplantation. *Akt Traumatol* 1998; 28:S19-S23.
204. Kramer J, Scheurecker A, Mohr E. [Osteochondral lesions]. *Radiologe* 1995; 35(2):109-116.
205. Kramer KL, Maich FP. Scores, Bewertungsschememata und Klassifikationen in Orthopädie und Traumatologie. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1993.
206. Krech R. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 11-7-1998.
207. Kreder HJ, Moran M, Keeley FW, Salter RB. Biologic resurfacing of a major joint defect with cryopreserved allogeneic periosteum under the influence of continuous passive motion in a rabbit model. *Clin Orthop* 1994;(300):288-296.
208. Kruse, Mayer, MDS Baden-Württemberg, MDK Baden-Württemberg. "Anale Inkontinenz und ihre Behandlung durch die Dynamische Gracilis-Plastik" Sozialmedizinische Bewertung, MDS, MDK Baden-Württemberg. 14-18. 1997.
209. Kuhn JE, Greenfield ML, Wojtyls EM. A statistics primer. Types of studies in the medical literature. *Am J Sports Med* 1997; 25(2):272-274.
210. Kunz. Zur Regeneration des Knorpelgewebes. *Verh Anat Ges* 1977; 71:473-476.
211. Kurth J. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 4-8-1998.

212. Kusayama T, Tomatsu T, Akasaka O, Imai N. Autogenous meniscus grafts in articular cartilage defects--an experimental study. *Tokai J Exp Clin Med* 1991; 16(2):145-151.
213. Landon GC, Galante JO, Casini J. Essay on total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1985;(192):69-74.
214. Lanzo A. Articular cartilage repair: A review. *EINSTEIN Q J BIOL MED*, Vol 7(3) (pp 131-138), 1989.
215. LaPrade RF, Swiontkowski MF. New Horizons in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee. *JAMA* 1999; 281(10):876-877.
216. Li J, Xu P, Chen H, Yang Z, Zhang Q. Improvement of tracheal autograft survival with transplantation into the greater omentum. *Ann Thorac Surg* 1995; 60(6):1592-1596.
217. Livesley PJ. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle [letter]. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(5):854.
218. Loehnert J, Josimov-Alasevic O, Fritsch KG. Autologous Chondrocyte Transplantation for the Regeneration of Articular Cartilage in the Knee; early Clinical Results. 2nd Fribourg Int Sym , Schweiz, 29-31 10 97 1997;72.
219. Loehnert J, Josimov-Alasevic O, Feldt S, Fritsch KG. Autologous Chondrocyte Transplantation for the Regeneration of Articular Cartilage in the Knee; early Clinical Results. *Bone* 1998; 22(3 S):C149.
220. Loehnert J, Ruhnau K, Gossen A, Bernsmann K, Wiese M. Autologe Chondrozytenimplantation (ATC) im Kniegelenk. *Arthroskopie* 1999; 12:34-42.
221. Loehnert J. Indikation, Technik und Ergebnisse nach Autologer Chondrozytentransplantation; Vortrag zur 63. Jahrestagung der DG für Unfallchirurgie 17.-20.11.1999 Berlin. 1999.
222. Lohner J. [Regeneration of hyalin cartilage in the knee joint by treatment with autologous chondrocyte transplants--initial clinical results]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:1205-7:1205-1207.
223. Lyyra T, Jurvelin J, Pitkanen P, Vaatainen U, Kiviranta I. Indentation instrument for the measurement of cartilage stiffness under arthroscopic control. *Medical Engineering & Physics* 1995; 17(5):395-399.
224. Magnuson PB. Joint debridement. Surgical treatment of degenerative arthritis. *Surg Gynec and Obstet* 1941; 73:1-9.
225. Mahomed MN, Beaver RJ, Gross AE. The long-term success of fresh, small fragment osteochondral allografts used for intraarticular post-traumatic defects in the knee joint. *Orthopedics* 1992; 15(10):1191-1199.
226. Malinin TI, Wagner JL, Pita JC, Lo H. Hypothermic storage and cryopreservation of cartilage. An experimental study. *Clin Orthop* 1985;(197):15-26.
227. Mandelbaum BR, Browne JE, Fu F, Micheli L, Mosely JB, Erggelet C et al. Articular Cartilage Lesions of the Knee. *Am J Sports Med* 1998; 26(6):853-861.
228. Mankin HJ. The reaction of articular cartilage to injury and osteoarthritis (second of two parts). *N Engl J Med* 1974; 291(25):1335-1340.
229. Mankin HJ. The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64(3):460-466.
230. Mankin HJ. Chondrocyte transplantation--one answer to an old question [editorial; comment]. *N Engl J Med* 1994; 331(14):940-941.
231. Manning WK, Bonner WMJ. Isolation and culture of chondrocytes from human adult articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1967; 10(3):235-239.
232. Marco F, Lopez-Oliva F, JM FF-A, de Pedro JA, Perez AJ, Leon C et al. Osteochondral allografts for osteochondritis dissecans and osteonecrosis of the femoral condyles. *Int Orthop* 1993; 17(2):104-108.
233. Marlovits S, MÖser D, Kruber D, Grasslobler M, Kutscher-Lissberg F, Marlovits T et al. Morphological observations of aged human articular chondrocytes in cell culture. *Bone* 1998; 22(3):Suppl. Abs. C 151.
234. Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H. Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy* 1993; 9(3):318-321.
235. Mayhew TA, Williams GR, Senica MA, Kuniholm G, Du MG. Validation of a quality assurance program for autologous cultured chondrocyte implantation. *Tissue Eng* 1998; 4(3):325-334.
236. McPherson JM, Tubo R, Barone L. Chondrocyte transplantation [letter]. *Arthroscopy* 1997; 13(4):541-547.
237. MDK. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation. 23-1-1998.
238. MDK Schleswig-Holstein. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation. 5-9-1997.
239. Meenen NM, Rischke B, Adamietz P, Dauner M, Fink J, Gopfert C et al. [Treatment of cartilage defects] Knorpeldefektbehandlung. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1998; 115:568-576.
240. Meenen NN, Jures TT, Adamietz P, Lorke DE, Dallek M, Jungbluth KH. Der Effekt von synthetischer Hydroxylapatitkeramik auf Langzeitkulturen isolierter Chondrozyten. *Unfallchirurgie* 1993; 19:257-266.
241. Meenen NN. Influence of various biomaterials on proliferated chondrocytes in vitro. 2nd Fribourg Int Sym , Schweiz, 29-31 10 97 1997.
242. Meenen NN. Knorpeldefektbehandlung ER 236, Eine aktuelle Bestandsaufnahme - Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 28.04.-02.05.98 Berlin. 1998.
243. Messner K, Gillquist J. Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop Scand* 1996; 67:523-529.
244. Messner K, Maletius W. The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: A 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand* 1996; 37:165-168.
245. Messner K. Knorpelersatzoperationen mit vorkultivierten Zellen. *Orthopäde* 1999; 28(1):61-67.
246. Milgram JW. Injury to articular cartilage joint surfaces. I. Chondral injury produced by patellar shaving: a histopathologic study of human tissue specimens. *Clin Orthop* 1985;(192):168-173.
247. Minas T, Nehrer S. Current concepts in the treatment of articular cartilage defects. *Orthopedics* 1997; 20(6):525-538.
248. Minas T. Management of the Arthritic Knee Without Total Knee Replacement: What Works, What Doesn't Work, What the Future Holds. Cartilage Repair Techniques Including Chondrocyte Transplantation. Their Role in Focal Chondral Damage to the Knee. *Am Academy of Orthopedic Surgeons, 1998 Ann Meeting* 1998.
249. Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop* 1998; 27(11):739-744.
250. Minas T. Chondrocyte Implantation in the Repair of Chondral Lesions of the Knee: Economics and Quality of Life (und Leserbrief). *Am J Orthop* 1998; 27(11):739-744.

251. Minas T. The role of cartilage repair techniques, including chondrocyte transplantation, in focal chondral knee damage. *Instr Course Lect* 1999; 48:629-43:629-643.
252. Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. *Clin Sports Med* 1999; 18(1):13-vi.
253. Minns RJ, Flynn M. Intra-articular implant of filamentous carbon fibre in the experimental animal. *J Bioeng* 1978; 2(3-4):279-286.
254. Minns RJ, Denton MJ, Dunstone GH, Sunter JP. An experimental study of the use of a carbon fibre patch as a hernia prosthesis material. *Biomaterials* 1982; 3(4):199-203.
255. Minns RJ, Muckle DS, Donkin JE. The repair of osteochondral defects in osteoarthritic rabbit knees by the use of carbon fibre. *Biomaterials* 1982; 3(2):81-86.
256. Minns RJ, Bett JA, et al. Carbon Fibre Arthroplasty of the Knee: preliminary Clinical Experience in a New Concept of Biological Resurfacing. In: Noble J, Galasko CSB, editors. *Recent Developments in Orthopedic Surgery*. Manchester: Manchester University Press, 1987.
257. Minns RJ, Muckle DS. Mechanical and histological response of carbon fibre pads implanted in the rabbit patella. *Biomaterials* 1989; 10(4):273-276.
258. Mitchell N, Shepard N. The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(2):230-233.
259. Mitchell N, Shepard N. Effect of patellar shaving in the rabbit. *J Orthop Res* 1987; 5(3):388-392.
260. Mochizuki Y. An experimental study of articular cartilage repair with synovial cell autograft. *Journal of the Japanese Orthopaedic Association* 1995; 69(8):S1753.
261. Modl JM, Sether LA, Haughton VM, Kneeland JB. Articular cartilage: correlation of histologic zones with signal intensity at MR imaging. *Radiology* 1991; 181(3):853-855.
262. Mont MA, Jones LC, Vogelstein BN, Hungerford DS. Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment [In Process Citation]. *Am J Sports Med* 1999; 27(5):617-620.
263. Mosely JB, Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Results of a pilot study. *Am J Sports Med* 1996; 24(1):28-34.
264. Moskalewski S, Rybicka E. The influence of the degree of maturation of donor tissue on the reconstruction of elastic cartilage by isolated chondrocytes. *Acta Anat Basel* 1977; 97(2):231-240.
265. Moskalewski S, Bator S. Regenerating rib cartilage tentatively used as a source of chondrocytes for transplantation. *Arch Immunol Ther Exp Warsz* 1985; 33(5):685-692.
266. Moskowitz RW, Howell DS, Goldberg VM, Martin HJ. *Osteoarthritis. Diagnosis and Medical / Surgical Management*. 2 ed. Philadelphia: Saunders, 1992.
267. Mow VC, Kuei SC, Lai WM, Armstrong CG. Biphasic creep and stress relaxation of articular cartilage in compression? Theory and experiments. *J Biomech Eng* 1980; 102(1):73-84.
268. Myers ER, Zhu W, Mow VC. Viscoelastic properties of articular cartilage and meniscus. In: Nimni ME, editor. *Collagen Volume II (biochemistry and biomechanics)*. Boca Raton Florida: CRC Press, 1988: 267-288.
269. Naito K. [Chondrogenic potential of a free autogenous periosteal graft for biological resurfacing over a half-thickness defect in a joint surface: an experimental study]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1995; 69(9):767-775.
270. Nakahara H, Bruder SP, Goldberg VM, Caplan AI. In vivo osteochondrogenic potential of cultured cells derived from the periosteum. *Clin Orthop* 1990;(259):223-232.
271. Namba RS, Meuli M, Sullivan KM, Le AX, Adzick NS. Spontaneous repair of superficial defects in articular cartilage in a fetal lamb model. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 1998; 80(1):4-10.
272. Naumann A, Bujia J, Hammer C, Wilmes E. [Autoantibodies against cartilage components: clinical relevance for reconstructive surgery in the area of the head and neck] Autoantikörper gegen Knorpelbestandteile: Klinische Relevanz für die rekonstruktive Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie* 1994; 73(5):253-257.
273. Naumann A, Bujia J. [More precise characterization of humoral immune reactivity to cartilage tissue in patients with resorption of cartilage transplants in the area of the head and neck] Nähere Charakterisierung einer humoralen Immunreaktivität gegen Knorpelgewebe bei Patienten mit Resorptionen von Knorpeltransplantaten im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie* 1995; 74(2):69-75.
274. Nees K. Transplantierte Chondrozyten füllen Knorpeldefekte vollständig auf. *Ärztezeitung* 1998 Sep 4.
275. Nehrer S, Minas T. Bessere Prognose durch neue Verfahren, *Sportorthopädie - Behandlung von Knorpelschäden*. *TW Sport + Medizin* 1996; 8(5):290-295.
276. Nehrer S, Breinau HA, Hsu MP, Sledge CB, Spector M. Tissue engineering in cartilage repair - in vitro and in vivo studies on all seeded matrices. *Symposium on Osteoarthritis. Abstract*. Bochum, 16.-17.01.98. 1998.
277. Neidel J. [Chondrocyte transplantation--an appropriate procedure for the treatment of articular cartilage defects?] Transplantation von Chondrozyten--ein geeignetes Verfahren zur Behandlung von artikulären Knorpeldefekten? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1996; 134(3):Oa20.
278. Nelson BH, Anderson DD, Brand RA, Brown TD. Effect of osteochondral defects on articular cartilage. Contact pressures studied in dog knees. *Acta Orthop Scand* 1988; 59(5):574-579.
279. Nevo Z, Robinson D, Halperin N. Culturing chondrocytes for implantation. In: Maroudas A, Kuettner K, editors. *Methods in Cartilage Research*. London: Academic Press, 1990: 98-100.
280. Newman AP. Articular cartilage repair. *American Journal of Sports Medicine* 1998; 26(2):309-324.
281. Nickolaus B. Knieendoprothetik: Auf dem Weg zur Anerkennung. *Deutsches Ärzteblatt* 1997; 94(5):A-192.
282. Niedermann B, Boe S, Lauritzen J, Rubak JM. Glued periosteal grafts in the knee. *Acta Orthop Scand* 1985; 56(6):457-460.
283. Niklason LE, Langer RS. Advances in tissue engineering of blood vessels and other tissues. *Transpl Immunol* 1997; 5(4):303-306.
284. Noble J. Articular debridement versus washout for degeneration of the medial femoral condyle [letter]. *J Bone Joint Surg Br* 1996; 78(5):854.

285. Noguchi T, Oka M, Fujino M, Neo M, Yamamuro T. Repair of osteochondral defects with grafts of cultured chondrocytes. Comparison of allografts and isografts. *Clin Orthop* 1994;(302):251-258.
286. Novakovitch G. [Cell grafts: current and perspectives. II. Cells and transformation procedure challenge and future] Les greffes de cellules: actualite et perspectives. II. Cellules et procedes de transformations: enjeu et avenir. *Rev Prat* 1997; 47(18 Spec No):S50-S52.
287. Noyes FR, Barber SD, Mooar LA. A rationale for assessing sports activity levels and limitations in knee disorders. *Clin Orthop* 1989;(246):238-249.
288. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. A follow-up report at one year. *J Bone Joint Surg Am* 1988; 70(4):595-606.
289. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB, et al. Durability of regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. *J Bone Joint Surg* 1988; 70:595-606.
290. O'Driscoll SW, Miura Y, Gallay SH. Objective assessment of subjective histochemical scoring system for chondrogenesis. *Trans Orthop Res Soc* 1990; 15:210.
291. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB. The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. *J Bone Joint Surg* 1999; 68A:1017-1035.
292. O'Driscoll SW, Salter RB. The repair of major osteochondral defects in joint surfaces by neochondrogenesis with autogenous osteoperiosteal grafts stimulated by continuous passive motion: an experimental investigation in the rabbit. *Clin Orthop* 1999; 208:131-140.
293. Oettl G, Sigel A, Hof N, Imhoff AB, Hipp E. Osteochondrosis dissecans - stadienabhängige Therapie und Verlaufskontrolle mittels MRT - eine prospektive Studie. *Z Orth* 1997; 35(Supplement):A46.
294. Olin A, Creasman C, Shapiro F. Free physal transplantation in the rabbit. An experimental approach to focal lesions. *J Bone Joint Surg Am* 1984; 66(1):7-20.
295. Otte P. Die Regenerationsfähigkeit des Gelenkknorpels. *Z Orth* 1958; 90:299-303.
296. Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE. The use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(1):65-72.
297. Outerbridge RE. The Etiology of Chondromalacia Patellae. *J Bone Joint Surg* 1961; 43(B):752-757.
298. Paige KT, Cima LG, Yaremchuk MJ, Schloo BL, Vacanti JP, Vacanti CA. De novo cartilage generation using calcium alginate-chondrocyte constructs. *Plast Reconstr Surg* 1996; 97(1):168-178.
299. Passl R, Plenk H, Egkher E. Homologe Knorpeltransplantation im Tierexperiment. In: Cotta H, Braun A, editors. *Fibrinkleber in Orthopädie und Traumatologie*. Stuttgart, New York: G. Thieme Verlag, 1982: 102-105.
300. Peterson L, Menche D, Grande DA. Chondrocyte transplantation. An experimental model in the rabbit. *Transactions from the 1st Annual Orthopedic Research Society* 1984;Palatine 3 218.
301. Peterson L. Articular cartilage injuries treated with autologous chondrocyte transplantation in the human knee. *Acta Orthop Belg* 1996; 62 Suppl 1:196-200.
302. Peterson L, Minas T, Borgstoen S. Review of the clinical experience with autologous chondrocytes implantation for treatment of articular cartilage defects in the knee Abstract of the Meeting of the American Academy of Orthopedic Surgeons. 1997.
303. Peterson L. Autologous Chondrocyte Transplantation: 2-10 Year Follow-up in 219 Patients. *Am Academy of Orthopedic Surgeons, 1998 Ann Meeting* 1998.
304. Petersson IF. Epidemiologische Risikofaktoren für die Arthrose peripherer Gelenke. *Rheumatol Eur* 1998; 27:45-46.
305. Pineda S, Pollack A, Stevenson S, Goldberg V, Caplan A. A semiquantitative scale for histologic grading of articular cartilage repair. *Acta Anatomica* 1992; 143(4):335-340.
306. Pitzke P, Bujia J, Wilmes E, Hammer C. [Cartilage transplantation in the area of the head-neck: comparative study of HLA class II antigen induction to chondrocytes in various culture systems] Knorpeltransplantation im Kopf-Hals-Bereich: vergleichende Untersuchung zur HLA-Klasse-II-Antigen Induktion auf Chondrozyten in verschiedenen Kultursystemen. *Laryngorhinotologie* 1993; 72(3):147-152.
307. Plaza VL, Thonar EJ, Williams JM. Experimentally induced articular cartilage injury: The combined use of misoprostol and diclofenac as therapeutic agents. *American Journal of Therapeutics* 1996; 3(3):204-211.
308. Pongor P, Betts J, Muckle DS, Bentley G. Surface replacement of the knee with woven carbon. *Biomaterials* 1992; 13.
309. Pridie KH. A method of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg* 1959; 41 B:618-619.
310. Prudent Insur Co Am. Autologous chondrocyte transplantation. 1996.
311. Rabie AB, Dan Z, Samman N. Ultrastructural identification of cells involved in the healing of intramembranous and endochondral bones. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996; 25(5):383-388.
312. Radin EL, Burr DB. Hypothesis: joints can heal. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 13(3):293-302.
313. Rahfoth B, Weisser J, Sternkopf F, Aigner T, von-der MK, Brauer R. Transplantation of allograft chondrocytes embedded in agarose gel into cartilage defects of rabbits. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6(1):50-65.
314. Ranawat CS, Shine JJ. Duo-condylar total knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1973; 94:185-195.
315. Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH. Accuracy of Fat-suppresses Three-dimensional Spoiled Gradient-Echo FLASH MR Imaging in the Detection of Patellofemoral Articular Cartilage Abnormalities. *Radiology* 1996; 198:209-212.
316. Reddi AH. Cartilage-derived morphogenetic proteins and cartilage morphogenesis. *Microscopy Research & Technique* 1998; 43(2):131-136.
317. Ritsila VA, Santavirta S, Alhopuro S, Poussa M, Jaroma H, Rubak JM et al. Periosteal and perichondral grafting in reconstructive surgery. *Clin Orthop* 1994;(302):259-265.
318. Robinson PD, Bibb CA. Histologic study of articular cartilage repair in the marmoset condyle. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery* 1993; 51(10):1088-1095.

319. Rodrigo JJ, Steadman RJ, Silliman JF, Fulstone HA. Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg* 1994; 7:109-116.
320. Rubak JM, Poussa M, Ritsila V. Chondrogenesis in repair of articular cartilage defects by free periosteal grafts in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1982; 53(2):181-186.
321. Rudderman RH, Guyuron B, Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 1994; 32(3):250-254.
322. Rudert M, Wirth CJ. Die Knorpelzelltransplantation. *Der Orthopäde* 1997; 26:741-747.
323. Rudert M, Wirth CJ. Knorpelregeneration und Knorpelersatz. *Der Orthopäde* 1998; 27:309-321.
324. Rudert M, Wirth CJ, Schulze M, Reiss G. Synthesis of articular cartilage-like tissue in vitro. *Arch Orthop Trauma Surg* 1998; 117(3):141-146.
325. Rüter A, Wagner M. unknown. 1. Auflage ed. München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1995.
326. Sah RL, Amiel D, Coutts RD. Tissue engineering of articular cartilage. *Current Opinion in Orthopedics* 1995; 6(6):52-60.
327. Sampath TK, Nathanson MA, Reddi AH. In vitro transformation of mesenchymal cells derived from embryonic muscle into cartilage in response to extracellular matrix components of bone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81(11):3419-3423.
328. Sangha O, Wildner M, Behrend C. Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Wissenschaftliche Stellungnahme*. 1-67. 1-10-1999.
329. Sato K, Urist MR. Bone morphogenetic protein-induced cartilage development in tissue culture. *Clin Orthop* 1984;(183):180-187.
330. Schießler W. Ambulante Transplantation von autologem Knorpel am Kniegelenk. *Der niedergelassenen Chirurg* 1999; 3(5):28-36.
331. Schlepckow P, Kopf M. Makro- und mikromorphologische Befunde nach Periostlappentransplantation bei ausgedehnten Knorpeldefekten des Kniegelenks. *Chir Praxis* 1991; 43:273-278.
332. Schmid A. Traumatischer Knorpelschaden - Knorpelglättung. *Unfallheilkunde*. 1900.
333. Schmid A, Schmid F. Results after cartilage shaving studied by electron microscopy. *Am J Sports Med* 1987; 15:386-387.
334. Schneider U. Kultivierungs- und Op-Technik muß optimiert werden. *Deutscher Orthopädenkongress 1999 10/99, Kongressausgabe 1*, 10-10. 1999.
335. Schneider T, Liebau C, Kraemer R, Merk H. 10-Jahres-Analyse nach arthroskopischem Kniegelenkdébridement bei Gonarthrose. *Arthroskopie* 1999; 12:17-21.
336. Schneider U, Herzog F, Breusch SJ, Vettel U. Culturing human cartilage cells for transplantation using bovine serum - is it acceptable? [Abstrakt zu einem Vortrag; 2nd Fribourg Int.Sym., Schweiz, 29-31.10.97]. 69. 1997.
337. Schreyer Th. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert. 22-7-1998.
338. Schroder HM, Kristensen PW, Petersen MB, Nielsen PT. Patient survival after total knee arthroplasty. 5-year data in 926 patients. *Acta Orthop Scand* 1998; 69(1):35-38.
339. Schulz, Dietzel. Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI) / Chondrozyten-Transplantation (ACT) auf Veranlassung der DGKKT, Herr Prof. Löhnert.
340. Sellers RS, Peluso D, Morris EA. The effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) on the healing of full-thickness defects of articular cartilage. *Journal of Bone & Joint Surgery - American Volume* 1997; 79(10):1452-1463.
341. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ. Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1993; 75(4):532-553.
342. Shiro R. An experiment of articular cartilage repair by control of joint motion. *Journal of the Japanese Orthopaedic Association* 1995; 69(8):S1279.
343. Shortkroff S, Barone L, Hsu HP, Wrenn C, Gagne T, Chi T et al. Healing of chondral and osteochondral defects in a canine model: the role of cultured chondrocytes in regeneration of articular cartilage. *Biomaterials* 1996; 17(2):147-154.
344. Sittinger M, Bujia J, Minuth WW, Hammer C, Burmester GR. Engineering of cartilage tissue using bioresorbable polymer carriers in perfusion culture. *Biomaterials* 1994; 15(6):451-456.
345. Sittinger M, Reitzel D, Dauner M, Hierlemann H, Hammer C, Kastenbauer E et al. Resorbable polyesters in cartilage engineering: affinity and biocompatibility of polymer fiber structures to chondrocytes. *J Biomed Mater Res* 1996; 33(2):57-63.
346. Sittinger M, Braunling J, Kastenbauer E, Hammer C, Burmester G, Bujia J. [Proliferative potential of nasal septum chondrocytes for in vitro culture of cartilage transplants] Untersuchungen zum Vermehrungspotential von Nasenseptum-Chondrozyten für die In-vitro-Zucht von Knorpeltransplantaten. *Laryngorhinotologie* 1997; 76(2):96-100.
347. Sittinger M, Perka C, Schultz O, Häupl T, Burmester GR. Joint cartilage regeneration by tissue engineering. *Z Rheumatol* 1999; 58:130-135.
348. Smith AV. Survival of frozen chondrocytes isolated from cartilage of adult animals. *Nature* 1965; 205:782-784.
349. Sondenaa K, Alho A, Nielsen R. Cryopreservation of osteo-chondral grafts in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1985; 56(3):218-222.
350. Spain TL, Agrawal CM, Athanasiou KA. New technique to extend the useful life of a biodegradable cartilage implant. *TISSUE ENG, Vol 4(4)* (pp 343-352), 1998.
351. Stat.Bundesamt Wiesbaden. Vollstationär behandelte Patienten 1993-1996 (ICD 710-719). 4-8-1998.
352. Steadman JR. Microfracture and debridement for treatment of fullthickness chondral defects. 8th ESSKA-Congress, Nizza 1998 1998.
353. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, Rodrigo JJ. [The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]. *Orthopade* 1999; 28(1):26-32.

354. Steen TP. Stability of chondrocyte differentiation and contribution of muscle to cartilage during limb regeneration in the axolotl (*Siredon mexicanum*). *J Exp Zool* 1968; 167(1):49-78.
355. Steinwachs M, Erggelet C, Lahm A, Gohlke-Steinwachs U. Klinische und zellbiologische Aspekte der autologen Chondrozytenimplantation; Methode, Indikation und wissenschaftliche Ergebnisse. *Der Unfallchirurg* 1999; 102:855-860.
356. Stone KR, Walgenbach A. Surgical technique for articular cartilage transplantation to full thickness cartilage defects in the knee joint. *Operative Techniques in Orthopedics* 1997; 7:305-311.
357. Thompson RC. An experimental study of surface injury to articular cartilage and enzyme responses within the joint. *Clin Orthop* 1975;(107):239-248.
358. Thyberg J, Hinek A. Fine structure of rabbit ear chondrocytes in vitro and after autotransplantation. *Cell Tissue Res* 1977; 180(3):341-356.
359. Tippet JW. Articular cartilage drilling and osteotomy in osteoarthritis of the knee. In: McGinty JB, editor. *Operative Arthroscopy*. New York: Raven Press, 1991: 325-339.
360. Tizzoni G. Sulla istologica normale e patologica d'elle cartilagini ialine. *Arch Sci Med* 1900; 61:27-102.
361. Tomford WW. Transmission of disease through transplantation of musculoskeletal allografts. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(11):1742-1754.
362. Topping RE, Anderson P, Goss D, Balian G. Effect of growth factors influencing type X collagen expression in periosteum, 41th Annual Meeting ORS Orlando Fl. P29-5. 1995.
363. Trattng S, Huber M, Breitenseher MJ, Trnka HJ, Rand T. Imaging articular cartilage defects with 3D fat-suppressed gradient echo sequence and correlation with histology. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:8-14.
364. Trippel SB. Autologous chondrocyte transplantation [letter; comment], abgelegt unter Brittberg. *N Engl J Med* 1995; 332(8):539-540.
365. Trippel SB. Growth factor actions on articular cartilage. *Journal of Rheumatology* 1995; 22(SUPPL. 43):129-132.
366. Tsai CL, Liu TK, Fu SL, Perng JH, Lin AC. [Preliminary study of cartilage repair with autologous periosteum and fibrin adhesive system]. *J Formos Med Assoc* 1992; 91 Suppl 3:S239-S245.
367. Uni Heidelberg. Klinische Studie zur autologen Knorpeltransplantation. 1-2-2000.
368. Upton J, Sohn SA, Glowacki J. Neocartilage derived from transplanted perichondrium: what is it? *Plast Reconstr Surg* 1981; 68(2):166-174.
369. Vacanti CA, Kim W, Schloo B, Upton J, Vacanti JP. Joint resurfacing with cartilage grown in situ from cell-polymer structures. *Am J Sports Med* 1994; 22(4):485-488.
370. van SM, Homminga GN, Buma P, Olthuis H, van-den BW. Optimization of cryopreservative procedures for human articular cartilage chondrocytes. *Arch Orthop Trauma Surg* 1994; 113(6):318-321.
371. Verni E, Prete GD, Beluzzi R, Prosperi L, Martucci E, Fedele L. Chondromalacia of the patella. Natural progression. *Chir Organi Mov* 1997; 82(4):401-407.
372. Vetter C. Orthopädie: Standard und Optionen für die Therapie der Arthrose; Schonende Operationsverfahren bei Sportverletzungen, Ausschöpfung der Pharmakotherapie, Optimierung der Endoprothetik und Knorpelzelltransplantation waren Schwerpunkt auf dem diesjährigen Orthopädiekongress. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 95(46):A-2896-2899.
373. Wagner H. Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes. *Z Orth* 1974; 98:333-355.
374. Wagner H. Die Klinik der Knorpeltransplantation bei der Osteochondrosis dissecans. *Unfallheilkunde* 1976; 127:118-125.
375. Wakitani S, Goto T, Pineda SJ, Young RG, Mansour JM, Caplan AI et al. Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76(4):579-592.
376. Wakitani S, Imoto K, Kimura T, Ochi T, Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor facilitates cartilage repair. Full thickness articular cartilage defect studied in rabbit knees. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1997; 68(5):474-480.
377. Watt I, Foster J. Können wir es mit der MRT sehen? *Rheumatol Eur* 1998;(27):49-51.
378. Widenfalk. Formation of chondroitin sulphate proteoglycan in cartilage regenerated from freeperichondral graft. *scand J Plast Rekonstr Surg Hand Surg* 1989; 23(3):163-168.
379. Wirth CJ, Rudert M. Techniques of cartilage growth enhancement: a review of the literature. *Arthroscopy* 1996; 12(3):300-308.
380. Wirth T, Rauch G, Schuler P, Griss P. Das autologe Knochen transplantat zur Therapie der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete* 1991; 129(1):80-84.
381. Wolff DA, Stevenson S, Goldberg VM. S-100 protein immunostaining identifies cells expressing a chondrocytic phenotype during articular cartilage repair. *Journal of Orthopaedic Research* 1992; 10(1):49-57.
382. Wright JG. Autologous chondrocyte transplantation [letter; comment], abgelegt unter Brittberg. *N Engl J Med* 1995; 332(8):540.
383. Wright JG. Autologous chondrocyte transplantation [letter; comment]. *N Engl J Med* 1995; 332(8):540.
384. Yoshihashi Y. [Tissue reconstitution by isolated articular chondrocytes in vitro]. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1983; 57(6):629-641.

8.2. Bewertung der wissenschaftlichen Literatur im Einzelnen

Titel der Studie	Brittberg et al. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. NEJM 1994; 331(14):889-895
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Fallserie, pro- oder retrospektives Design aus Studienangaben nicht ableitbar, prospektives Design wird nicht explizit angegeben
Fragestellung/Indikation	Effekte der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) bei tiefen Knorpelschäden.
Beschreibung des Untersuchungskollektives	23 Patienten mit Knorpelschädigungen bis auf den Knochen (subchondral) der Femurkondylen oder der Patella mit Funktionsstörungen: Blockaden, umschriebene Schmerzen, Schwellungen und retropatellare Krepitation. 13 Patienten mit posttraumatischer Knorpelläsion der Femurkondylen, 3 Patienten mit Osteochondritis (drosis?) dissecans, 6 mit Chondromalazia patellae und 1 Patient mit traumatischer Patellaläsion. Aufnahmekriterien offensichtlich nicht prospektiv definiert. Keine Angaben zur Grundgesamtheit, ob beispielsweise alle Patienten, die in im Untersuchungszeitraum in Frage kamen, mit der Methode behandelt wurde (Auswahlkriterien),
Intervention	ACI
Vergleichsintervention	Entfällt
Durchführungsbeschreibung	Zweizeitiger Eingriff: arthroskopische Knorpelentnahme aus unbelastetem Areal, nach Anzüchtung der Knorpelzellen (in autologem/bovinem Serum, mit Antibiotika versetzt) Einbringung in den Knorpeldefekt nach Periostlappendeckung per offener Arthrotomie (im Schnitt nach 14 bis 21 Tagen). Nach Operation gezieltes Beüben mit schrittweiser Mehrbelastung des betroffenen Gelenkes.
Begleitbehandlung	Debridement, Gelenktoilette, nicht detailliert beschrieben
Verblindung	Keine Untersuchung durch neutralen Beobachter beschrieben
Randomisation	entfällt
Outcomes	Einteilung des Operationsergebnisses in 4-teilige Skala (excellent, good, fair, poor), keine Beschreibung, wie und durch wen diese Einteilung durchgeführt wurde. Arthroskopische Erfolgskontrolle drei und 12-46 Monate nach Arthrotomie mit Gewinnung eines Biopsates zur histologischen und immunhistochemischen Beurteilung der Knorpelqualität (Typ I oder II) und Beurteilung der Knorpelbelastbarkeit.
Follow-Up	16 bis 66 Monate
Drop Outs	Keine kontrollierte Studie mit vermutlich retrospektiven Design, aufgenommene Patienten wurden offensichtlich nur in die Gesamtauswertung aufgenommen, wenn diese die Follow-Up Untersuchungen wahrnahmen.
Intention to treat Analyse	Entfällt
Statistische Auswertung	Keine statistische Auswertung durchgeführt
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	14 der 16 Patienten mit Femurkondylenläsion erzielten gute oder exzellente Ergebnisse, die per Arthroskopie gewonnenen histologischen Kontrollen ergaben Anlage von hyalinem (Typ II) Knorpel bei 11 Patienten, immunhistochemisch ließ sich bei 4 Patienten Typ II Knorpel nachweisen. 2 der 7 Patienten mit Patella-Läsionen erzielten ein exzellentes oder gutes Resultat. 5 Patienten gaben eine verbesserte Kniefunktion an, nur eine Biopsie ergab Typ II Knorpel.
Fazit der Verfasser	Die Autoren sehen die ACI als sinnvolle Therapieoption bei Knorpelschäden der Femurkondylen an, weniger für der Patella.
Fazit des Auswerters	Offensichtlich retrospektive Auswertung der therapietreuen Patienten, keine Angaben über Drop Outs, Anteil der Begleiteingriffe am Therapieerfolg aufgrund des Studiendesigns unklar.

Titel der Studie	Brittberg M, Faxén E, Peterson L. Carbon fiber scaffolds in the treatment of early knee osteoarthritis. <i>Clinical Orthopaedics and related research</i> 1994; 307:155-164
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Fallserie, prospektiv bezeichnet, aus der Veröffentlichung prospektives Design nicht zwingend (kein prospektives Studienprotokoll, Einbezug einer Ethikkommission etc.)
Fragestellung/Indikation	Wirksamkeit von Karbonimplantaten bei Knorpelschädigungen mit chronischen Knieschmerzen
Beschreibung des Untersuchungskollektives	37 Patienten, die im Durchschnitt 2 (1-6) Voroperationen hatten, davon 35 mit offener Arthrotomie oder arthroskopischer Abrasio (oder beide Eingriffe). 33 Patienten mit traumatischen Schäden, 2 mit primärer Osteoarthritis, 2 mit Osteochondritis Dissecans.
Intervention	Implantation von Karbonfaserstiften oder -geweben
Vergleichsintervention	Keine
Durchführungsbeschreibung	Offene Arthrotomie mit Einbringung der Karbonstifte oder -netze (zumeist bei Patellarläsionen) zur Induktion von Knorpelwachstum an den geschädigten Stellen.
Begleitbehandlung	Stufenweise Belastung des operierten Knie nach Operation
Verblindung	unbiased observer
Randomisation	nicht erforderlich
Outcomes	Larson rating scale für Kniebeschwerden, Schmerzskalen, Wallgren-Tegner Aktivitäts-Score, Wadell-Score, bei 20 Patienten wurde eine Kontrollarthroskopie durchgeführt.
Follow-Up	33-63 Monate nach Operation
Drop Outs	1
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung	Wilcoxon-Rank Test, keine Fallzahlberechnung, keine Definition des klinisch signifikanten Therapieerfolges
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Gute schmerzreduzierende Wirkung des Eingriffes, 83% der Patienten erzielten ein exzellentes Resultat.
Fazit der Verfasser	Die Autoren halten das Verfahren für vielversprechend und fordern weitere randomisierte, kontrollierte Studien, die die Karbonimplantation mit anderen etablierten Methoden vergleichen. Erst nach Abschluß solcher Studien kann die generelle Anwendung empfohlen werden.
Fazit des Auswerters	Explorative Studie die die weitere Untersuchung dieser Technik in vergleichenden Studien rechtfertigt.

Titel der Studie	Buckwalter, J.A. and Mankin, H.J.: Articular cartilage repair and transplantation. Arthritis & Rheumatism. 1998; 41 (8) 1331-1342
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Übersichtsarbeit / Review Übersichtsarbeit / Review
Fragestellung/ Indikation	Methoden zur Wiederherstellung von Gelenkflächen: 1. Stimulation von Repair-Mechanismen des Gelenk-Knorpels: Eindringen in den subchondralen Knochen Osteotomie Verminderter Kontakt-Druck der Gelenk-Oberfläche Transplantation von Periost oder Perichondrium Zell-Transplantation Wachstumsfaktoren Künstliche Matrix 2. Transplantation von Gelenk-Knorpel: Autologer Knorpel Fremd-Knorpel
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Keine Studie
Intervention	Keine Studie
Vergleichs- intervention	Keine Studie
Durchführungs- beschreibung	Keine Studie
Verblindung	Keine Studie
Randomisation	Keine Studie
Ouctomes	Keine Studie
Follow-Up	Keine Studie
Drop Outs	Keine Studie
Intention to treat Ana- lyse	Keine Studie
Statistische Auswer- tung:	Keine Studie
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	Entfällt
Ergebnisse:	Entfällt
Fazit der Verfasser:	Die vorgestellten Methoden führen zu keiner normalen Gelenkknorpel-Oberfläche. Sie können allerdings im Einzelfall individuellen Patienten helfen (verbesserte Funktion, weniger subjektive Beschwerden). Langzeit-Ergebnisse bei Patienten mit Osteoarthrose stehen aus.
Fazit des Auswerters:	Bislang kein überzeugender Benefit einer der angeführten Methoden. Langzeituntersuchungen fehlen. Bislang keine Vergleichsuntersuchungen zum klinischen Nutzen der Methoden und zur Wirtschaftlichkeit.

Titel der Studie	Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage Injuries: A review of 31.516 Arthroscopies. Arthroscopy 1997; 13(4): 456-460
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	retrospektive Datenbankauswertung retrospektive Datenbankauswertung
Fragestellung/ Indikation	Die Autoren wollen klären, wieviele der arthroskopierten Patienten einer Auswahl von Praxen und Krankenhäusern von einem Knorpelaufbau profitieren könnten.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Daten von 136 amerikanischen Chirurgen, die in einer Surgical Data Management Database erfaßt werden. 13% der Chirurgen arbeiten in einem akademischen Zentrum, 87% in privater Praxis.
Intervention	Arthroskopie
Vergleichs- intervention	entfällt
Durchführungs- beschreibung	entfällt
Begleitbehandlung	entfällt
Verblindung	entfällt
Randomisation	entfällt
Outcomes	Die Datenerfassungsbögen für das Register sind derart gestaltet, dass demographische Daten, Art des Eingriffs, und Lokalisation der Läsion erfaßt werden. Wiederholungseingriffe beim selben Patienten werden ebenso erfaßt. Knorpelläsionen werden wie folgt klassifiziert: Osteochondrosis dissecans (mit der Unterteilung, ob das Dissekat disloziert oder in situ ist), Knorpelfrakturen, Chondromalazie (Einteilung nach Outerbridge).
Follow-Up	entfällt
Drop Outs	entfällt
Intention to treat Ana- lyse	entfällt
Statistische Auswer- tung	entfällt
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	IIc
Ergebnisse	31516 Kniearthroskopien konnten ausgewertet werden. Knorpelschäden wurden bei 63% aller Eingriffe festgestellt, das Durchschnittsalter der Patienten mit Läsion lag bei 43 Jahren. Anteil der Läsionen: 0,7% Osteochondrosis dissecans, 1,3% Knorpelfrakturen 9,7%, Chondromalazie Grad I 28,1%. Grad III 41 %, Grad IV 19,2%. Grad III Läsionen waren die häufigsten bei Patienten > 40 Jahre, Lokalisation am häufigsten an der Patella und am medialen Femurkondylus. Bei 68% der Patienten mit Knorpelstörungen lagen zusätzlich weitere Störungen vor. Bei 1277 Patienten > 40 Jahre mit umschriebener Grad IV Läsion (Chondromalazie) hatten nur 36,6% keine Meniskus- oder Bänderschäden.
Fazit der Verfasser	Die Autoren stellen fest, dass der Spontanverlauf der festgestellten Läsionen nicht vorhersehbar sei. In der Regel stellen Knorpelschäden nur einen Anteil eines multifaktoriellen Geschehens dar, weshalb Regeln entwickelt werden müssen, um diejenige Patientengruppe zu identifizieren, die von der Autologe Chondrozytenimplantation bestmöglich profitieren wird. Die alleinige Festlegung der Lokalisation der Läsion reiche hierfür nicht aus. Folgende Fragen müssen insbesondere beantwortet werden: kann die Therapie nur bei singulären Schäden angewendet werden, ist es möglich auch multiple Schäden zu therapieren, in wie weit werden die Operationsergebnisse durch andere Knieprobleme beeinflusst (z.B. Genu valgum, varum, Bandinstabilitäten etc.) ? Klargestellt wird auch, dass die Definition des Knorpelschadens mit Hilfe von Scores etc. nicht durchgehend standardisiert ist und unterschiedliche Gruppierungen verschiedene Systeme verwenden. Dies schränke die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit ande-

	ren Arbeitsgruppen ein.
Fazit des Auswerters	Epidemiologische (Effectiveness)-Studie, die aus der Grundgesamtheit aller erfassten Arthroscopien diejenigen Fälle untersucht, die Knorpelschäden aufzuweisen hatten. Die hohe Anzahl der Fälle mit Knorpelschäden (insgesamt 63%) zeigt die hohe Inzidenz von Knorpelschäden. Problematisiert wird das Vorhandensein von weiteren Knieproblemen, die den Erfolg der Autologe Chondrozytenimplantation einschränken können, hier wird noch weiterer Forschungsbedarf gesehen (1997). Bei strenger Indikationsstellung kämen nur 1% der Patienten, die in der Datenbank erfaßt waren, für eine Autologe Chondrozytenimplantation in Frage.

Titel der Studie	Erggelet, Ch., Steinwachs, M., Reichelt, A.: Die Behandlung von Gelenkknorpeldefekten. Dt. Ärztebl. 1998; 95 (22) A-1379-1382
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Übersichtsarbeit / Review Übersichtsarbeit / Review
Fragestellung/ Indikation	Methoden zur Behandlung von Knorpelschäden der Gelenke: Refixation von losgelösten Fragmenten Knochenstimulierende Techniken Osteotomien Periostlappenplastik Autologe osteochondrale Transplantation Autologe Chondrozytentransplantation
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Keine Studie
Intervention	Keine Studie
Vergleichs- intervention	Keine Studie
Durchführungs- beschreibung	Keine Studie
Verblindung	Keine Studie
Randomisation	Keine Studie
Outcomes	Keine Studie
Follow-Up	Keine Studie
Drop Outs	Keine Studie
Intention to treat Ana- lyse	Keine Studie
Statistische Auswer- tung:	Keine Studie
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	Entfällt
Ergebnisse:	Entfällt
Fazit der Verfasser:	Noch experimentelle Methoden, Langzeitergebnisse (z.B. Verhinderung von Arthrosen) fehlen.
Fazit des Auswerters:	Noch experimentelle Methoden, Langzeitergebnisse (z.B. Verhinderung von Arthrosen) fehlen, bislang keine Vergleichsuntersuchungen zum klinischen Nutzen oder zur Wirtschaftlichkeit der Methoden.

Fritsch KG. Die Autologe Chondrozyten Transplantation (ACT), Quelle nicht angegeben

Art der Arbeit: Nicht-systematische Übersichtsarbeit, Abstract eines Kongreßvortrages

Indikationen: Nicht dezidiert beschrieben

Verwendete Verfahren: Autologe Chondrozytenimplantation, wobei von den verschiedenen Herstellungsverfahren das Co.don - Verfahren als das bewährteste dargestellt wird.

Risiken: Risiken und Nebenwirkungen werden nicht explizit problematisiert.

Kosten: Keine dezidierten Angaben zu den Kosten der Methode

Resumé des Autors: Der Autor stellt fest, dass die ACT ein bewährtes Verfahren ist, das das Stadium klinischer Studien schon verlassen habe. Es handele es sich also nicht mehr um ein experimentelles Verfahren. Es sei vielmehr das einzige Verfahren, das belastungsfähigen Knorpel induzieren könne. Kontrollierte Studien seien nicht reflexhaft zu fordern, im besonderen Falle der Knorpelschädigungen sei dies auch unethisch. Insgesamt sei die ACT besser beforscht als andere, herkömmliche Verfahren. Besonders wird darauf hingewiesen, dass es sich bei der ACT um ein Arzneimittel handele, das besonders hochwertigen Erprobungs- und Herstellungsbedingungen unterworfen sei.

Evidenzklasse III

Titel der Studie	Gaissmaier, C., Fritz, J., Müller, J.E., Krackhardt, T., Rether, J.R., Höntzsch, D. und Weise, K.: Autologe Knorpelzelltransplantation – Indikation und Technik. Akt. Traumatol. 1998; 28 245-250
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Übersichtsarbeit Übersichtsarbeit
Fragestellung/ Indikation	<ol style="list-style-type: none"> 1. Methoden zur Behandlung von Gelenkknorpeldefekten: Anregung der Ersatzfaserknorpelbildung Defektdeckung mittels Knochenhautlappen Autologe Knorpel-Knochen-Transplantation Autologe Knorpelzelltransplantation 2. Methode der autologen Knorpelzelltransplantation Isolation und Anzuchtung der zu transplantierenden Knorpelzellen Retransplantationsvorbereitungen Qualitätskontrolle der Zellen Operatives Vorgehen Postoperative Begleit- und Nachbehandlung
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Keine Studie
Intervention	Keine Studie
Vergleichs- intervention	Keine Studie
Durchführungs- beschreibung	Keine Studie
Verblindung	Keine Studie
Randomisation	Keine Studie
Ouctomes	Keine Studie
Follow-Up	Keine Studie
Drop Outs	Keine Studie
Intention to treat Ana- lyse	Keine Studie
Statistische Auswer- tung:	Keine Studie
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	Entfällt
Ergebnisse:	Entfällt
Fazit der Verfasser:	Die autologe Knorpelzelltransplantation stellt als relativ neues Verfahren ein vielversprechendes Behandlungskonzept in der Therapie von lokal begrenzten Knorpeldefekten bei jüngeren Patienten dar. Langfristige klinische Verlaufstudien fehlen, die belegen, daß fortschreitende arthrotische Veränderungen nach Verletzungen des Gelenkknorpels verhindert werden. Ebenso fehlen vergleichende Untersuchungen, ob die autologe Knorpelzelltransplantation anderen Verfahren langfristig überlegen ist. Für die kurative Therapie fortgeschrittener degenerativer Gelenkveränderungen ist das Verfahren nicht die Methode der Wahl.
Fazit des Auswerters:	Noch experimentelle Methode, Langzeitergebnisse (z.B. Verhinderung von Arthrosen) fehlen, bislang keine Vergleichsuntersuchungen zum klinischen Nutzen oder zur Wirtschaftlichkeit der Methode.

Titel der Studie	Genzyme. Cartilage Repair Registry, Periodic Report. Februar 1998; Volume 4
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Englischsprachige Registerauswertung der Firma Genzyme, Beobachtungsstudie (observational data), die Autoren weisen darauf hin, daß die Ergebnisse deshalb mit Vorsicht zu werten sind.
Fragestellung/Indikation	Wertigkeit der ACI nach 12 und 24 Monaten follow-up.
Beschreibung des Untersuchungskollektives	Bis 21. November 1997 wurden 891 Patienten weltweit mit ACI (Carticel-Methode) behandelt und im Carticel-Register erfaßt. In die Auswertung gingen nur die Patienten ein, für die eine 12- oder 24 monatige Nachbeobachtung vorlag und/oder die Nachuntersuchung in einem zweimonatigem Zeitraum um die 12 oder 24-Monatsuntersuchung lag. Rohdaten: 644 Patienten mit 653 betroffenen Knien, 793 Defekte, in die Jahresuntersuchung gingen 249 Patienten mit 253 betroffenen Knien, in die Zweijahresuntersuchung 50 Patienten mit 50 betroffenen Knien ein. +97 % der Operierten sind zwischen 15 und 55 Jahre alt, im Durchschnitt übergewichtig (BMI im Durchschnitt bei Männern 27,5; bei Frauen 26,1 kg/m ²). 47% sind arbeitsunfähig (worker's compensation fund). Ätiologie der Kniebeschwerden überwiegend akut beginnend (68%), in der Regel sportinduziert. 75% der Operierten hatten 4.gradige Knorpelschädigungen, 74% der Operierten hatten Vorbehandlungen des jeweiligen Knies. 79% der Läsionen waren größer als 2 cm ² , nach Debridement waren die durchschnittliche Defektgröße 4,4cm ² . 21% der Operierten hatten nach Debridement eine Defektgröße kleiner 2,2cm ² .
Intervention	ACI
Vergleichsintervention	Entfällt
Durchführungsbeschreibung	Arthroskopische Knorpelzellentnahme, arthrotomische Implantation der angezüchteten Chondrozyten
Begleitbehandlung	Bei 77,1% der Operierten wurde während der Arthroskopie mindestens einer der folgenden Eingriffe durchgeführt: Debridement, Lavage, Meniskusplastik/-entfernung, Bankplastik, Entfernung von Gelenkfremdkörpern (Gelenkmaus etc.) oder andere, nicht näher bezeichnete Eingriffe. Während der Implantationsprozedur wurde in 27,1% einer oder mehrere der folgenden Eingriffe vorgenommen: Meniskusplastik oder -entfernung, Kreuzbandplastik, Patellaeinrichtung, Fragmententfernung aus dem Gelenkspalt, Synovektomie oder andere, nicht näher bezeichnete Eingriffe.
Verblindung	Entfällt; Verblindung der Auswerter oder neutraler Status des Auswerter nicht vermerkt.
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Modifiziertes Cincinnati Knee Rating System und Knieuntersuchungen.
Follow-Up	Bis zu 24 Monate
Drop Outs	24 Patienten erschienen nicht zur Jahresnachuntersuchung (Zweimonatszeitraum= 10-14 Monate nach Implantation), für einen Patienten lagen keine Implantationsdaten vor. 1 Patient erreichte nicht die 12 Monatsnachuntersuchung und wurde deshalb nicht in die Auswertung aufgenommen, weil die Operation sich schon 1 Monat nach Implantation als gescheitert erwies (= keine intention to treat analyse). 1 Patient erschien nicht zur 24 Monatsnachuntersuchung im entsprechenden Zeitraum (22-26 Monate). Seite TN1 im Report: eine Reihe von Prozeduren erlaubt die Einbeziehung von Daten in die Auswertung, für die offensichtlich unvollständige Datensätze vorliegen.
Intention to treat Analyse	Nicht konsequent, Therapieversager jedoch einbezogen
Statistische Auswertung	p-Werte und Konfidenzintervallbestimmung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc

Ergebnisse	Auswertung der Daten nach Patienten und klinischer Sicht, z.T. stratifiziert nach Defektgröße. Insgesamt positivere Einschätzung des Therapieerfolges durch die Kliniker als durch die Patienten. Geringe Komplikationsrate: 5.3% operationsassoziierter Nebenwirkungen bei insgesamt 891 Operierten. Gute Ergebnisse für Beweglichkeit, Schmerzempfinden und Zufriedenheit mit der Operation, am Besten für Laterale und Mediale Femurkondylen, weniger für Patella und Tibia. Für die arbeitsunfähigen Patienten (worker's compensations status = yes) hatte der Eingriff keinen Einfluss bei der Jahresnachuntersuchung auf den Arbeitsstatus, die gleiche Anzahl von Arbeitsunfähigen war arbeitsunfähig wie vor der Operation, geringfügige, statistisch nicht signifikante Vorteile bei der 2 Jahresnachuntersuchung.
Fazit der Verfasser	Als Firmenfazit wird festgehalten, daß die Methode sowohl bei chronischen wie akuten Defekten, für alle Defektgrößen und bei allen Lokalisationen signifikante Verbesserungen (Improvements) erbringt. Ein einberufenes, „neutrales“ Gremium, besetzt mit Orthopäden, weist darauf hin, daß die Methode gut verträglich erscheint. Sie sollte nicht zur Anwendung kommen bei Osteoarthritis und Knieinstabilitäten (chronische Fehlbelastungen). Eine Empfehlung für die Anwendung könne nur für klinisch auffällige und signifikante Knorpeldefekte der Femurkondylen ausgesprochen werden.
Fazit des Auswerters	Wie die Verfasser selbst feststellen, kann diese Registerauswertung eine vergleichende Studie nicht ersetzen. Interessant sind die Ergebnisse hinsichtlich der kaum veränderten Arbeitsunfähigkeit und der Defektvergrößerung durch die ACI-Methode: Das Debridement vor Periostlappenplastik erfordert eine erhebliche Vergrößerung des schon vorhandenen Defektes. Da es bei bei einem Großteil Patienten über die ACI hinaus zu weiteren Eingriffen kam, läßt sich der Wirkanteil der ACI nicht quantifizieren. Ebenso ist nichts darüber bekannt, ob die Patienten vor Beginn des ACI-Verfahrens einer adäquaten, etablierten Therapie zugeführt worden waren. Valide Daten aufgrund der Registererhebung sind, wie die Anbieter auch selbst betonen, erst nach längerer Nachbeobachtungszeit zu erwarten. Es fällt auf, daß bis zu 30 Prozent aller ACI-Anwendungen nicht bei den von der Firma empfohlenen Indikationen durchgeführt wurden. Es wäre zu wünschen, daß solche Indikationen im Rahmen kontrollierter und vergleichender Studien auf ihre Wirksamkeit überprüft werden, bevor sie Aufnahme in die Anwendungsbeobachtung (Register, entsprechend einer Phase IV-Studie) finden. Es ist Aufgabe der Firma, die anwendenden Orthopäden auf die nicht indikationsgerechte Durchführung der ACI hinzuweisen.

Titel der Studie	Genzyme. Cartilage Repair Registry, Volume 5 – Februar 1999 http://www.genzyme.com/prod_serv/tissue_repair/carticel/patreg.htm
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Englischsprachige Registerauswertung der Firma Genzyme, Beobachtungsstudie (observational data), im Internet auf der Firmenseite zur Verfügung gestellt.
Fragestellung/Indikation	Wertigkeit der ACI nach 12 , 24 und 36 Monaten follow-up.
Beschreibung des Untersuchungskollektives	588 Patienten mit 12-monatigem, 220 mit 24 monatigem und 40 mit 36 monatigem Follow-Up. 97% der Patienten sind zwischen 15 und 55 Jahre alt, 71% hatten zuvor eine chirurgische Behandlung des Knies, davon 59% in den letzten 5 Jahren vor dem ACI-Eingriff. 90% der Läsionen betrafen den distalen Femur, die durchschnittliche Defektgröße betrug 4,6cm ² , 80% der Knorpelschäden waren vor Debridement > 2 cm ² , damit waren 20% der Läsionen offensichtlich kleiner als dies für die ACI-Behandlung empfohlen wird. Da keine Stichtage für die Auswertung des Registers gegeben werden können einzelne Behandlungskohorten (in Ergänzung zu den vorherigen Veröffentlichungen des Registers) nicht verfolgt werden.
Intervention	ACI zur Behandlung von klinischen signifikanten und symptomatischen Defekten der Femurkondylen (medial, lateral oder trochleär) verursacht durch akutes oder chronisches Trauma
Vergleichsintervention	Keine
Durchführungsbeschreibung	Keine
Begleitbehandlung	Nicht beschrieben
Verblindung	Verblindung der Auswerter nicht beschrieben
Randomisation	nicht zutreffend
Outcomes	Cincinnati Knee score, Funktionsuntersuchungen
Follow-Up	Bis zu 36 Monaten
Drop Outs	Nicht beschrieben
Intention to treat Analyse	nicht beschrieben
Statistische Auswertung	nicht beschrieben
Vorschlag zur Evidenzbewertung	III
Ergebnisse	90% der Patienten geben einen komplikationslosen Verlauf an, 5% hatten eine Komplikation, die wahrscheinlich auf die ACI-Prozedur zurückzuführen ist. Dabei waren Adhäsionen/Fibroarthrosen und hypertrophische Veränderungen am häufigsten aufgetreten. Insgesamt erscheint die ACI als sicheres Verfahren, was die 24- und 36 monatigen Nachuntersuchungen betrifft. Insbesondere für die Behandlung der Femurkondylen scheint das Verfahren auch nach 36 Monaten eine deutliche Verbesserung der Knie-situation zu erbringen.
Fazit der Verfasser	Die Firma und mit ihr das beauftragte Orthopäden-Komitee sehen das Verfahren als sinnvolle Therapieoption an.
Fazit des Auswerter	Unkontrollierte Fallserie mit nunmehr 36 monatigem Follow-Up für 40 Patienten. Da aus den Unterlagen nicht ersichtlich ist, wieviele Patienten als Drop Out gelten kann über die durchschnittliche Effektivität des Verfahrens keine Aussage gemacht werden. Es ist nicht möglich, einzelne Kohorten aus den zuvor veröffentlichten Registern weiter zu verfolgen. Die Aussagekraft der vorliegenden Studie werden, neben der nur dürftigen Darstellung im Internet, erheblich eingeschränkt.

Titel der Studie	Grifka J, Löhnert J, Toutenburg H., Klinische prospektive, komparative, multizentrische Auswertung EURACT zur Therapiekontrolle der Autologen Chondrozytentransplantation (ACT) unter Anwendung des Arzneimittels co.don chondrotransplant® <i>Vertrauliche Unterlagen für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen, vorgelegt am 21.12.1999 von Prof. Dr. J. Grifka, Bochum</i>			
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	<ul style="list-style-type: none"> – klinische prospektive komparative multizentrische Auswertung, nicht randomisiert ausgewähltes Patientenkollektiv; Beobachtungsauswertung – teils propektive, teils retrospektive Fallserienauswertung <p><i>(Anmerkung: auf der Seite 9/31 heißt es: „Für Patienten, die aus organisatorischen Gründen nicht in diesem Rhythmus befragt werden konnten bzw. die ACT länger als ein Jahr zurückliegt wird die jeweilige Erst- und Zweitbefragung vergleichend herangezogen, so daß die Therapiekontrolle einen Verlauf von 36 Monaten umfassen wird.“</i></p>			
Fragestellung/Indikation	<ul style="list-style-type: none"> – Ziel: Wirksamkeit und Sicherheit der ACT unter Anwendung von co.don chondrotransplant® durch subjektive und objektive Responsevariablen einzuschätzen – Risikofaktoren darstellen (Alter, Defektgröße, Defektlokalisierung, Defektklassifizierung, Defektart) 			
Beschreibung des Untersuchungskollektives	Aufnahme von Zentren in die EURACT-Auswertung ab einer Anzahl von mind. 2 durchgeführten ACT unter Anwendung von co.don chondrotransplant® und dem follow-up von mindestens einem Jahr Finanzierung der Chondrozytenzüchtung durch co.don®, wenn keine Kostenübernahme durch die Krankenkasse oder -versicherung erfolgte.			
	<ul style="list-style-type: none"> – Sankt Marienhospital Buer, Gelsenkirchen, – Martin-Luther-Krankenhaus Berlin, – Praxis für Orthopädie (Dr. Beyer), Stuttgart, – Knappschaftskrankenhaus Püttlingen, – Orthopädische Klinik des AK Barmbeck, Hamburg, – Krankenhaus Neukölln, Berlin, <p style="text-align: center;">Summe</p>	69 Pat 17 Pat 10 Pat 6 Pat 4 Pat <u>2 Pat</u> <u>108 Pat</u>		
Intervention	n = 108 Patienten, die über einen Zeitraum von 1 bis 3 Jahren standardisiert untersucht und dokumentiert wurden: 87 Pat. < 45 Jahre, 61 Männer, 26 Frauen; (13 - 44 Jahre) 21 Pat. ≥ 45 Jahre, 12 Männer, 9 Frauen; (45 - 68 Jahre) Indikation zur ACT-Behandlung: – einzelne und multiple chondrale und osteochondrale Knorpeldefekte des Kniegelenkes als Folge eines Traumas oder einer Degeneration an der medialen und lateralen Femurkondyle, am Patellagleitlager des Femurs und der Patellarückfläche.			
	Konkrete Indikationen	< 45 Jahre n = 87	> 45 Jahre n = 21	
	24	27,6 %	7	33,3 %
Chondromalazie Grad III	12	13,8 %	3	14,3 %
Chondromalazie Grad IV	1	1,1 %	1	4,8 %
Morbus Albeck	29	33,3 %	5	23,8 %
Osteochondrosis dissecans	9	10,3 %	3	14,3 %
multipler Defekt	5	5,7 %	0	0 %
frisch traumatisch	7	8,0 %	2	9,5 %
ätiologisch unklar				

	Eine Ethikkommission habe ein vergleichendes Studiendesign als „unethisch“ abgelehnt. Vorgelegte Studien-Unterlagen, Name und Protokolle der Kommission liegen nicht vor.
Vergleichs-intervention	– intraindividueller Vorher-/Nachher-Vergleich In der Diskussion wird ein Vergleich zu Literaturangaben vorgenommen
Durchführungs-beschreibung	– 1. Operation: Arthroskopie, Indikationsstellung zur ACT und Entnahme von Knorpelstückchen – Anzüchtung von Chondrozyten im Labor – präoperative Bewertung der Patienten (die offensichtlich nach der 1. Operation (Arthroskopie) und vor der Arthrotomie) erfolgte. – 2. Operation: Arthrotomie, Abdecken des zu transplantierenden Areals mit einem Periostlappen und Unterspritzung mit den gezüchteten Chondrozyten
Outcomes	<ul style="list-style-type: none"> - klinische Bewertung: Vergleich von prä- und postoperativem Befund nach 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten <ul style="list-style-type: none"> Score nach Cincinatti, Aktivitäts-score nach Tegner, Score nach Lysholm, DGKKT-Score, HSS-Score - Patientenselbstbewertung (Patientenzufriedenheit) - Arthroskopische Nachuntersuchung - Histologische und immunohistologische Untersuchungen des Regenerates - Kernspintomographien Auswertungsschema vorliegend - Komplikationserfassung
Verblindung	keine

Randomisation	keine
Follow-Up	1 bis 3 Jahre
Drop Outs	<p>in der Gruppe < 45 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> - präoperative Scorebewertung bei 83 von 87 Patienten: 4 nicht erhoben - postoperative Scorebewertung bei 86 von 87 Patienten: 1 nicht erhoben - Patientenbefragungen (Patientenzufriedenheit) zur Selbstbewertung bei 73 von 87 Patienten postoperativ: 14 verloren (keine Beschreibung der Drop Outs) <p>in der Gruppe > 45 Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> - postoperative Scorebewertung bei 20 von 21 Patienten: 1 nicht erhoben - Patientenbefragungen (Patientenzufriedenheit) bei 15 von 21 Patienten, 6 verloren
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung:	<ul style="list-style-type: none"> - deskriptive Statistik, Mittelwerte, Standardabweichungen, Durchschnittswerte, Prozentberechnungen - weiterhin wurden Subgruppen vielerlei Art gebildet und für diese nichtparametrische Test's, Friedman-Test's und Chi-Quadrat-Test's durchgeführt
formale Evidenzkategorie	II c
Ergebnisse:	<p>Gruppe < 45 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Klinische Bewertung:</i> Der positive Behandlungseffekt (86% gut bzw. sehr gut) gemessen nach Tegner-, Lysholm-, Cincinnati-, HSS- und DGKKT-Score ist für den Einjahresvergleich statistisch signifikant. Für weitere Nachbeobachtungszeitpunkte wird eine statistisch relevante Fallzahl nicht erreicht. - <i>Patientenselbstbewertung:</i> 73 von 87, 14 Drop out's, 63 wären zufrieden bis sehr zufrieden (86%), => möglicher worst case: 24 potentiell bzw. tatsächlich unzufrieden. - <i>Komplikationen:</i> 11 von 87 (12,6%) , davon 8 Op-pflichtig. <p>7 Komplikationen lt. Autoren durch ACT bedingt (Infektion, Teilregeneratablösung, Periostlappenablösung, Regenerathypertrophie, Adhäsionen), 4 nicht durch ACT bedingt (freier Gelenkkörper, Infektion, postoperativer Sturz). 33 Re-Arthroscopien durchgeführt, Indikationen nicht mitgeteilt</p> <ul style="list-style-type: none"> - NMR-Beurteilung der Knorpelregenerate 67 Patienten wurden durch eine NMR-Untersuchung nachuntersucht. Die Bewertung der NMR-Untersuchungen erfolgt nach einem nicht standardisiertem Score, über dessen Reliabilität und Aussagekraft keine Studien vorliegen. Es handelt sich um eine Einpunktuntersuchung, es liegen keine präoperativen Untersuchungsergebnisse vor, die eine Verbesserung oder Verschlechterung der Knorpelverhältnisse dokumentieren könnten. Der Untersuchungszeitpunkt lag durchschnittlich bei 13,8 Monaten (6-24 Monate) nach Operation. 90% der 67 untersuchten Patienten erzielten entsprechend dem verwendeten Score ein gutes bis sehr gutes Resultat in der Kernspintomographie. Der Zusammenhang zwischen den Ergebnissen und

	<p>denen der Histologie ist lt. Autoren statistisch signifikant ($p < 0,012$).</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Arthroskopische Beurteilung der Knorpelregenerate</i> Bei 33 Patienten wurde eine Arthroskopie im Schnitt 12 Monate nach Operation (3-26 Monate, Median ?) durchgeführt. Die Gründe für diese Eingriffe sind nicht im einzelnen dokumentiert, es kann keine Aussage darüber gemacht werden, ob diese 33 Patienten repräsentativ für das Gesamtkollektiv sind. Es erfolgt keine Angabe, wer diese Kontrollarthroskopien und damit die Beurteilung des Knorpelregenerates durchführte (Operateur des ACT-Eingriffs, Beurteilung durch einen „neutralen“ Beobachter etc.) Bei 29 der 33 Patienten zeigte sich ein gutes bis sehr gutes Resultat, wobei die Gruppe der Patienten mit guten bis mittelmäßigem Erfolg noch zur Erfolgsgruppe hinzugerechnet wurde. Ohne diese Patienten erzielten 78% ein gutes bis sehr gutes Ergebnis.- <i>Histologie:</i> 17 Histologien: 8mal hyalinähnlicher Knorpel, sonst 7mal kein reiner hyaliner Knorpel (4 teilweise hyalin, 3 hyalin und Faserknorpel, 2 Faserknorpel oder anderes Material). Die Bewertung der Histologie stimmt mit den Ergebnissen der Nacharthroskopien und denen der Kernspintomographie statistisch überein. Ob diese Ergebnisse in Unkenntnis der jeweiligen anderen Untersuchungsergebnisse erfolgte (verblindet), ist nicht dokumentiert. <p>Gruppe > 45 Jahre</p> <ul style="list-style-type: none">- <i>Klinischen Bewertung:</i> 12 von 21 ausgewerteten Patienten erzielten ein sehr gutes und gutes Ergebnis (57%), 6 ein mittelmäßiges (28%) und 2 ein schlechtes Resultat (9,5%). Zu einem Patienten lag offensichtliche keine Auswertung vor.- <i>Patientenbewertung:</i> 6 von 15 Patienten sind mit dem Operationsergebnis zufrieden, 10 von 15 würden das Verfahren wiederholen. Es liegen keine Befragungen für 6 Patienten vor (6 drop out's), \Rightarrow möglicher worst case: 15 Patienten (von 21, nämlich der Gesamtanzahl von behandelten Patienten, = 71%) sind potentiell oder tatsächlich unzufrieden.- <i>Komplikationen:</i> n = 2 (eine Adhäsion, einmal Sturz 3 Monate postop), 7 Nacharthroskopien wurden durchgeführt (Op-Indikationen nicht mitgeteilt).- <i>Histologie:</i> n = 1: hyalin bis hyalinähnlich- <i>Literaturvergleich:</i> Es folgen in der Auswertung Vergleiche mit der Studie von Peterson zur Autologe Chondrozytenimplantation und zu Studien, die Periosteum oder Perichondrium zur Defektbehebung verwenden. Die ACT zeigt hier nach Angaben der Autoren mindestens gleichwertige, wenn nicht überlegene Ergebnisse
--	---

	<p>Knorpelzellen relativiert und Diskussionsraum dafür schafft, ob die Knorpelzellen den tatsächliche Wirkanteil an der Methode ACT darstellen.</p>
<p>Fazit der Verfasser:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Eine doppelblind randomisierte Studie sei nicht möglich und ethisch nicht vertretbar nach Information einer Ethikkommission. 2. Der therapeutische Erfolg mit ACT unter Anwendung von co.don chondrotransplant beträgt je nach Nachweismethode 86 bis 90 % 1 bis 3 Jahre nach erfolgter ACT. 3. Die ACT ist eine sichere Methode mit einer Komplikationsrate von 8 %. 4. Der Erfolg der ACT ist vom Patientenalter, biologischen Alter und dem Aktivitätslevel abhängig. Ab dem Alter von 45 Jahren ist eine kritische Bewertung des biologischen Alters wichtig. 5. Die ACT eignet sich zur Behandlung von isolierten akuten und chronischem, einfachen und multiplen Knorpeldefekten der medialen und lateralen Femurkondyle, des Patellagleitlagers und den retropatellaren Defekten, von chondralen Defekten traumatischer Herkunft, auch ätiologisch ungeklärter Defekte und der Osteochondrosis dissecans bis zu einer Größe von 22 cm². 6. Nach einer fehlgeschlagenen ACT ist jede weitere Methode anwendbar.
<p>Fazit des Auswerters:</p>	<p>Es handelt sich um eine Registerauswertung, die aufgrund ihrer relativ geringen Fallzahl statistisch signifikante Aussagen nur über einen Ein-Jahreszeitraum abgeben kann (für drei Patienten liegt eine Dreijahresauswertung vor). Dieser Zeitraum wird als nicht ausreichend angesehen, um die Langzeiteffekte dieses Eingriffes einschätzen zu können. Die Ergebnispräsentation erfolgt in Subgruppenauswertungen, eine Gesamtauswertung ist im Ergebnisteil nicht dokumentiert. Die Anwendung der ACT erfolgte experimentell bei Indikationen, für die eine FDA-Zulassung für das Vergleichsprodukt Genzyme nicht vorliegt. Insofern handelt es sich um eine explorative Studie, die im Gegensatz zu anderen Untersuchungen (z.B. Brittberg) gute Erfolgsraten auch für zunächst nicht als sinnvoll angesehene Indikationen aufweist (Patella-Indikationen). Im Sinne von Arzneimittelstudien handelt es sich um eine Phase II Studie, die ermutigt, weitere, vergleichende Untersuchungen durchzuführen. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn die ACT als first line Behandlung zum Einsatz kommt. Die vorliegenden Untersuchungen können einen Wirksamkeitsbeweis nicht begründen, können aber Ausgangspunkt entsprechender Studien sein.</p> <hr/> <p>Aufgrund der dargestellten Ergebnisse befindet sich das Verfahren weiterhin in der Erprobung, es handelt sich also nicht um eine ausgereifte Technik. Weiterhin ist der Ort der Leistungserbringung die Klinik. Eine Erbringung in der Vertragsärztlichen Versorgung wird aufgrund der Art des Eingriffes wie auch des Entwicklungsstatus als nicht sinnvoll angesehen. Vielmehr erscheint die Anwendung dieser Methode ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien angebracht.</p> <p>Weitere Anmerkungen durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Votum der Ethikkommission ist den Unterlagen nicht beigelegt. Weiterhin fehlen die der Ethikkommission vorgelegten Unterlagen zur Durchführung der durchgeführten Studie und das Votum der Ethikkommission mit Beurteilung des Studienplanes und des Studiendesigns. Es wird keine Diskussion geführt, welches Studiendesign möglich wäre zur Herstellung der möglichst besten Form der Evidenz. - Die Erfolgszahlen berücksichtigen nicht die drop out's und sind somit nicht verlässlich; weiterhin ist die Nachbeobachtungszeit für die Behandlungsmethode, die für sich in Anspruch, die Arthrosenentstehung verringern bzw. abwenden zu können, zu kurz. - Eine Aussage zur Sicherheit kann nur im Vergleich zu anderen Methoden hergestellt werden. Ansonsten ist eine Komplikationsrate von 8 % eine subjektiv interpretierbare Größe. - Die Erfolgsquoten für die einzelnen Lokalisationen und Ursachen lassen sich aufgrund der kleinen Fallzahlen in den Subgruppen nicht generalisieren, insbesondere, da ein Vergleich mit anderen Therapieverfahren aufgrund des Studien-

	<p>designs nicht hergestellt wurde.</p> <ul style="list-style-type: none">- Daß nach einer ACT jede andere Methode zur Behandlung von Gelenkknorpelschäden noch angewandt werden kann, wurde in der Studie nicht untersucht und verbleibt somit eine spekulative Annahme. <p>Im weiteren ergeben sich folgende Einzelfragen und Feststellungen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. (Seite 6): Welche Ethikkommissionen haben aufgrund welcher Informationen und mit welchen Begründungen die unverständliche Aussage gemacht, dass „die Forderung nach kontrollierten Doppelblind-Studien“ ethisch nicht vertretbar sei. Eine Quellenangabe hierzu wäre sehr interessant, ebenso zu der angeblichen Wirtschaftlichkeitsprüfung durch das BMBF (Seite 6).2. Von den 108 in diese Auswertung eingeschlossenen Patienten, die schon selbst eine Selektion aus mehr als 450 (Seite 5) behandelten Patienten darstellen, sind nur von 49 Patienten (Seite 9) die Scores präoperativ sowie 6 und 12 Monate postoperativ verfügbar, die „von besonderem Interesse“ sind. Aus dem Tabellenwert geht hervor, dass aber nur 38 Patienten in die entsprechende Auswertung eingeschlossen wurden (siehe auch Pkt. 4 e dieses Kommentars).3. (Tabelle 3, Seite 13): Die vorgelegte Tabelle ist für eine Bewertung des Behandlungserfolges weitgehend unbrauchbar.<ol style="list-style-type: none">a) Die Patientenzahlen sind gegen Ende der Beobachtungsperiode sowohl relativ zum Anfangskollektiv als auch absolut viel zu klein, um belastbare Aussagen zuzulassen.b) Die Interpretation der mitgeteilten Mittelwerte (siehe auch Graphik Abb. 4) kann nur dann als Information über den Verlauf bei der betrachteten Patientengruppe interpretiert werden, wenn die zu den jeweiligen Zeitpunkten untersuchten Patienten repräsentativ für die Gesamtgruppe sind. Für diesen Umstand spricht nichts.c) Im Gegenteil ist bei einem Vergleich der 12-Monats- mit den 18-Monats- und späteren Ergebnissen eine Selektion der 12-Monats-Patienten (als Beispiel) offensichtlich.d) Es bleibt völlig unklar, welche Patienten zu welchen Zeitpunkten untersucht worden sind, inwieweit sich also die einzelnen Zahlen überlappen. Dies ist u. a. deshalb von Interesse, weil das Einschlusskriterium für diese Auswertung ein mindestens einjähriges Follow-Up war (Seite 3) und die Summe der Zahlen > 12 Monate vermuten lässt, dass die meisten Patienten nur sehr sporadisch nachuntersucht worden sind.e) Zum anderen kann auch die angegebene statistische Auswertung (Friedman Test) nicht für die angegebenen Mittelwerte durchgeführt worden sein. Genauso wie andere Verfahren zur Analyse von Messwiederholungen kann auch dieser Test nur für Patienten angewendet werden, für die alle Beobachtungen vorliegen. Nimmt man an, dass dies maximal 48 Patienten sein können (6-Monats-Anzahl) so wäre der richtige Vergleichsmittelwert präoperativ der Mittelwert der Scores eben dieser 48 Patienten und nicht aller 83). (Übrigens ist der p-Wert natürlich auch sicher nicht 0). Wie man den Tabellen (Anhang 1, Seite 12 ff) entnehmen kann, gingen in diese Auswertung tatsächlich nur 38 Patienten ein.f) Es sind in dieser Tabelle übrigens außerdem noch die falschen Standardabweichungen angegeben. Da nämlich hier verbundene Stichproben analysiert werden, ist die Standardabweichung der Differenzen von Interesse, die aber nicht verfügbar ist. Dadurch können die angegebenen Analysen leider auch nicht nachgerechnet werden.g) Die Interpretation auf Seite 16 (oben), dass die genannten Graphiken den Heilungsverlauf bis zu einem Zeitraum von 36 Monaten darstellen (n = 3 nach 36 Monaten) kann nur als äußerst gewagt und jedenfalls nicht ausreichend begründet bewertet werden.5. (Seite 16) Es ist unklar, was eine „gemeinsame signifikante Übereinstimmung“ sein soll. Warum diese Scores zusammengefasst wurden, wenn sie doch übereinstimmen, ist nicht verständlich.6. Der letzte Satz zur Einleitung von Tabelle 4 scheint zu bedeuten, dass in diese Darstellung (max. 35) Patienten doppelt eingehen, was natürlich nicht sinnvoll
--	--

	<p>ist.</p> <p>7. Unabhängig von der unklaren Auswahl von Patienten für die verschiedenen Nachuntersuchungsverfahren ist unklar, mit welcher Validität das dargestellte NMR-Bewertungsschema (Seite 18, Tabelle 6) erstellt wurde. Die Angabe, dass 90 % der Patienten ein gutes und sehr gutes Resultat haben, verschleiern, dass diese sich zu ca. 80 % aus Patienten mit gutem Resultat und nur ca. 20 % mit sehr gutem Resultat zusammensetzen. Die Aussage in der Endbewertung, in der die genannten 90 % als Nachweis hyalin-ähnlichen Regeneratknorpels genannt werden, ist offensichtlich falsch.</p> <p>8. Bei dem Vergleich der EURACT-Ergebnisse mit 2 anderen Verfahren (Seiten 28 und 29) ist nicht ausreichend ersichtlich, ob die für den Therapieerfolg maßgebenden Kriterien wirklich mit dem EURACT-Kollektiv vergleichbar waren. Es ist aber vor allem zu berücksichtigen, dass die Angabe eines Follow-Up bei EURACT von 6 – 36 Monaten (interessanterweise ist hier kein Median angegeben) verschleiern, dass laut Tabelle 3 die Mehrzahl aller Patienten nicht mehr als 12 Monate nachbeobachtet ist. Besonders auffällig ist zusätzlich die untere Grenze mit 6 Monaten, da als Einschlusskriterium in die hier betrachteten EURACT-Kollektive eigentlich ein Mindest-Follow-Up von 12 Monaten festgelegt war.</p> <p>9. Es gibt sicher weitere mehr oder weniger etablierte und geprüfte Verfahren zur Behandlung der hier betrachteten Patienten. Die beiden zum Vergleich herangezogenen Verfahren sind beide wohl eher experimenteller Natur, wobei zu der periostalen Transplantation schon in der Überschrift in einer Publikation aus 1998 festgestellt wird, dass diese „pure results“ erbracht habe. Ein Vergleich mit diesen beiden Verfahren ist also einigermaßen unfair. Ein Vergleich von Standardverfahren oder mit dem Spontanverlauf solcher Patienten wird nicht vorgelegt.</p> <p>10. Es wäre interessant zu erfahren, wann die Unterteilung der gesamten Gruppe in Patienten bis 45 Jahre und Patienten über 45 Jahre erfolgte. Ein hierzu aussagegebendes Studienprotokoll liegt nicht vor. Dabei fällt auch auf, dass die Darstellung der jüngeren Patientengruppe viel umfangreicher ist als die der älteren Patientengruppe, und zwar sowohl im Text- als auch im Tabellenwerk. (Das Tabellenwerk umfasst 61 Seiten für die jüngeren Patienten, 5 Seiten für die älteren Patienten und 11 Seiten für die gesamte Patientengruppe. Sehr auffällig ist dabei, dass Ergebnisse zu den Scores nur für die jüngere Patientengruppe mitgeteilt wird.)</p> <p>Die berichteten, durchaus beeindruckenden Veränderungen der verwendeten Scores werden dadurch in ihrer Bedeutung stark relativiert, dass</p> <ul style="list-style-type: none"> – keine adäquate Vergleichsgruppe herangezogen wird (es wird kein befriedigendes Argument vorgelegt und es ist auch nicht erkennbar, dass eine parallele Kontrollgruppe nicht durchführbar wäre); – die Einschlusskriterien unklar sind und auch offensichtlich nicht eingehalten wurden; – unklar ist, wann die Subgruppierung nach Altersklassen eingeführt wurde, zumal die Ergebnisse der gesamten Gruppe deutlich schlechter sind; – eine zahlenmäßig sehr ausgeprägte und in ihren inhaltlichen Konsequenzen weder diskutierte noch zu beurteilende Selektion der Patienten über den Zeitraum des Follow-Up erfolgte; – nur für einen kleinen bis sehr kleinen Anteil der Patienten ein mittelfristiges Follow-Up (2 bis 3 Jahre) vorliegt, ein Umstand, der in verschiedenen Darstellungen nicht adäquat wiedergegeben wird; das mediane Follow-Up dieser Patienten betrug vermutlich kaum mehr als 12 Monate und war damit auch viel kürzer als das der beiden herangezogenen Vergleichstherapien.
--	---

Titel der Studie	Imhoff A, Minotti O, Schreiber: 15 Jahresresultate nach konservativer und operativer Behandlung der osteochondrosis dissecans am Knie; <i>ARTHROSKOPIE</i> . (1992) 5: 10-18
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Studie retrospektive Studie
Fragestellung/ Indikation	Erhebung der Behandlungsergebnisse der Osteochondrosis dissecans am Knie über einen Zeitraum von 10 Jahren (1970 bis 1980)
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Einschlusskriterien: alle Patienten mit einer Osteochondrosis dissecans am Knie im Beobachtungszeitraum; Orthopädische Universitätsklinik Balgrist, Zürich
Intervention	53 Patienten mit 60 befallenen Kniegelenken konnten nach durchschnittlich 15,1 Jahren nachkontrolliert und ausgewertet werden (8,7 bis 20,5 Jahre) aus dem Gesamtkollektiv von 217 Patienten, das zwischen 1970 und 1980 mit 243 erkrankten Kniegelenken, 137 männlich (64,3 %), 76 weiblich 35,7 %), Durchschnittsalter 24,3 Jahre (8 - 90 Jahre); 70 % operativ behandelt wurde.
Vergleichs- intervention	keine
Durchführungs- beschreibung	Auswertungen bezogen sich auf die Behandlungsmethoden: <ul style="list-style-type: none"> • konservative Behandlung • Verschraubungen; Dissekatentfernungen • Bohrungen • Osteotomien • Spongiosplastiken • Behandlungen unbekannt Retrospektive Stadienbestimmung anhand der Röntgenbilder (6 Stadien): I = Schlummerstadium, II = deutliche Aufhellung, Demarkierung ohne Sklerosesaum, III = Demarkierung durch einen Sklerosesaum, IV = stark demarkiertes Dissekat, in sich sklerosiert, V = partielle Ablösung, VI = vollständige Ablösung, freies Dissekat Art und Umfang der Nachkontrolle bezog sich weiter auf Anamnese, klinische und radiologische Befunde. Erarbeitet wurde in Knie-Score-System auf der Basis eines Knie-rating-Systems von Ranawat. Score-Auswertungen berücksichtigen konservativ und operativ versorgte Patienten, Alter, Aktivität und Vorzustand (maximale Punktzahl 100, einzelne Parameter nicht benannt). „Zufriedenheit“ der Patienten wurde erfragt (Parameter unklar!)
Verblindung	nein
Randomisation	entfällt
Outcomes	Bestimmung eines Knie-Score-Systems, Benennung der „Zufriedenheit“
Follow-Up	8,7 bis 20,5 Jahre
Drop Outs	164 Patienten mit 183 befallenen Kniegelenken
Intention to treat Analyse	entfällt
Statistische Auswertung:	Score-Auswertungen, Berechnung von Mittelwerten und Prozentangaben
formale Evidenzkategorie	II c
Ergebnisse:	Lokalisation: 74,2 % medialer Femurkondylus, 16 % lateraler Femurkondylus, 6,5 % Patellarrückfläche, 3,3 % beide Kondylen Stadienbestimmung: I 12 % aller Kniegelenke II und III 52 % aller Kniegelenke VI und V 14 % aller Kniegelenke VI 22 % aller Kniegelenke ⇒ Zufriedenheit: zufrieden oder sehr zufrieden: 87 % nicht ganz zufrieden: 12 %

	<p>⇒ Score:</p> <p>Konservative Behandlung 79,2 Punkte</p> <p>Operative Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bohrung 79 Punkte • Verschraubung 79,6 Punkte • Dissekantentfernung 74,1 Punkte • Spongiosaplastik 62 Punkte <p>Scorewert der operativen Gruppe im Langzeitvergleich sei höher als der der konservativen Gruppe</p> <p>Score unter 16 Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konservativ 91,2 • operativ 86,9 <p>Score älter 16 Jahre:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konservativ 69,2 • operativ 70,9 <p>Score in entsprechenden Stadien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • I 90,3, • II 83,8 • III 75,7 • IV 71,2 • V 69 • VI 77 <p>Stadium II / III</p> <ul style="list-style-type: none"> • konservativ 92 • operativ (Verschraubung) 96,5 <p>Stadium V</p> <ul style="list-style-type: none"> • konservativ 78,4 • operativ (Verschraubung) 78,9 <p>Stadium VI</p> <ul style="list-style-type: none"> • konservativ 69 • operativ (Verschraubung) 74,2 • Dissekantentfernung 75,1 <p>⇒ Sportliche Aktivität:</p> <p>operative Gruppe: 48 % wie vor der Operation 24 % kein Sport nach der Operation</p> <p>⇒ Arthroseentwicklung nach durchschnittlich 15 Jahren (berücksichtigt wurden nur Patienten, die zum Zeitpunkt der Behandlung keine Arthro-sezeichen aufwiesen): nach dem Arthrose Stadium von Jäger und Wirth: Verschlechterung um 1 Stadium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe < 16 Jahre: 34 % • Gruppe > 16 Jahre: 69 %
<p>Fazit der Verfasser:</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Ergebnisse und Auswertung der Literatur wurde festgestellt:</p> <p>Zur Stadieneinteilung sei das MRT wichtig.</p> <p>Behandlung der Osteochondrosis dissecans erfolgt stadienspezifisch:</p> <p>jugendliche Osteochondrosis dissecans ohne Ablösung eines freien Körpers sei konservativ zu behandeln (6 bis 12 Wochen funktionelle Teilbelastung)</p> <p>sei keine Reduktion zu erzielen: weichen Knorpel anbohren, mit resorbierbaren Stiften spicken oder retrograd aufbohren bzw. abgelöste Fragmente fixieren.</p> <p>Adulte Form aggressiver behandeln: meist Arthroskopie erforderlich freie Gelenkkörper eher entfernen, Mausebett kürettieren und anfrischen, Refixation müsse mechnisch stabil sein (Schraubenanwendung), bei Dissekatabstoßung muß mit einer Arthrose gerechnet werden.</p>
<p>Fazit des Auswerters:</p>	<p>Retrospektive Datenauswertung, in die 25 % eines ursprünglich behandelten Kollektives einbezogen wurden. Aus den erhobenen Daten und Aussagen der Literatur werden Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteochondrosis dissecans abgeleitet und Risikogruppen bezüglich der Entwicklung einer vorzeitigen, nicht nur altersbedingten Arthrose des Knie-</p>

	<p>gelenkes abgeleitet. Insofern wird das Datenmaterial dieser retrospektiven Untersuchung in unzulässigerweise überstrapaziert und die gezogenen Schlußfolgerungen verbleiben faktisch allenfalls auf der Ebene einer Expertenaussage, können aber keinesfalls durch das Datenmaterial valide belegt werden.</p> <p>Auch lassen sich Aussagen zur Gleichwertigkeit bzw. Überlegenheit verschiedener Behandlungsverfahren (konservativ / operative) in gleichen Krankheitsstadien aus einer retrospektiven Untersuchung nicht ableiten. Hinweise können allenfalls als Grundlage zur Hypothesengenerierung zukünftig durchzuführender prospektiver Studien dienen. Aussagen zur Qualität operativer Verfahren bei gleichem Krankheitsstadium wurden nicht gemacht.</p> <p>Aussagen und Statements zur ACI bzw. zu anderen Knorpelersatzoperationen sind in dem Artikel nicht enthalten.</p>
--	---

Titel der Studie	Jackson, D.W. and Simon, T.M.: Current concepts – chondrocyte transplantation. Arthroscopy 1996; 12 (6) 732-738
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Übersichtsarbeit / Review Übersichtsarbeit / Review
Fragestellung/ Indikation	Diskussion der Probleme und offenen Fragen bei der autologen Chondrozyten Transplantation (ACI)
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Keine Studie
Intervention	Keine Studie
Vergleichs- intervention	Keine Studie
Durchführungs- beschreibung	Keine Studie
Verblindung	Keine Studie
Randomisation	Keine Studie
Ouctomes	Keine Studie
Follow-Up	Keine Studie
Drop Outs	Keine Studie
Intention to treat Ana- lyse	Keine Studie
Statistische Auswer- tung:	Keine Studie
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	Entfällt
Ergebnisse:	Entfällt
Fazit der Verfasser:	Tissue Engineering Techniken, einschließlich der Chondrozyten- Transplantation (ACI) sind interessante wissenschaftliche Ansätze zur Behandlung von Knorpeldefekten in Gelenken. Bis allerdings ausreichende Informationen zur Sicherheit (z. B. immunogenes und/oder kanzerogenes Potential) und Langzeit-Wirksamkeit vorliegen, wird vor einer weiten und unkontrollierten Anwendung dieser Technologie gewarnt.
Fazit des Auswerters:	Viele offene Fragen, z. B. Immunogenität, kanzerogenes Potential. Noch lange keine weitverbreitete Anwendung zu empfehlen.

Titel der Studie	Löhnert J. Indikation, Technik und Ergebnisse nach Autologer Chondrozytentransplantation. 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie 1999, Berlin.
Studientyp , betitelt als: Nach Durchsicht:	Fallserienauswertung Fallserienauswertung
Fragestellung/ Indikation	keine Forschungsfrage beschrieben
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	124 Patienten eines Krankenhauses, die mit der ACT (Co.don Verfahren) behandelt wurden. Durchschnittsalter 35 Jahre, der jüngste Patient 13 Jahre, der älteste 63 Jahre alt. Defekte bei 87 Fällen am medialen, 25 am lateralen Femurkondylus, 9 mal im Patellagleitlager und 2 mal retropatellar. Die Knorpeldefektgröße reichte von bis zu 9cm ² , im Schnitt 3,4 cm ² . Durchschnittliche OP-Dauer 90 Minuten.
Intervention	ACT mit Zellsuspensionen der Firma Co.don
Vergleichs- intervention	entfällt
Durchführungs- beschreibung	Übliches ACT-Operationsverfahren.
Begleitbehandlung	Nach dem üblichen operativen Verfahren Immobilisierung des Kniegelenkes für 24 Stunden im Schienenverband, danach krankengymnastisch kontrollierte, zunächst passive, später aktive Bewegungen. Medikamentös sei für die Phase der Immobilisierung eine Thromboseprophylaxe angezeigt. Für 2-3 Monate sei eine Teilbelastung des operierten Kniegelenkes empfehlenswert.
Verblindung	entfällt
Randomisation	entfällt
Outcomes	Von 124 operierten Patienten wurden 53 in einem Zeitraum von 1-3 Jahren nachuntersucht. Verwendung „international“ anerkannter Scores. Kernspintomographische Untersuchungen, bei 20 Patienten Nacharthroskopie sowie bei 9 Patienten eine Biopsat-Entnahme.
Follow-Up	bis zu drei Jahre
Drop Outs	nicht beschrieben, aber anzunehmen
Intention to treat Analyse	nicht beschrieben
Statistische Auswertung	Vorher/Nachher-Vergleich per Friedman Test, Angabe von p-Werten.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Alle Score- Untersuchungen kamen zu statistisch signifikanten Verbesserungen („sehr guter Behandlungseffekt“). Der Behandlungseffekt sei aber über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren festzustellen. Die kernspintomographischen Untersuchungen zeigten eine vollständige Auffüllung der Defekthöhle. Bei 17 von 20 Patienten zeigte sich in der Nacharthroskopie eine sehr gute bis gute Regeneratintegration mit vollständiger Regeneratauffüllung. 38 von 43 Patienten (10 drop outs bei 53 nachuntersuchten Patienten ?) waren mit der ACT zufrieden und 90% der Befragten würden die Operation wiederholen. 3 Patienten hatten postoperativ einen Gelenkerguß, wovon ein Patient punktionspflichtig wurde. Bei keinem der nachuntersuchten Patienten war eine Infektion aufgetreten.
Fazit der Verfasser	Die Autoren folgern, dass die ACT wirksam und sicher ist. Für isolierte Gelenkknorpeldefekte sei die ACT die Methode der Wahl. Die Anwendung von Knorpelzellsuspensionen, die mit autologem Serum kultiviert werden, habe sich bewährt (Co.don-Verfahren).
Fazit des Auswerters	Auswertung einer Fallserie, wobei nicht erkennbar ist, wieviele Drop Outs vorlagen. Keine Kontrollgruppe, insofern keine Wirksamkeitsstudie. Kein Einbezug einer Ethikkommission, kein Studienprotokoll mit prospektiver Studienhypothese erkennbar. Auswertung von weniger als der Hälfte der behandelten Patienten ohne Angaben über die anderen Patienten.

Titel der Studie	Löhnert J, Ruhnau K, Gossen A, Bernsmann K, Wiese M: autologe Chondrozytentransplantation (ACT) im Kniegelenk - Erste klinische Ergebnisse - <i>Arthroskopie</i> (1999) 12: 34-42
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Benannt: „erste klinische Ergebnisse“ retrospektive Auswertung von ausgewählten Patienten einer Fallsammlung
Fragestellung/ Indikation	Erste klinische Auswertung der Behandlungsergebnisse von 20 Patienten, die über 12 - 18 Monaten klinisch kontrolliert wurden, die nach nicht näher benannten Kriterien aus einem operierten Gesamtkollektiv von 60 Patienten (seit September 1996) rekrutiert wurden; weiterhin Vorstellung von vier Kasuistiken
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Marienhospital Gelsenkirchen Buer und Orthopädische Universitätsklinik Bochum. Seit 9/1996 seien 60 Patienten einer autologen Chondrozytentransplantation unterzogen worden. n = 20 wird klinisch kontrolliert.
Intervention	allgemeine Intervention und OP-Technik beschrieben. Die genauen Befunde und operativen Maßnahmen der 20 nachverfolgten Patienten wurden nicht beschrieben!
Vergleichs- intervention	keine
Durchführungs- beschreibung	Durchführung der ACT bei den 60 Patienten: 42 männlich, 18 weiblich, Durchschnittsalter 35 Jahre (13 bis 68 Jahre); Defektlokalisierung 41 medialen Konkylus, 16 lateraler Kondylus, 2 im Femoropatellargelenk (keine Mitteilung ob Defekt an der Patella oder am Femur!) <ul style="list-style-type: none"> • dreimal gleichzeitig 2 Defekte • zweimal Kombination vordere Kreuzbandplastik und ACT Ursache der Schädigung: <ul style="list-style-type: none"> • 24 mal posttraumatisch • 17 Osteochondrosis dissecans • 19 mal Ätiologie ungeklärt Defektgröße: <ul style="list-style-type: none"> • bis 3 cm²: 26 • 3,1 bis 9 cm²: 31 • größer 9 cm²: 3 durchschnittliche Defektgröße: 4 cm ² Kernspintomographie sei unmittelbar postoperativ, nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt worden. Bei 11 Patienten erfolgte eine Kontrollarthroskopie mit Biopsieentnahme aus ACT Areal (Biopsieentnahmetechnik nicht beschrieben)
Verblindung	keine
Randomisation	entfällt
Ouctomes	Berechnung der AU-Dauer (bei Beamten, Angestellten, Arbeiter, Schüler, Lehrer und Mechaniker, Maurer und Hochleistungssportler!) verschiedene Knie-Scores, insbesondere ein selbst entwickelter Score der DGKKT (Dt. Gesellschaft für Knorpel- und Knochenzelltransplantation) mit maximal 100 Punkten (Schmerz, allgemeine Aktivitäten, Gehstrecke, Treppensteigen, Schwellung, Laufen, Bewegungsausmaß, Stabilität, Muskelkraft) mit 65 % subjektiven und 35 % objektiven Anteilen: 100 - 91 sehr gut, 90 - 81 gut, 80 - 61 zufriedenstellend, < 60 schlecht. Vergleich der prä- und postoperativen Werte.
Follow-Up	12 - 18 Monate

Drop Outs	Auswertung bei 20 von insgesamt 60 operierten Patienten
Intention to treat Analyse	nein
Statistische Auswertung:	Scoreberechnungen, Mittelwerte, Prozentangaben
formale Evidenzkategorie	II c
Ergebnisse:	<p>Kernspintomographie zeigte bei allen Patienten nach 6 Monaten eine vollständige Auffüllung der Defekte mit isointensen Strukturen (keine weiteren Angaben!)</p> <p>Biopsien von 11 Patienten zeigten neunmal hyalinen Knorpel, zweimal daneben faserknorpeliges Gewebe</p> <p>Arbeitsunfähigkeit lag im Durchschnitt bei 4,2 Monaten</p> <p>Scorebewertung im Mittel: DGKKT präoperativ 22,25 Punkte, postoperativ 90,45 Punkte</p>
Fazit der Verfasser:	<p>Die ersten Ergebnisse stimmen hoffnungsvoll. Traumatische Knorpeldefekte an Femurkondylen, Kniescheibengleitlager und retropatellar könnten mit guter Heilungschance behandelt werden, sofern der Defekt von gesunden, festem, hyalinen Knorpelgewebe umgeben sei; auch die Osteochondrosis dissecans stelle eine gute Indikation dar, insbesondere wenn der Defekt nicht tiefer als 1 cm reiche.</p> <p>Die ACT führe bei richtiger Indikationsstellung zu guten Ergebnissen.</p> <p>Die ACT sei aber noch nicht als Goldstandard anzusehen zur Behandlung lokaler Knorpeldefekte.</p> <p>Die „Rolle“ des Periostlappens sei noch ungeklärt.</p> <p>Die Beimischung von Blut und Fibrin und immunologische Aspekte beim Anzüchten des Knorpels in Kälberserum seien zu berücksichtigen und Infektionsgefahren durch Prione seien nicht absolut ausgeschlossen, die Frage der Langzeitbelastbarkeit bedarf weiterer klinischer Forschung, weitere histologische, physikalische, biologische und immunhistochemische Studien seien erforderlich. Die Technik der ACT ist verbesserungswürdig. Die ACT ist heute noch im Experimentalstadium.</p>
Fazit des Auswerters:	<p>Die Schlußfolgerung, daß die ACT gute Heilungschancen in der Therapie begrenzter Knorpeldefekte an verschiedenen Lokalisationen bieten würde, läßt sich anhand der ermittelten Daten nicht nachvollziehen, da aus einem Gesamtkollektiv von n = 60 nur $\frac{1}{3}$ der Patienten n = 20 mit unzureichenden Daten ausgewertet wurde. Ob die Patienten durch eine eingehende körperliche klinische Untersuchung nachverfolgt wurden, ist nicht mitgeteilt; der DGKKT Score läßt sich zumindest auch fernmündlich erfragen. Standardisierte klinische Knieuntersuchungen zur Bandfestigkeit bzw. Meniskuszeichen etc. wurden nicht erhoben. Außerdem wurde im vorliegenden Fall der Knie-Score nur zum intraindividuellen Vergleich herangezogen, ein Vergleich mit anderen Patientenpopulationen ist nicht erfolgt. Es lassen sich keinerlei Hinweise zur Leistungsfähigkeit der ACT im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung bzw. zu anderen Behandlungsverfahren gewinnen.</p> <p>Immerhin wurden die zunächst optimistischen Aussagen durch Bemerkungen bezüglich ungeklärter Behandlungsrisiken und dem weiteren Forschungsbedarf ergänzt und dezidiert dargelegt, daß sich die ACT heute noch im Experimentalstadium befinde.</p> <p>Angesicht des absolut neuen, kostenträchtigen, nicht risikolosen Verfahrens, das bisher nicht in einer kontrollierten prospektiven Studie evaluiert wurde und sich methodologisch somit noch in der Phase II Prüfung befindet, ist es verwunderlich, daß eine Behandlungsinstitution, die sich des Forschungscharakters bewußt ist, eine vergleichsweise aussagearme Auswertung präsentiert und keinerlei Anstrengungen bezüglich einer Verbesserung des Erkenntnisgewinns erkennen läßt. Wenn nach Ansicht der Autoren eine vielversprechenden Behandlungsmethode mit der ACT vor-</p>

	<p>liegt, fehlt die Schlußfolgerung, daß zur weiteren klinischen Forschung kontrollierte prospektive Untersuchungen erforderlich sind und auch konkret geplant bzw. jetzt auch durchgeführt werden sollen.</p> <p>Keinerlei Aussagen finden sich zu den Behandlungsmodalitäten der ACT. So ist nicht bekannt, ob der erste Schritt der Operation (Knorpelentnahme) unter stationären Bedingungen erfolgte, oder ob die Knorpelentnahme ambulant und die Implantation stationär erfolgte.</p> <p>Somit verbleibt als Aussage, daß die ACT technisch möglich ist und bei einigen von den 60 operierten Patienten zumindest in der Beobachtungszeit von 12 bis 18 Monaten zu einer positiven Beeinflussung des Krankheitsbildes geführt hat. Nicht ableiten läßt sich eine Aussage, daß es nur die ACT sei, die zu diesen Ergebnissen geführt hat. Weiterhin läßt sich nicht ableiten, die ACT sei gleichwertig oder besser als andere Behandlungsverfahren zur Therapie von Knorpeldefekten geeignet; möglich ist auch, daß die für den Patienten letztendlich funktionellen Behandlungsergebnisse mit der ACT nach einem längeren Beobachtungszeitraum schlechter sind.</p> <p>Zusammenfassend wird deutlich, daß die ACT derzeit hinsichtlich der Wirksamkeit und Qualität nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>
--	---

Titel der Studie	Mandelbaum, B.R., Browne, J.E., Fu, F., Micheli, L., Mosely, J.B., Erggelet, Ch., Minas, T., and Peterson, L.: Articular cartilage lesions of the knee. Am. J. Sports Med. 1998; 26 (6) 853-861
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Übersichtsarbeit / Review Übersichtsarbeit / Review
Fragestellung/ Indikation	Übersicht über historische und aktuelle Therapien von Gelenkknorpel-Defekten. Kurzbeschreibung der bislang unveröffentlichten Ergebnisse der „International autologous chondrocyte implantation study“.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Weltweit bis 8. 12. 1997 891 Chondrozyten-Implantationen erfasst in der Registry outcome study, durchgeführt von 410 Chirurgen (ohne Daten von Peterson), 249 Patienten – Nachbeobachtungszeit 12 Monate, 50 Patienten – Nachbeobachtungszeit 24 Monate Baseline-Daten: Alter 15 – 55 Jahre (Mittel: 36 Jahre), 67.2% Männer, 67.6% mit akuten Läsionen, mittlere Größe 4.4 cm ² , 60.8% der Läsionen am medialen Femur-Kondyl, 18.2% der Läsionen am lateralen Femur-Kondyl, 11.9% der Läsionen an der Trochlea, 7.8% der Läsionen an der Patella, 1.3% der Läsionen an der Tibia. 27.6% Folge von Sportunfällen. 76% der Patienten hatten bereits frühere Interventionen.
Intervention	Autologe Chondrozyten-Implantation
Vergleichs- intervention	Keine Vergleichsgruppe.
Durchführungs- beschreibung	Fehlt.
Verblindung	Keine.
Randomisation	Keine.
Outcomes	Kontrolle nach 12 und 24 Monaten: <ul style="list-style-type: none"> • Modifizierte „Cincinnati rating scale“, • ärztliche Untersuchung des Kniegelenkes, • Komplikationen, unerwünschte Ereignisse (adverse events).
Follow-Up	12 und 24 Monate nach dem Eingriff
Drop Outs	Keine Angaben
Intention to treat Ana- lyse	Keine Angaben
Statistische Auswer- tung:	Keine Angaben
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	III (?)
Ergebnisse:	<ul style="list-style-type: none"> • Gegenüber den Base-line Daten signifikante Verbesserung nach Einschätzung der Patienten und Ärzte (p<0.001) • Gegenüber den Base-line Daten signifikante Reduzierung von Schmerz und Schwellung (p<0.001) • Gegenüber den Base-line Daten signifikante Verbesserung von Gelenkschmerz, Ergüssen und Krepitatio nach Einschätzung der Ärzte (p<0.001) Komplikationen und unerwünschte Ereignisse: 112 Patienten (12.6%) berichteten über 132 unerwünschte Ereignisse: klinisch relevant 11.3% (101 Patienten), klinisch nicht relevant 1.2% (11 Patienten) Zweiteingriff erforderlich bei 88 Patienten (9.9%)

Fazit der Verfasser:	Die autologe Chondrozyten-Implantation führt zu einer signifikanten Funktionsverbesserung. Der Eingriff ist sicher und nebenwirkungsarm. Er ist am effektivsten bei Läsionen am Femur-Kondyl, weniger bei Läsionen an der Patella und am geringsten bei Läsionen der Tibia..
Fazit des Auswerters:	Keine Studie, Fallsammlung bei einem der Vertreter (Fa. Genzyme!). Bislang keine Publikation der Ergebnisse, somit im einzelnen nicht nachvollziehbar, da z.B. Daten von verschiedenen langer Beobachtungszeit vermischt. Die Nachbeobachtungszeit von maximal 24 Monaten läßt keine Aussage zu über Langzeitergebnisse. Es fehlt der Vergleich mit anderen Methoden.

Titel der Studie	Minas T. Management of the arthritic knee without total knee replacement: what works, what doesn't work, what the future holds. Presentation abstract, American Academy of orthopedic surgeons, Annual Meeting 1998
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Prospektive Fallserie, in der Studienbeschreibung keine Hinweise auf prospektive Anlage erkennbar.
Fragestellung/Indikation	Wertigkeit der ACI bei Knorpelschäden
Beschreibung des Untersuchungskollektives	44 Patienten mit 87 Knorpelläsionen, Femurkondylen (38 medial, 11 lateral), Patella 15, trochleär 18, Tibia 5. Unterteilung der Patienten in drei Schweregrade: einfach (5), komplex (25) und „Frühintervention“ (salvage, im Frühstadium der Osteoarthritis), 14 Patienten. In die Auswertung wurden nur Patienten aufgenommen, die länger als ein halbes Jahr nachbeobachtet wurden
Intervention	ACI als zweizeitiger Eingriff
Vergleichsintervention	Keiner
Durchführungsbeschreibung	Nicht detailliert beschrieben
Begleitbehandlung	Alle
Verblindung	nicht beschrieben
Randomisation	nicht erforderlich
Outcomes	Verschiedene Scores (SF 36, WOMAC, KSS, modified Cincinnati Knee Score) , z.T. Arthroskopien, ggf. MRI
Follow-Up	Mindestens 6 Monate, 33 für ein Jahr, 7 Patienten für 2 Jahre
Drop Outs	keine beschrieben
Intention to treat Analyse	keine erforderlich
Statistische Auswertung	P-Wertberechnung
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIC
Ergebnisse	70% der Operationen verheilten problemlos, Hypertrophie des Periostlappens (ca. 10%) oder inkomplette Integration (11,4%) erfordern frühzeitige arthroskopische Interventionen, insgesamt ausgezeichnete Patientenzufriedenheit. Für die Frühintervention sind tendentiell Verbesserungen zu verzeichnen, jedoch ist ein längeres Follow-Up nötig um ein valides Ergebnis zu erzielen.
Fazit der Verfasser	Der Autor schlägt für Knorpelschäden < 2cm ² die bisher gängigen Operationsmethoden vor (Abrasio, Chondroplastik, Debridement, subchondrale Knochenstimulation z.B. Pridiebohrung), größer 2cm ² ACI sowohl für Erstbehandlung wie auch für Therapieversager
Fazit des Auswerters	Einarmige Studie mit zweifelhaft prospektivem Charakter, als Kongreßabstract nur stichwortartig dokumentiert. Anteil der autologen Chondrozytensuspension am Therapieerfolg bei fehlender Vergleichsgruppe unklar, kleine Fallzahlen in den einzelnen Gruppen.

Minas T, Peterson L. Advanced techniques in autologous chondrocyte transplantation. Clinics in Sports Medicine 1999; 18(1): 13-44

Art der Arbeit: Nicht-systematische Übersichtsarbeit in einer Sportmedizinischen Zeitschrift

Indikationen: Symptomatische Knorpelschäden der Femurkondylen, die sich bis auf das subchondrale Gewebe erstrecken. Patienten sollten „physiologisch“ jung geblieben sein und bereit sein, am erforderlichen Rehabilitationsprogramm teilzunehmen. Die Anwendung an der Patella und der Tibia ist weniger erfolgversprechend als die Femuranwendung. Patienten mit Osteochondrosis dissecans kämen ebenfalls in Frage. Nicht anzuwenden sei die ACT bei Osteoarthrose, deshalb seien vorherige Untersuchungen, um diese Patienten auszuschließen, erforderlich (z.B. Röntgenuntersuchung).

Verwendete Verfahren: Der Autor beschreibt nicht die Form der Zellkultivierung.

Risiken: Der Autor berichtet, daß bis heute keine Kniegelenksinfektionen aufgrund einer ACT bekannt wurden. Allenfalls sei es zu kleineren, oberflächlichen Wundinfektionen gekommen. Die Hauptnebenwirkungen seien ungenügendes Einwachsen des Periostlappens und Periostlappenhypertrophie (10-15%). Intraartikuläre Adhäsionen seien selten und kämen nur bei großen Flächendeckungen vor. Die Mehrheit der Probleme lasse sich arthroskopisch beheben.

Kosten: keine dezidierten Angaben zu den Kosten.

Resumé der Autoren: Für die Indikation der Femurläsionen (Trochlea und Kondylen) habe sich die ACT bewährt. Besonders hervorgehoben wird die Notwendigkeit eines intensiven Rehabilitationsprogrammes, das auch mögliche Instabilitäten des Knie-Bandapparates berücksichtigen muß. Weitere Indikationen (wie Patella) würden mit der Weiterentwicklung der Technik wie auch der Rehabilitationsprogramme hinzukommen.

Evidenzklasse: III

Titel der Studie	Minas TM. Chondrocyte Implantation in the Repair of Chondral lesions of the knee: Economics and Quality of Life. Am J Orthop 1998;27(11): 739-44
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	nicht näher bezeichnet Kohortenstudie mit Kosteneffektivitätskalkulation
Fragestellung/ Indikation	Berechnung der Kosteneffektivität pro qualitätsadjustiertem Lebensjahr (QALY) nach autologer Chondrozytenimplantation durch den Autor der Studie.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	44 aus einer Grundgesamtheit von 63 Patienten, die sich einer Autologe Chondrozytenimplantation durch den Studienautor unterzogen. (In der tabellarischen Darstellung wird von 43 Patienten berichtet, keine Drop outs beschrieben). Die Knorpelläsion war durchschnittlich 5,5cm ² groß, im Durchschnitt zwei Läsionen pro Patient. Es dominierten Schädigungen des medialen Femurkondylus wobei auch patellare Schäden in die Behandlung einbezogen wurden. Die Studie wurde mit Unterstützung der Firma Genzyme durchgeführt.
Intervention	ACT mit intensiver physiotherapeutischer Nachbehandlung.
Vergleichs- intervention	fehlt, keine Vergleichskohorte mitgeführt
Durchführungs- beschreibung	Arthroskopische Entnahme von Knorpelzellen, Anzucht der Zellen und Implantation nach Debridement und Läsionsdeckung durch Periostlappen per parapatellarer Arthrotomie. Intensive physiotherapeutische Nachbehandlung.
Verblindung	Auswertung der Ergebnisse durch einen neutralen Beobachter
Randomisation	entfällt
Outcomes	SF 36, Western Ontario und McMaster Universities Osteoarthritis Index, Knee Society Score. Erfassung der direkten Behandlungskosten auf der Basis der Kostenerfassung (Stand 1997) von 78 Einrichtungen, die in den USA die Autologe Chondrozytenimplantation vornehmen. Einbezogen wurden die Kosten des Chirurgen, Kosten der Einrichtung, Materialkosten für die Biopsie und die Arthrotomie und die Kosten für die Zellsuspension (mit 10360 \$ angesetzt). Zur Berechnung von qualitätsadjustierten Lebensjahren wurden die erforderlichen Utilities aus den SF36 Auswertungen abgeleitet. Eine Diskontierung der Kosten erfolgte nicht, da der Zeithorizont der Erhebung ein Jahr war. Die Autoren gehen davon aus, dass eine Autologe Chondrozytenimplantation eine lebenslange Heilung induziert und Arthrosen aufgrund anderer Ursachen nicht auftreten.
Follow-Up	Datenerhebung vor Arthroskopie, nach 6, 12, 18 und 24 Monaten nach ACI
Drop Outs	keine ("No patients were lost to follow up)
Intention to treat Analyse	nicht erforderlich
Statistische Auswertung:	p Wertberechnung, wobei einzelne Test nicht angegeben werden.
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse:	Der Autor hält das Verfahren für kosteneffektiv, in seiner Kalkulation ist es in einem League-Table Vergleich mit anderen Interventionen wie der Knieprothese mindestens gleichwertig. Die Ergebnisse der Untersuchung seien in einer Sensitivitätsanalyse robust gewesen, die Kosten des Eingriffs und die Effektivität der autologen Chondrozytenimplantation hätten keinen wesentlichen Einfluß auf die Kosteneffektivität des Verfahrens genommen.
Fazit der Verfasser:	Bei sorgfältiger Indikationsstellung stellt die Autologe Chondrozytenimplantation eine kosteneffektive Behandlungsmöglichkeit dar.
Fazit des Auswerters:	Nur sehr verkürzt dargestellte Kostenkalkulation, Erfassung ausschließlich der direkten Kosten. Die für die Qaly-Berechnung erforderlichen Utilities werden aus einer Ein-Jahreserhebung abgeleitet und als Grundlage für eine Berechnung der Kosten pro Qaly für weitere 40 Lebensjahre berech-

	<p>net, was ein ungewöhnliches Verfahren darstellt. Eine Diskontierung für diese Zeitspanne wird ebenfalls nicht berechnet, was einen groben methodischen Fehler darstellt. Methodisch inakzeptabel ist in diesem Zusammenhang der Vergleich mit anderen Interventionen in Form von League-Tables, für den Kosten pro Qaly anderer Interventionen herangezogen werden, die unter ganz anderen Kostenrahmen und unter Erfassung anderer Kostenarten ermittelt wurden. Die Annahme, dass die Einjahresergebnisse des Therapiefortschrittes und der Befragung für den Rest des Lebens der jeweiligen Patienten anhält und dies als Grundlage der Berechnung ohne beschriebene Diskontierung verwendet wird, ist abenteuerlich. Die Kosten sind aus dem Jahr 1997 und dem amerikanischen Gesundheitssektor entnommen, die direkte Übertragbarkeit auf das Vertragsärztliche Versorgungssystem ist nicht gegeben.</p> <p>Die Studie kann die Frage der Kosteneffektivität nicht klären, der Zeithorizont ist zu kurz um valide Daten über die künftige Entwicklung des Therapieerfolges ableiten zu können, die Ergebnisse der Untersuchung bleiben deshalb spekulativ.</p>
--	--

Titel der Studie	Mont AM, Jones LC, Vogelstein BN, Hugneford DS. Evidence of inappropriate application of autologous cartilage transplantation therapy in an uncontrolled environment. American Journal of Sports Medicine 1999; 27(5): 617-620
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Überprüfung der von Ärzten bei Versicherungen vorgeschlagenen Anwendungsindikationen, um eine ACI bei Patienten durchführen zu können.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	24 konsekutive Fälle, die bei 7 verschiedenen Versicherungsgesellschaften zur Genehmigung vorgelegt wurden. Alle Fälle waren schon zuvor durch Ärzte überprüft worden und wurden erneut zur Genehmigung vorgelegt.
Intervention	ACI (Fa. Genzyme)
Vergleichs- intervention	Entfällt
Durchführungs- beschreibung	Zwei erfahrene Ärzte überprüften die zur Beantragung einer ACI Behandlung eingereichten Fälle anhand der von der Firma vorgegebenen Indikationen und Kontraindikationen (schwere Osteoarthritis, Alter > 60 Jahre, disseminierte kleinere Läsionen, Patella-Schädigungen, Infektionszeichen)
Verblindung	Nicht erforderlich
Randomisation	Entfällt
Outcomes	Übereinstimmung der Anträge mit den für die ACI-Behandlung definierten Indikationen und Kontraindikationen.
Follow-Up	Entfällt
Drop Outs	Entfällt
Intention to treat Ana- lyse	Entfällt
Statistische Auswer- tung:	Entfällt
Vorschlag zur Evi- denzbewertung	III
Ergebnisse:	23 der 24 beantragten Fälle entsprachen nicht den von der Firma Genzyme vorgegebenen Indikationen, wobei bei 15 Patienten multiple Kontraindikationen vorlagen
Fazit der Verfasser:	Der tatsächliche Wert der ACI ließe sich nicht durch die unkontrollierte Anwendung der Methode für eine Vielzahl von Indikationen bestimmen. Vielmehr seien vergleichende, randomisierte Studien erforderlich, um die Anwendung auf diejenigen Indikationen zu beschränken, für die eine Wirksamkeit nachgewiesen ist. Die Autoren fordern, daß auch nicht eine einzelne Anwendung der ACI außerhalb der in den USA durch die Firma zugelassenen Indikationen ohne wissenschaftliche Evaluation durchgeführt werden solle.
Fazit des Auswerters:	Beobachtungsserie, die Hinweise auf die unkontrollierte und nicht indikationsgerechte Anwendung der ACI-Methode in den Vereinigten Staaten liefert. Vor dem Hintergrund der ubiquitären Anwendung erscheint der Ruf nach kontrollierten Untersuchungsbedingungen vor einer breiten Anwendung gerechtfertigt zu sein.

Titel der Studie	Moseley BJ, Wray NP, Kuykendall D, Willis K, Landon G. Arthroscopic treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. American Journal of Sports Medicine 1996; 24(1): 28-34
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Randomisierte, plazebo-kontrollierte Studie.
Fragestellung/ Indikation	Hauptziel: Klärung der Plazebokomponente bei arthroskopischen Eingriffen.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	10 Patienten mit symptomatischer Osteoarthritis der Knie für mindestens 6 Monate und konservativer Behandlung, Alter unter 70 Jahre und Narkosetauglich. Einbezug einer Ethikkommission, informed consent, die Patienten waren ausführlich über den Charakter der Studie aufgeklärt.
Intervention	Debridementgruppe (2 Patienten)
Vergleichs- intervention	Lavage Gruppe (3 Patienten), Plazebo Gruppe (5 Patienten)
Durchführungs- beschreibung	Alle Patienten wurden im Op prämediziert, je nach Randomisationsergebnis wurde eine entsprechende Anästhesieform gewählt (keine Intubation der Plazebogruppe). Im Op wurde mind. 30min bei der Plazebogruppe unter steriler Abdeckung eine Operation simuliert und drei oberflächliche Hautschnitte zur Simulation der Arthroskopie durchgeführt und vernäht. In der Debridement-Gruppe wurden nach 10l NaCl Lavage ein Debridement durchgeführt, in der Lavage-Gruppe ausschließlich eine Lavage.
Begleitbehandlung	Perioperative Antibiotikagabe zur Infektionsprophylaxe, orales Schmerzmittel für Heimmedikation nach Entlassung
Verblindung	Patienten waren für Anwendung verblindet, Auswerter verblindet
Randomisation	Briefrandomisation im OP
Outcomes	„objektive Kriterien“: Kniebeweglichkeit (Extension, Flexion, Krepitation, Dauer für eine 50-Fuß-Gehstrecke), „subjektive Kriterien“ Schmerzangaben nach Skalen
Follow-Up	Befunderhebung präoperativ, 2,6,12 und 24 Wochen nach der Operation
Drop Outs	1 Patient (wegen bipolarer psychiatrischer Erkrankung)
Intention to treat Analyse	keine
Statistische Auswertung	keine wg. zu kleiner Fallzahl
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIb
Ergebnisse	Die Patienten der Plazebogruppe gaben eine deutliche Schmerzlinderung und Verbesserung der Funktionalität des Kniegelenkes an und würden den Eingriff auch Familienmitgliedern und Freunden empfehlen.
Fazit der Verfasser	Bei arthroskopischen Eingriffen scheinen Plazebokomponenten eine erhebliche Rolle zu spielen, weshalb die Studie mit größeren Kollektiven reproduziert werden sollte.
Fazit des Auswerters	Kleine Fallzahl, keine Erhebung der Schmerzempfindlichkeit vor Beginn der Untersuchung um eine inhomogene Verteilung der Schmerzperzeption zwischen den drei Beobachtungsgruppen zu verhindern. Studie zeigt die Möglichkeit von Plazeboanteilen bei der Durchführung von operativen Arthroskopien, ein Verfahren das auch bei der ACI zum Einsatz kommt.

Titel der Studie	Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE: the use of a lateral patellar autologous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. <i>the journal of bone and joint surgery</i> Vol 77 A, No. 1 (1995): 65 - 72
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Fallserie retrospektive Analyse einer Fallserie
Fragestellung/ Indikation	Ergebnispräsentation einer Fallserie von 10 operierten Patienten mit einem follow up von mindestens 4 Jahren, die wegen osteochondraler Defekte an der Oberschenkelrolle operiert wurden.
Beschreibung des Untersuchungs- kollektives	Einschlußkriterien n = 10 Patienten mit einem osteochondralen Defekt an der lasttragenden Fläche der Oberschenkelkniegelenkfläche (Femurkondyle), die zwischen 1982 und 1992 in bestimmter Technik (autologes Transplantat der Knie-scheibenaußenseite) operiert wurden. Op-bedürftigkeit lag vor bei: <ul style="list-style-type: none"> • Fähigkeitsstörungen, die durch konservative therapie nicht beherrscht wurden • Knorpeldefekt von größer 150 mm² an der lasttragenden Gelenkfläche • gesundes Femoro-Patellargelenk einschleißlich arthroskopisch unauffälliger Patellarückfläche University of British Columbia, New Westminster, Canada
Intervention	bei n = 10 Patienten (9 männlich, 1 weiblich, 18 - 40 Jahre, Durchschnittsalter 29 J.), siebenmal Defekt am rechten, dreimal Defekt am linken Femur, siebenmal betroffen die mediale, dreimal die laterale Kondyle) wurde zwischen 1982 und 1992 ein Knorpelknochentransplantat von der Außenseite der Knie-scheibe in die Defektzone der Oberschenkelkniegelenkfläche eingebracht und die Patienten wurden 4 - 9 Jahre nachverfolgt (durchschnittlich 6,5 Jahre).
Vergleichs- intervention	keine
Durchführungs- beschreibung	Nach der Operation (Arthrotomie, Defektausmessung, viereckiges Ausägen des Defektes bis zur blutenden Spongiosa, Perforation der Spongiosa zusätzlich mit 10 - 12 Bohrlöchern von 2mm Durchmesser, Gewinnung eines der zugerichteten Defektzone entsprechenden Knorpel-Knochen-Transplantates von der Patellaaußenseite, Einsetzen und ggf. Fixierung des Transplantates mit resorbierbaren Pins in der Defektstelle, postoperative CMP Schienenbehandlung für 4 - 7 Tage, Teilentlastung für mind. 4 Wochen, Vollbelastung ab der 6. Woche postoperativ) wurden die Patienten regelmäßig klinisch nachverfolgt und die Daten ausgewertet. Bei n = 5 Patienten erfolgte eine Arthroskopie nach der Operation
Verblindung	keine
Randomisation	entfällt
Outcomes	Anamnese, klinische Untersuchung, Röntgenbefund, Cincinatti-Knie-Score mit Vorher-Nachher-Vergleich
Follow-Up	mindestens vier Jahre nach OP, durchschnittlich 6,5 Jahre (4 bis 9 Jahre)
Drop Outs	keine
Intention to treat Ana- lyse	nein
Statistische Auswer- tung:	Signifikanzberechnung zwischen prä- und postoperativen Ergebnissen des Cincinnatti-Knie Score, Mittelwert und Prozentberechnungen
formale Evidenzkategorie	II c
Ergebnisse:	durchschnittlich versorgte Defektgröße 532 mm ² (150 - 1080)

	<p>Alle Patienten seien mit dem Resultat der Operation zufrieden gewesen und wären fähig, an erholenden sportlichen Aktivitäten teilzunehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • uneingeschränkte Aktivitäten n = 7 • eingeschränkte Aktivitäten n = 3 <p>Knie-Score stieg von 43 prä- auf 93 postoperativ. alle 10 zeigten symmetrischen normalen Gang, Beugung im Kniegelenk: 143° (135 - 155°), kein Streckdefizit radiologische Ergebnisse: fünf unauffällige Befunde, fünf mit Veränderungen an den femoro-patellaren Gelenkflächen Komplikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • keine Frühkomplikationen • Spätkomplikationen: n = 6 Schmerz und Krepitation für 55 Monate; vier Patienten mit Kniescheibenschmerzen nach größeren Aktivitäten. <p>Bei den Arthroscopien (n = 5) nach der Op zeigten sich alle Transplantate eingeeilt.</p>
Fazit der Verfasser:	<p>Bei einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Jahre seien die Ergebnisse ermutigend, da die Operation das Fortschreiten der Symptomatik beeinflusst habe. Die Studie sei aber zu klein um spezifische Aussagen zur Transplantatgröße, zur Defektgröße, Dauer und Intensität der postoperativen Aktivität und zur Straffheit des Retinakulumverschlusses der Kniescheiben zu treffen.</p>
Fazit des Auswerters:	<p>Die Aussage der Untersuchung ist nachvollziehbar dahingehend, daß es den Autoren gelungen ist, den präoperativen Zustand zu verbessern. Ob dieses im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden in höherem oder geringerem Maße gelungen ist, ließe sich allerdings nur durch kontrollierte prospektive Studien beantworten. Die Autoren schränken die Aussagekraft ihrer Studie auch selbst ein, indem sie auf die zu kleine Fallzahl verweisen und weitere Aussagen bezüglich zukünftig zu verwendender Op-Techniken unterlassen, weil sich derartige Aussagen aus einer Studie ohne Vergleichsgruppe nicht ableiten läßt. Insofern kann nur zur Kenntnis genommen werden, daß es eine bestimmte Op-Technik zur Behandlung eines Knorpeldefektes des Kniegelenkes gibt und bestimmte Behandlungsergebnisse erzielt worden sind, die sich zukünftig hinsichtlich ihres „Erfolges“ aber noch erst mit anderen Therapie-Methoden messen lassen müssen. Keinesfalls läßt sich ableiten, daß diese Methode hinsichtlich der Wirksamkeit und Qualität dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.</p>

Titel der Studie	Peterson L. Articular cartilage injuries treated with autologous chondrocyte transplantation in the human knee. Acta Orthopaedica Belgica 1996; 62(Suppl 1):196-200
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Verkürzte Publikation der von Brittberg et al 1994 im NEJM publizierten Studie, deshalb keine weitere Auswertung

Titel der Studie	Peterson L. Autologous Chondrocyte Transplantation: 2-10 year follow-up in 129 patients. Presentation abstract, American Academy of orthopedic surgeons, Annual Meeting 1998
Studientyp betitelt als: Nach Durchsicht:	Darstellung zweier Fallserien: hier beschrieben die schwedischen Ergebnisse aus Gothenburg
Fragestellung/Indikation	Wertigkeit der ACI bei Knorpelschäden der Femurkondylen, Osteochondrosis dissecans, Patella, trochlear und multiple Läsionen unterschiedlicher Lokalisation.
Beschreibung des Untersuchungskollektives	1. 219 Patienten in Schweden, für die eine 2-10jährige Nachbeobachtungszeit vorlag
Intervention	ACI
Vergleichsintervention	Keine
Durchführungsbeschreibung	Nicht detailliert beschrieben (Kongreßabstract)
Begleitbehandlung	Nicht detailliert beschrieben
Verblindung	nicht beschrieben
Randomisation	nicht erforderlich
Outcomes	Verschiedene Scores (SF 36, WOMAC, KSS, modified Cincinnati Knee Score) von Patienten und Ärzten erhoben, z.T. Arthroscopien (46 Patienten), 19 Knorpelbiopsien, ggf. MRI
Follow-Up	Mindestens 2 Jahre, höchstens 10 Jahre
Drop Outs	6
Intention to treat Analyse	
Statistische Auswertung	nicht beschrieben
Vorschlag zur Evidenzbewertung	IIc
Ergebnisse	Nicht detailliert beschrieben
Fazit der Verfasser	Erfolgsrate von über 90% für Patienten mit femuralen Knorpeldefekten und Osteochondrosis dissecans, Langzeitergebnisse (31 Patienten mit durchschnittlich 7,4 Jahren follow up) sehr gut. Weniger günstige Erfolge für Patella und Trochlea.
Fazit des Auswerters	Offensichtlich Auswertung eines Anwendungsregisters, keine Vergleichsgruppe, Anteil der ACI am Therapierfolg bleibt unklar. Keine Beschreibung eines neutralen Auswerters.

Bewertung der „Wissenschaftlichen Stellungnahme: Wirtschaftlichkeitsuntersuchung zur Autologen Chondrozyten-Transplantation“ von Sangha O, Wildner M und Behrend C vom Oktober 1999, das im Auftrag der Firma Co.don eingereicht wurde.

Wirtschaftlichkeitsgutachten auf der Basis einer gesundheitsökonomischen Modellierung. Auftraggeber der Untersuchung war die Firma Co.don.

primärer Endpunkt	Die Anzahl Knie-Endoprothesenfreier Lebensjahre bei Anwendung von ACT
Perspektive der Studie	Kostenträger (Krankenkassen)
Typ der Studie	Kosteneffektivitätsanalyse mit Hilfe einer Entscheidungsanalyse
Studienpopulation	Patienten, 32 Jahre alt, mit einer mittleren Restlebenszeit von 46 Jahren und einem Knorpeldefekt, der per ACT oder Alternativtechnologien behandelt wird.

Wichtigste getroffene Annahmen:

1. Mit 62,5 Jahren beträgt die Wahrscheinlichkeit einer Kniearthrose 27% in der Allgemeinbevölkerung
2. Das Vorliegen eines Knorpeldefektes steigert das Risiko einer Kniearthrose auf 81%
3. Die ACT-Behandlung kann dieses Risiko um 75% mindern
4. 62% aller Patientien mit einer Kniearthrose erhalten eine Knieprothese
5. Eine Prothese hält im Schnitt 15,5 Jahre
6. Die Wahrscheinlichkeit des Prothesenwechsels beträgt 25%
7. Die Operationsletalität beträgt 1% bei Implantation eines künstlichen Gelenkersatzes

Testung folgender Parameter in einer Einweg-Sensitivitätsanalyse:

- Wahrscheinlichkeit einer Knieendoprothese bei Arthrose
- Wahrscheinlichkeit einer Kniearthrose bei Knorpeldefekt
- Effektivität von ACT
- Kosten für eine ACT

Ergebnisse:

Die ACT ist verglichen mit der Mikrofrakturierung nicht kosteneffektiv (S.60), auch nicht unter den in der Studien angeführten Sensitivitätsanalysen (S.62). Die Autoren nehmen an, dass unter Einbeziehung der (im Primäransatz nicht einbezogenen) indirekten Kosten die ACT mit aller „Wahrscheinlichkeit“ für die Kostenträger (i.e. Krankenkassen) kosteneffektiv sei (S.64) und stellen diesen Aspekt in der Zusammenfassung in den Vordergrund. Ebenso könnten pro Jahr drei operationsbedingte Todesfälle bei Knieprothesenimplantation vermieden werden.

Bewertung des Arbeitsausschusses:

Die Autoren greifen für die Einschätzung der Kosteneffektivität der ACT modellhaft eine Patientengruppe heraus, nämlich die der 32-jährigen jungen Patienten mit isolierten Knorpelschäden. Diese Patientengruppe stellt im Anwendungsspektrum der Methode nur einen Teil der potentiellen Patienten dar, die Autoren schätzen die Inzidenz solcher Knorpelschäden auf 3400 Fälle (Patienten) pro Jahr. Insofern können Aussagen dieser Studie explizit nur für diese Patientengruppe getroffen werden. Eine Analyse der möglichen Ausweitung der Therapie auf andere Patientengruppen wird nicht durchgeführt [siehe auch Auswertung Mont 1999], es werden auch keine Angaben zum Ort der Erbringung der ACT (ambulant, Krankenhaus) gemacht.

Die entscheidungsanalytischen Berechnungen ergeben primär keinen Nachweis einer Kosteneffektivität der ACT gegenüber der Mikrofrakturierung, auch nicht unter noch vorteilhafteren Annahmen zugunsten der ACT. Erst nach Einbezug der nicht näher definierten indirekten Kosten wird postuliert, dass die ACT „mit großer Wahrscheinlichkeit kosteneffektiv“ und „abhängig von der Diskontierung sogar (ein) kostengünstiges Verfahren“ sei (Seite 64). Gerade diese Annahme wird jedoch nicht durch eine ausführliche Analyse im Textteil belegt². Insofern konnte die Schlußfolgerung der Autoren in der Zusammenfassung, die ACT sei „aus Sicht der Kostenträger kosteneffizient“, durch die Entscheidungsanalyse nicht belegt werden.

Die Ergebnisse beruhen auf Annahmen, deren Validität sich nicht durch Studien belegen läßt.

1. So ist die Annahme einer 1%igen Operationsletalität bei Kniearthroplastie wg. arthrotischer (nicht rheumatischer) Knieveränderungen nicht belegt. Als Grundlage wurde die 30-Tages Letalität nach Hüftimplantation herangezogen, deren Ergebnisse jedoch nicht auf die Knieprothesenoperation übertragen werden können [siehe etwa Bohm et al. 2000, Schroder et al. 1998³]. Die Feststellung, dass „sich (durch die ACT) etwa 3 operationsbedingte Endoprothesen-Todesfälle pro Jahr vermeiden lassen“ steht auf methodisch schlechter Basis und kann nicht als valides Argument verwendet werden.
2. Die Annahme, dass 62% aller 32 jährigen Patienten mit einem Knorpelschaden innerhalb der nächsten 31 Jahre eine Knieendoprothese erhalten, ist allenfalls eine Approximation, die durch Studiendaten jedenfalls nicht bestätigt werden kann. Die zitierte Studie von Messner und Maletius [Messner und Maletius 1996] ergab hingegen, dass selbst schwere, in der Regel unbehandelte Knorpelschäden für den Zeitraum der Studienbeobachtung von 14 Jahren erstaunlich wenige Funktionseinbußen mit sich brachten und die weitere Entwicklung von Arthrosen nur durch entsprechende Langzeitbeobachtungen beurteilt werden kann.

² Hierzu im Textteil S.62: „Bei dieser vereinfachenden Multiplikation der direkten Kosten mit einem konstanten Faktor bei allen konkurrierenden Verfahren war zu beobachten, dass die ACT abhängig von der verwendeten Diskontrate ab einem gewissen Schwellenwert als kostengünstigste Alternative hervortrat. Eine genauere Quantifizierung dieses Schwellenwertes macht angesichts der notwendigerweise vereinfachenden Annahmen wenig Sinn, weshalb auf die detaillierte Beschreibung verzichtet wird (sic!)“

³ Bohm P, Holy T, Pietsch-Breitfeld B, Meisner C. Mortality after total knee arthroplasty with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. Arch Orthop Traum Surg 2000; 120(1-2):75-8

Schroder HM, Kristensen PW, Petersen MB, Nielsen PT. Patient survival after total knee arthroplasty. 5-year data in 926 patients. Acta Orthop Scand 1998; 69(1): 35-38

3. Die Annahme, dass 25% der Knieprothesen innerhalb von 15,5 Jahren ausgetauscht werden müssen, beruht auf der Erfahrung mit älteren Knieprothesenmodellen, die derzeit nicht mehr eingesetzt werden. Prospektiv kann dieser Wert nur geschätzt und muß in der Sensitivitätsanalyse verifiziert werden.
4. Die Annahme der lebenslangen Heilung der ACT-behandelten Patienten von 75% ist nicht evidenz-basiert zu belegen. Unter Einbezug von Wiederholungstraumata, Traumata aufgrund von Achsenfehlstellungen etc. muß dieser Wert aus konservativer Sicht niedriger angesetzt werden müssen. Der untere Wert von 0,6 in der Sensitivitätsanalyse erscheint noch zu hoch gegriffen.
5. Die Autoren nehmen in ihrer Analyse die ACT als first line treatment an, hierfür ist die ACT derzeit von der FDA explizit nicht zugelassen.
6. Die Annahme, dass die Reha-Maßnahmen aller knorpelregenerativen Verfahren gleich wären, ist nicht begründet. Bei allen Verfahren, die keine offene Arthrotomie erfordern, sind niedrigere Kosten anzusetzen.
7. Die Diskont-Rate ist mit 3% am unteren Ende der verwendeten Diskont-Raten, eine Berechnung ohne Diskontierung trägt bei projizierten Zeiträumen von über 30 Jahren wenig Informationen zur Kostenberechnung bei.

Gerade diejenigen Annahmen, die sich in der Sensitivitätsanalyse als bestimmend erwiesen, d.h. die Ergebnisse der Entscheidungsanalyse erheblich beeinflussten, stehen auf schlechter methodischer Basis. Dazu gehören die Wahrscheinlichkeit einer Kniearthrose bei Knorpeldefekt, die Wahrscheinlichkeit einer Knieendoprothese bei Arthrose und die Effektivität der ACT. Aufgrund der Ergebnisrelevanz dieser in der Studie verwendeten Annahmen wäre eine weitergehende Testung zu wünschen. Eine Zwei-Weg- oder Monte-Carlo Sensitivitätsanalyse wurde jedoch nicht durchgeführt, es ist anzunehmen, dass der inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Quotient in einer solchen Analyse noch schlechter zuungunsten der ACT ausfällt.

Die Ergebnisse müssen deshalb innerhalb dieser Limitationen berichtet und interpretiert werden. Eine Empfehlung zugunsten der ACT aufgrund von Kostenaspekten kann nach Auffassung des Arbeitsausschusses deshalb derzeit nicht ausgesprochen werden. Hinzu kommt, dass die berichtete, mögliche Kosteneffektivität sich aus den indirekten Kosten ergibt, die ihrerseits im Bericht nicht dargestellt werden. Angaben zu möglicherweise zu vermeidenden Todesfällen sollten bei der zugrunde liegenden, schlechten epidemiologischen Datenbasis, nur unter Vorbehalt gemacht werden. Der Bericht vermischt darüberhinaus die Betrachtungsweisen der Gesundheitsökonomie und diejenigen des Wirksamkeitsnachweises (S. 654). Die Kostensituation wird unvollständig und vorteilhaft für die untersuchte Intervention abgebildet (z.B. gleiche Rehabilitationsmaßnahmen für alle Eingriffe, kein Einbezug von eingriffbedingten Komplikationen, Wiederholungseingriffe, lebenslange Effektivität eines ACT-Eingriffs für den isolierten Knorpelschaden von 75%).

Der Bericht geht insofern in spekulativer Weise weit über eine konservative Beurteilung der ACT hinaus und trägt keine wesentlichen, über den jetzigen Beratungsstand hinausgehenden, Information bei. Die Empfehlung zugunsten der ACT wird durch die Ergebnisse der Entscheidungsanalyse selbst nicht gestützt.

⁴ S.65: "Bewertet man die ACT aus *Sicht der Kostenträger*", ist die ACT den konventionellen Verfahren hinsichtlich der Wirksamkeit überlegen." Die Feststellung der Wirksamkeit einer Therapie unterliegt nicht in gleicher Weise der Sichtweise des Beobachters wie dies für die ökonomische Effektivität bei gesundheitsökonomischen Studien der Fall ist.

HTA-Gutachten des Medizinischen Dienstes aus dem Jahre 1998

Antonin KH, Bingel S, Brendes R, Lukosch C, Rosner B, Kruse F, Stüeken R. MDS-Stellungnahme zur Autologen Chondrozytenimplantation.

Revidierte Version vom 23. Januar 1998

Die vorliegende Stellungnahme des MDK aus dem Jahre 1998 entspricht ihrem Wesen nach einem Health Technology Assessment. Neben der Beschreibung der Technologie und des medizinischen Hintergrundes wird die Diffusion der Methode in Deutschland und ihre rechtliche Zulässigkeit explizit analysiert und diskutiert. Dabei wird insbesondere auf den Status der Knorpelzellsuspension als Rezepturarzneimittel verwiesen und der Entwicklungsstatus der Technologie als experimentell festgelegt.

Eine systematische Literaturrecherche ist dabei nicht dokumentiert. Die biometrische Bewertung der Studien erfolgt in deskriptiver Weise.

Die Autoren stellen fest, dass nach gründlicher Überprüfung der Datenlage und den vorliegenden Stellungnahmen eine Anwendung der Autologe Chondrozytenimplantation in der Regelversorgung ausscheidet. Vielmehr müsse diese Technologie in weiteren, insbesondere vergleichenden Studien, evaluiert werden. „Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand zum akuten und Langzeit-Nutzen die Anwendung der autologen Chondrozyten-Implantation zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung medizinisch begründbar nicht befürwortet werden kann, bis in statistisch einwandfrei geführten Studien an ausreichend großen Patientenzahlen ein Wirksamkeitsnachweis belegt wurde und valide Aussagen zu Langzeiteffekten möglich sind.“

Zusammenfassender Bericht zu bewertenden Übersichtsarbeiten:

1. Behrens P, Ehlers EM, Köchermann KU, Rohwedel J, Russlies M, Plötz W. Neues Therapieverfahren für lokalisierte Knorpeldefekte. MMW Fortschr. Med. 1999; 141 (45): 49-51

Art der Arbeit: Übersichtsartikel ohne systematischen Charakter, keine gezielte Literatursuche und Auswertung beschrieben.

Indikation: Lokalisierte Gelenkknorpeldefekte ($> 2\text{cm}^2$)

Beschriebene Verfahren: Die Autoren der Universität Lübeck berichten über ihre neu aufgelegte, kontrolliert-prospektive Studie, die anstelle eines Periostlappens eine Kollagen-I/III-Membran verwendet, in die schon Chondrozyten eingewachsen sind (Biokomposit).

Risiken: Dargestellt wird die sich rasch weiterentwickelnde Technik, die nicht ohne Gefahren ist: die Anzüchtung der Knorpelzellen in eindimensionalen Strukturen fördert die Entdifferenzierung der Zellen, was durch neue Kulturmedien und veränderte Trägermaterialien vermieden werden kann.

Kosten: keine Angaben

Resümee: Die Autoren stellen fest: „Mit der ACI stehen wir jedoch erst am Anfang einer Entwicklung“ und ergänzen, daß bisherige operative Verfahren zwar mittelfristig ebenfalls zu guten Ergebnissen kämen, aber operationstechnische Risiken hätten.

Evidenzstufe III

2. Steinwachs MR, Erggelet C, Lahm A, Guhlke-Steinwachs U. Klinische und zellbiologische Aspekte der autologen Chondrozytenimplantation. Unfallchirurg 1999; 102: 855-860

Art der Arbeit: Unsystematische Übersichtsarbeit zur autologen Chondrozytenimplantation, keine Darstellung von Primärergebnissen.

Indikationen: Die Indikation wird für Knorpelschäden von $2\text{-}10\text{cm}^2$ gesehen, Patienten sollten nicht älter als 50 Jahre sein. Eine ausreichende Knorpelschulter zur Verankerung des Periostlappens muß gegeben sein, Osteoarthrosezeichen dürfen nicht gegeben sein. Voraussetzung ist ebenfalls eine intakte subchondrale Knochenlamelle. Tiefreichende knöcherner Läsionen $> 0,7\text{-}1\text{cm}$ erforderten eine Spongiosaplastik vor Transplantation, ebenso sind komplexe Knieinstabilitäten eine Ausschlußindikation.

Beschriebene Verfahren: „klassische“ ACI mit Periostlappen und eindimensionaler Chondrozytenkultivierung. Die Nachbehandlung erfolgt mit einer Motorschiene, die Steigerungen des Bewegungsausmaßes ermöglicht. Nach Entlassung aus der stationären Behandlung wird die Behandlung mit einer gemieteten Motorschienenbehandlung und krankengymnastischer Beübung fortgesetzt. Nach 8 Wochen wird von einer Vollbelastung des Kniegelenkes ausgegangen.

Risiken: Keine direkten Risiken angegeben, es wird im Gegenteil darauf hingewiesen, daß durch die Möglichkeit, durch Anwendung der ACI eine bessere Knorpelregeneratqualität zu erzielen, die Methode auch ohne Vorliegen von Langzeitergebnissen > 10 Jahre angewendet werden kann.

Kosten: Die Kosten werden für die Zellexpansion inklusive der Transportlogistik ohne chirurgischen Eingriff und Nachbehandlung mit 10000 US\$ angegeben.

Resumé der Autoren: Die Autoren sehen den Einsatz der Methode an spezialisierten Zentren zum gegenwärtigen Zeitpunkt als gerechtfertigt an. Zur endgültigen Beurteilung im Vergleich zu den anderen neuen biologischen Verfahren bleiben die Ergebnisse der gegenwärtig laufenden Multi-Center-Studien abzuwarten.

Evidenzklasse III

3. Rudert M, Wirth CJ. Knorpelregeneratoion und Knorpelersatz. Orthopäde 1998; 27: 309-321

Art der Arbeit: Unsystematische Übersichtsarbeit zur Anatomie, Funktion, von Knorpelgeweben und deren Therapie bei Schädigungen.

Indikationen: Knorpelverletzungen chronischer oder akuter Natur. Der Artikel streift die derzeit etablierten Verfahren, die sich in zwei prinzipiell unterschiedliche Verfahren gliedern lassen: rein chondrale Defekte werden per mechanischer Knorpelglättung in Form eines Debridements oder der Laserchirurgie behandelt, weitergehende Schäden können durch eine Eröffnung des Markraumes und seiner zum Teil pluripotenten Zellen behandelt werden. Dadurch soll eine Anregung der Knorpelregeneration erreicht werden (z.B. Pridie-Bohrung, Mikrofrakturierung etc.)

Beschriebene Verfahren: Verschiedene Verfahren werden besprochen, wobei kein qualitatives Urteil über die einzelnen Verfahren abgegeben wird. Es wird lediglich kritisch angemerkt, daß die Ergebnisse der Brittbergstudien anderen Orts nicht im Hundemodell reproduziert werden konnten.

Risiken: Die Risiken der etablierten Verfahren wie auch die ACI werden sehr verhalten dargestellt.

Kosten: keine dezidierten Angaben zu Kosten

Resumé der Autoren: Ein zusammenfassendes Resumé zu den Verfahren wird nicht gezogen, den Einzelbeschreibungen der Methoden ist zu entnehmen, daß unabhängig von der angewendeten Methode Beinachsenfehler nicht mit dem Wiederaufbau des geschädigten Knorpelgewebes behoben werden können.

Evidenzstufe III

4. LaPrade RF, Swionkowski MF. New horizons in the treatment of osteoarthritis of the knee. JAMA 1999; 281(19): 876-878

Art der Arbeit: nicht-systematische Übersichtsarbeit im Sinne eines Editorials

Indikationen: Behandlung der Knieosteoarthritis, falls keine Bandinstabilität vorliegt und Achsenfehlstellungen korrigiert sind und die Osteoarthritis umschriebener Natur ist.

Beschriebene Verfahren: Die Autoren besprechen die ACI, die Mosaik-Plastik und die Injektion von Hyaluron-Säure. Bezüglich der ACI wird auf die Studien von Brittberg und Peterson verwiesen, die gute Erfolgsraten aufwiesen. Eine volle Belastbarkeit des Knie, d.h. die Wiederaufnahme von vollen Sportaktivitäten sehen die Autoren ab einem Jahr nach Intervention als gegeben an.

Risiken: nicht dezidiert beschrieben

Kosten: nicht dezidiert beschrieben

Resumé der Autoren: Obwohl die ersten Ergebnisse ermutigend sind, müssen sie erst durch Studien mit längerfristiger Nachbeobachtungszeit bestätigt werden, ebenso sind doppelt-blinde Vergleiche mit anderen Techniken erforderlich, um den Stellenwert der Methode beschreiben zu können. Ebenso fehlen prospektive Studien, die den natürlichen Krankheitsverlauf dieser Läsionen ohne Intervention beschreiben.

Evidenzstufe: III

5. Häuselmann HJ, Flura T, Marti C, Hauser N, Hedbom E. Von der Chondrozytenkultur zum Gelenkknorpelersatz. Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128: 824-832

Art der Arbeit: Nicht-systematische Übersichtsarbeit

Indikationen: Knorpelschäden in adulten Gelenken

Beschriebene Verfahren: Darstellung der ACI in Tierversuchen und in der Anwendung beim Menschen, Diskussion verschiedener Züchtungsmedien, Einfluss von resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Polymeren zur Verstärkung der In-vitro-Chondrozytenkulturen

Risiken: direkte Risiken nicht dezidiert beschrieben

Kosten: ca. 10000 US\$ für die Kultivierung der Chondrozyten (Fa. Genzyme)

Resumé der Autoren: Die Überlegenheit der ACI-Methode sei im Vergleich zu anderen seit Jahren praktizierten Methoden stark umstritten. Es sei fraglich, ob der implantierte De-novo-Knorpel nicht in kurzer Zeit degeneriert, da der von dedifferenzierten Chondrozyten gebildete Knorpel nicht von hyaliner, sondern fibröser Beschaffenheit sei. Die Autoren fordern firmen-unabhängige Ergebnisse, um nicht vor-schnelle und falsche Hoffnungen bei Patienten zu wecken.

6. Häuselmann HJ, Hunziker EB. Läsionen des Gelenkknorpels und ihre Behandlung. Schweiz Med Wochenschr 1997; 127: 1911-1924

Art der Arbeit: nicht-systematische Übersichtsarbeit

Indikationen: Läsionen des Gelenkknorpels, sowohl nach lokalen Knorpeltraumen wie bei Osteochondrosis dissecans

Beschriebene Verfahren: Darstellung osteochondraler Transplantate, perichondraler/periostaler Transplantate, Transplantation fetaler Chondroblasten, Chondrozyten und mesenchymaler Stammzellen, unterstützende synthetische Materialien.

Risiken: Lokale und systemische Infektionen

Kosten: ca. 10000 US\$ bei Durchführung der Chondrozytenanzüchtung durch die Firma Genzyme.

Resumé der Autoren: Erfahrene Wissenschaftler wie auch Kliniker rieten 1996 zur Zurückhaltung bei der Anwendung dieser Therapie, solange keine Ergebnisse von kontrollierten prospektiven Studien vorliegen.

7. Genzyme tissue repair. Carticel Service, Autologe Chondrozytenimplantation, Gutachten Priv.Doiz. Dr.Dr. Abel

Art der Arbeit: Gutachterliche Stellungnahme zur Autologen Chondrozyten-Implantation mit dem Carticel-Service bei Knorpelschäden. Das Gutachten beruht auf publizierter und z.T. auf unpublizierter tierexperimenteller Literatur, dem Carticel Register für den Zeitraum von 1995-1996, Publikationen über klinische Ergebnisse der Therapie und Stellungnahmen von Zulassungsbehörden oder anderen Expertengruppen zum Nutzen der Therapie.

Indikationen: Knorpelschäden des Kniegelenkes.

Beschriebene Verfahren: ACI nach dem Verfahren der Firma Genzyme.

Risiken: Werden nicht erwähnt

Kosten: Werden nicht erwähnt

Resumé des Autors: Der Autor weist darauf hin, daß ohne vergleichende Untersuchungen keine genuine Aussage über die Wirksamkeit der Carticel-Methode gemacht werden könnte. Im übrigen sei es nicht ungewöhnlich im orthopädischen Bereich, auf vergleichende Studien zu verzichten. Außerdem sei es nicht das „primäre“ Anliegen des Gutachtens, Aussagen über den Wert der Chondrozyten-Implantation im Vergleich zu konventionellen Behandlungen von Knorpelschäden des Kniegelenkes zu machen. Diese seien ohne vergleichende Studien auch nur eingeschränkt möglich.

Im besonderen Fall der Carticel-Methode seien tierexperimentelle Untersuchungen von Bedeutung und sollten deshalb in die Bewertung des Verfahrens aufgenommen werden. Insgesamt sei festzustellen, daß weitere Forschungen und insbesondere vergleichende klinische Untersuchungen erforderlich sind, um den Wert der

Chondrozyten-Implantation bei Knorpelverletzungen des Knies genauer einschätzen zu können.

Im direkten Widerspruch dazu stellt der Autor zusätzlich fest: „Andererseits können kaum begründete Zweifel am potentiellen Nutzen der Therapie bei Patienten mit Knorpeldefekten des Femurkondyls bestehen.“ Eine konkretisierende Differenzierung der Defektgröße und-ursache nimmt der Autor dabei nicht vor, ebenso werden keine Angaben zu limitierende Begleitkonditionen (z.B. Osteoarthritis des Kniegelenkes etc.) gemacht.

8. Schneider U. Kultivierungs- und OP-Technik muß optimiert werden. Deutscher Orthopäden-Kongress 1999, Kongreßausgabe 1

Art der Arbeit: Nicht-systematische Übersichtsarbeit

Indikationen: Knorpeldefekte

Verwendete Verfahren: ACI

Risiken: methodische Unterschiede in der Herstellung stellen Unsicherheitsfaktoren dar, ebenso die uneinheitliche Indikationsstellung. Es bestünden keine Qualitätsstandards, denen sich die Herstellerfirma unterwerfen müsse. Der Operateur müsse zum Zeitpunkt der Implantation darauf vertrauen, daß er vom Hersteller vitale, reparationsfähige Zellen erhalte.

Kosten: Keine dezidierten Angaben zu den Kosten der Methode

Resumé des Autors: Die Wirksamkeit sei noch nicht ausreichend dokumentiert. Es würden prospektive, randomisierten Kontrollgruppenstudien und Langzeitverläufe fehlen, zudem fehlen einheitliche Qualitätsstandards zur Herstellung der Zellpräparate. Erst wenn die Kultivierungs- und Operationstechnik optimiert seien und die Methode als wissenschaftlich wirksam eingestuft werden kann, solle die breite klinische Anwendung empfohlen werden.

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation**Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen****Arbeitsunterlage der Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“**

10.99

ACI	Autologe Chondrozytenimplantation
ACT	Autologe Chondrozytentransplantation
BEO	Projekträger Biologie, Energie, Umwelt des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
BMBF	Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie
BDC	BV der Deutschen Chirurgen e. V., Herr Dr. Felsing, Hamburg
BVA	Berufsverband der Allgemeinärzte Deutschlands, -Hausärzteverband e.V., Herr RA Ascher, Köln
BVDR	BV Deutscher Rheumatologen e.V. , Herr Dr. Bracker, München
BVO	Berufsverband der Ärzte für Orthopädie e.V., Herr Dr. Holfelder, Frankfurt am Main
Co.don	Co.don GmbH, Frau Dr. Josimovic-Alasevic, Teltow
DGKKT	Deutsche Gesellschaft für autologe Knorpel- und Knochenzelltransplantation e.V. (DGKKT), Herr Dr. Löhnert, Herr Prof. Dr. Paul, Gelsenkirchen
DGOT	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie, Herr Prof. Dr. Zichner, Frankfurt am Main
Grifka	Herr Prof. Dr. Grifka, Orthopädische Universitätsklinik, Bochum
Häuselmann	Herr PD Dr. Häuselmann, Universitätsspital Zürich, Schweiz
Imhoff / Burkhardt	Herr Prof. Dr. Imhoff, Herr Dr. Burkart, Abteilung und Poliklinik für Sportorthopädie der TU München, Klinikum Rechts der Isar
Meenen	Herr PD Dr. Meenen, Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
Orthogen	Orthogen Gentechnologie GmbH, Herr Dr. Reinecke, Düsseldorf - SN identisch mit SN Wehling/Ganrath
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Herr Prof. Dr. Reichelt, Herr Dr. Erggelet, Herr Dr. Steinwachs, Orthopädische Abtl. der Universitätsklinik Freiburg
Vanderschmidt	Herr Dr. Vanderschmidt, Müllheim
Wehling/Ganrath	Herr PD Dr. Wehling, Herr Dr. Granrath, Ärzte für Orthopädie, Düsseldorf - SN identisch mit SN Orthogen
Wirth/Rudert	Herr Prof. Dr. Wirth, Herr Dr. Rudert, Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover

Bem.: Nicht in die Übersicht eingeflossen sind die Stellungnahmen, die gegenüber dem MDK in Bayern, Würzburg 1997 abgegeben worden sind.

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?	
Meenen	medialer und lateraler Femurkondylus
Häuselmann	medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche; Antworten nicht lokalisationsgebunden
Reichert / Ergolet / Steinwachs	medialer und lateraler Femurkondylus - Kniescheibenrückfläche
co.don	medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche - Tibiakopf - Osteochondrosis dissecans - Sprunggelenk - Schultergelenk - Großzehengrundgelenk (degenerativ veränderter Hallux Valgus, Hallux Rigidus) - Fingergelenke Ergebnisse der vorgestellten Studien beziehen sich auf: medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche - Tibiakopf - Osteochondrosis dissecans
Grifka	umschriebene Knorpeldefekte in einzelnen Bereichen des Kniegelenkes, insbesondere des Femurkondylus, der Femurgleitrinne und der Kniescheibenrückfläche, Ursache kann eine Osteochondrosis dissecans, ein posttraumatischer Defekt oder auch eine idiopathische Alteration sein.
Wirth/Rudert	chondrale Defekte traumatischer Genese mit einer maximalen Defektgröße von 4 cm ²
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart Wehling/Ganrath Orthogen	medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche
Vanderschmidt	keine Angaben
DGKKT - Betthäuser	medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche, wobei nicht nur traumatische und frische Knorpeldefekte gut behandelbar zu sein scheinen, sondern ebenso nekrosebedingte Herde im Rahmen einer Osteochondritis dissecans
DGKKT - Schulz/Dietzel	frischer oder degenerativer Gelenkknorpeldefekt im Sinne einer Osteochondritis dissecans am Kniegelenk, insbesondere am medialen und lateralen Femurkondylus, sowie der Patellagleitrinne des Femurkondylus, der Retropatellarfläche und der Tibiakonsolen, weiter Indikationsgebiete sind Sprung- und Schultergelenk, Großzehengrundgelenk, Fingergelenke. Jedoch stets bei intaktem Umgebungsknorpel sowie intakte korrespondierende Gelenkfläche.
DGKKT - Hertel/Hornung	Behandlung von vollständigen bis zum Knochen reichenden Knorpeldefekten an den Femurcondylen des Kniegelenkes
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, umschriebener, nicht arthritischer Knorpelschaden mit intaktem Umgebungsknorpel
DGKKT - Göbel	Knorpelschäden im Stadium 4, also bis zum subchondralen Knochenlager reichende Defekte an allen operativ zugänglichen Gelenken, Indikationsbeschränkung ist nicht Alter des Patienten oder die Lokalisation des defektes, sondern allein die operationstechnische Voraussetzung eines lokal begrenzten, von gesundem Gelenkknorpel umgebener Defekt.
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. genannte Indikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
Meenen	klinische Untersuchungen, Standard-Röntgenuntersuchung, ggf. MRT. Von Zentraler Bedeutung ist die diagnostische Arthroskopie, die auch zur Entnahme der zur Profileration bestimmten Knorpelprobe notwendig ist. Bestimmt werden die Parameter: Defektlokalisierung, Defektgröße, Tiefenausdehnung des Defektes und Knochenstruktur unterhalb des Knorpeldefektes
Häuselmann	Gelenkspiegelung, ggf. MRT, Röntgen; diagnostische Festlegung und Abgrenzung zum heutigen Zeitpunkt irrelevant
Reichert / Erggelet / Steinwachs	Röntgenaufnahme (Knie in zwei Ebenen, bei bereits kalkartiger Struktur eines losgelösten Knorpelfragmentes), MRT mit und ohne Kontrastmittel, Arthroskopie, Arthrotomie
co.don	Arthroskopie am Besten durch erfahrenen Operateur gleich zur Entnahme eines Knorpelbiopsats, Röntgen, MRT
Grifka	unterschiedlich: klinisches Beschwerdebild, MRT, Röntgen, Arthroskopie, Indikationsstellung mittels Abwägung von klinischem Beschwerdebild und Arthroskopiebefund direkt durch den Arzt der das Knorpelbiopsat entnimmt, in diesem Zusammenhang Wichtigkeit der Dokumentation von Vorbefunden unterstrichen
Wirth/Rudert	in der Anamnese nachweisbares Gelenktrauma; MRT Nachweis der Läsion mit darunterliegender Knochenstruktur; arthroskopischer Befund über die Defektgröße und Beschaffenheit des Defektes
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Gesamtheit der Befunde aus Röntgenaufnahmen, klinischem Beschwerdebild, MRT, Arthroskopie (detailliert Beschreibungen)
Wehling/Ganrath Orthogen	sicher nur mit einer Arthroskopie, dazu Röntgenvorbefunde, MRT
Vanderschmidt	Arthroskopie
DGKKT - Bethäuser	eindeutig nur Arthroskopie (durchgeführt von einem speziell geschulten Operateur an einem Knorpelzelltransplantationszentrum), Röntgen, MRT
DGKKT - Schulz/Dietzel	Arthroskopie
DGKKT - Hertel/Hornung	Arthroskopie, MRT Befunde nicht ausreichend, nur bei Osteochondrosis dissecans, gehört die MRT unbedingt zur Vordiagnostik
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, Arthroskopie
DGKKT - Göbel	Arthroskopie, Verweis auf die Varianz bei der Beurteilung intraoperativer Befunde auch auf höchster Qualitätsstufe
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung (Indikation)?	
Meenen	stationärer Verlauf bei kleinen Defekten oder Progreß von der lokalisierten zur generalisierten Arthrose. Eine spontane Heilung mit hyalinem Gelenkknorpel ist praktisch ausgeschlossen, Regenerate bestehen ausschließlich aus Faserknorpel
Häuselmann	Spontanverlauf ist abhängig von der Gelenklokalisierung und von der Frage ob ein traumatischer Knorpeldefekt oder ein Knorpeldefekt aufgrund einer beginnende Osteoarthritis Beide Formen führen innerhalb von 5-15 Jahren in den allermeisten Fällen zu einer Osteoarthritis (vor allem am medialen Femurkondylus)
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	Fortschreitende Degeneration des Gelenkknorpels durch mechanische Alteration (Störung der Gelenkinematik) und reaktiver enzymatischer Chondrolyse (z.B. Cytokine, Proteasen etc.). Endgradig zerstörter Gelenkknorpel kann zu Schmerzen und Funktionsverlust der betroffenen Extremitäten führen (1996 Implantation von 58.000 Knieprothesen (Nicholaus))
co.don	Knorpel ist nicht regenerationsfähig, schlechte Heilungskapazität; Fortschritt zur Osteoarthritis, Knieendoprothese. Besonders oberflächige chondrale Defekte haben eine unvollständige Kapazität zur Selbstheilung
Grifka	Grundsätzlich geht von einem Knorpeldefekt stets die Entwicklung einer Arthrose mit fortschreitender Progedienz aus. Alle herkömmlichen Verfahren führen nicht einmal mittelfristig zu einem Stillstand der Progedienz
Wirth/Rudert	Eine chondrale Läsion heilt unabhängig von der Defektgröße nicht. es besteht deshalb eine präarthrotische Deformität, die langfristig zu einer Arthrose bzw. zu einer verfrühten Arthrose führen muß.
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Knorpelschäden zeigen keine Heilungstendenz, ohne geeignete Therapiemaßnahme kann sich eine Arthrose entwickeln, die im fortgeschrittenen Stadium eine Knieendoprothese notwendig machen kann (Hinweis auf Behandlungskosten, bevölkerungsbezogen)
Wehling/Ganrath Orthogen	Spontanverlauf nicht sicher vorherzusagen, Ausdehnung des Defekts und somit Arthrose wird aber erfahrungsgemäß induziert. Nur bei jungen Patienten im Wachstum ist durch die eigne Gefäßversorgung des Knorpels eine gewisse Regeneration bei umschriebenen Läsionen möglich. Verlauf nach Sahlstrom: Ahlbeck-Stadium 0 in 57% Progression; Ahlbeck-Stadium 1 in 60% Progression; Ahlbeck-Stadium 2,3,4,5 alle in Progression (Minas 98)
Vanderschmidt	Spontanverlauf einer Knorpelläsion an der inneren Oberschenkelrolle, welche bis auf den Knochen herabreicht besteht in der Regel aus fortschreitenden Belastungsbeschwerden und Entwicklung einer medialen Gonarthrose
DGKKT - Betthäuser	wg. fehlender Regenerationsfähigkeit des Knorpels bleibende Schäden, schreitet die Osteoarthritis fort wird in vielen Fällen eine Knieendoprothese nötig. Nur im Falle frisch verletzten knöchernen Grenzlamelle entsteht im Defektbereich Narbengewebe, selten Faserknorpel, wobei dieser minderwertiger als hyaliner Knorpel ist.
DGKKT - Schulz/Dietzel	wg. fehlender Regenerationsfähigkeit des Knorpels bestenfalls Bildung von Faserknorpel ist eine frühzeitige Osteoarthritis bis hin zu einer Gelenkprothese zu erwarten.
DGKKT - Hertel/Hornung DGKKT - Göbel	wg. fehlender Regenerationsfähigkeit des Knorpels mit bestenfalls Bildung von Faserknorpel ist in der Folge eine Arthrose zu erwarten.
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, wg. fehlender Regenerationsfähigkeit des Knorpels mit bestenfalls Bildung von Faserknorpel ist in der Folge eine Arthrose zu erwarten.

DGKKT - Lobenhofer	freie SN
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankung?	
Meenen	Schmerzfreiheit, freie Gelenkbeweglichkeit, Ergußfreiheit, freie berufliche und private Aktivität (Sportfähigkeit)
Häuselmann	Bei Defekten, die sich bis zum subchondralen Knochenlager erstrecken gilt, dass sich durch spontane oder therapeutische Eingriffe nur in seltenen Fällen ein Ersatzknorpel bildet, der sich zusätzlich nur in minderwertigen Faserknorpel transformiert und nicht einen dauerhaften hyalinen Gelenkknorpel bilden kann. Bis heute gibt es keine Therapie, welche den kranken Knorpel durch normalen hyalinen ersetzen kann, der vergleichbar resistent gegen biomechanische Einwirkungen der Gelenkbelastung ist, eine vollständige Überdeckung zu den Knorpeldefekträndern gewährleistet und das Entstehen einer sekundären Arthrose verhindert oder verzögert. Deshalb werden heute solche Defekte, falls sie überhaupt diagnostiziert werden, häufig gar nicht behandelt. Gelegentlich wird bei ausgefranzten Knorpeldefekträndern ein sogenanntes Knorpel-Shaving durchgeführt. In wenigen Fällen werden Pridie-Bohrungen durchgeführt.
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	Wiederherstellung der Gelenkfläche mit hyalinem Knorpel
co.don	Prioritären Ziele basieren auf dem Ersatz von geschädigtem hyalinen Knorpelgewebe durch regeneriertes, dem ursprünglichem Gewebe anatomisch und physiologisch möglichst identischem hyalinem Knorpelgewebe. Schmerzminderung /-vermeidung, langfristig Vermeidung einer Osteoarthritis
Grifka	Ziel muß die Wiederherstellung der Funktions- und Gebrauchsfähigkeit des Kniegelenks, bzw. Verhinderung des Fortschreitens des Prozesses der Gelenkdestruktion sein. Dies gelingt nicht mit Faserregeneraten oder Abrasionschondroplastiken
Wirth/Rudert	kurzfristig: Ersatz und Auffüllung des Defektes; Reduktion des Reizzustandes im Gelenk, Verbesserung der Gelenkmechanik (z.B. der Roll-Gleit-Bewegung im Kniegelenk); langfristig Vermeidung der Arthrose
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhardt Wehling/Ganrath Orthogen	Wiederauffüllung des Knorpeldefektes mit Gewebe, das den biomechanischen und physiologischen Eigenschaften des Knorpels am nächsten kommt, um so ein möglichst reibungsfreies Gleiten der korrespondierenden Gelenkflächen zu ermöglichen und die drohende Arthrose zu verhindern.
Vanderschmidt	Hauptpriorität hat die Befreiung von Belastungsbeschwerden, Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, Verminderung der Krepitation. Ein weiteres Ziel ist das Entstehen und Voranschreiten einer medialen Kniegelenkarthrose
DGKKT - Betthäuser	Schmerzreduktion und Funktionsverbesserung bzw. Erhalt, sofort und langfristig
DGKKT - Schulz/Dietzel	Schmerzfreiheit und Funktionsfähigkeit durch Wiederherstellung der physiologischen Gelenkoberfläche mittels Bildung von hyalinem Knorpel, dies ist durch die bisher zur Verfügung stehenden Methoden nicht zu erreichen.
DGKKT - Hertel/Hornung	Ziel muß sein dass es zu einer Regeneration von festem hyalinem Knorpel kommt, nur dadurch läßt sich das zwangsläufige Entstehen einer Arthrose vermeiden.
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth DGKKT - Lobenhofer	freie SN
DGKKT - Göbel	Wiederherstellung hyalinen Gelenkknorpels

	4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der ACI zu erreichen?
Meenen	Bei umschriebenen Knorpeldefekten ohne wesentliche Beteiligung des Subchondralen Knochens Schmerzfreiheit, freie Gelenkbeweglichkeit, möglicherweise Sportfähigkeit. die Beanspruchbarkeit des Knorpelregenerates wird beeinträchtigt bleiben: Volle mechanische Belastbarkeit wurde bisher nicht zuverlässig dokumentiert
Häuselmann	Lehnt eine Beantwortung ab, da die Studienlage keinen eindeutigen Vorteil der ACI zeigt. Insbesondere ist nicht geklärt ob die Deckung des Defektes mit einem Periostlappen sinnvoller ist.
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Histologische und biomechanische Untersuchungen haben gezeigt, dass die ACI in der Lage ist mittelfristig (2-10 Jahre) Gelenkknorpeldefekte mit einem Gewebe zu füllen, welches den Eigenschaften von hyalinem Knorpel sehr nahe kommt
co.don	Ersatz von geschädigtem hyalinen Knorpelgewebe durch regeneriertes, dem ursprünglichem Gewebe anatomisch und physiologisch möglichst identischem hyalinem Knorpelgewebe für isolierte chondrale und osteochondrale, einzelne und multiple Knorpeldefekte bei nicht fortgeschrittener Arthrose. Das umliegende Knorpelgewebe sollte von fester Struktur und nicht degeneriert sein. Ergebnis hält 10 Jahre (Peterson)
Grifka	Mit ACI gelingt eine Strukturwiederherstellung, sogar der Aufbau des Knorpels in seinen verschiedenen schichtartigen Anteilen, damit Herstellung der ursprünglichen Knorpelfunktionen Druckbelastung und Gleiten der Gelenkpartner, Vermeidung der sonst zwangsläufig eintretenden Arthrose
Wirth/Rudert	um nachteilige mechanische Effekte und langfristig eine Arthrose des Gelenkes zu vermeiden, ist eine frühzeitige operative Intervention notwendig. Diese muß deshalb im akuten Stadium, d.h. vor Ablauf des ersten Halbjahres nach der Verletzung erfolgen. Nur so kann ein Verschleiß des umgebenden Knorpelareals vermieden werden.
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Ob die Arthrose langfristig verhindert werden kann bleibt aufgrund der nur kurzfristigen Ergebnisse offen. Allerdings können die ersten Resultate mit deutlicher klinischer Beschwerdebesserung, Nachweis von hyalinartigem Reparationsgewebe, im Verlauf zunehmender Transplantsteifigkeit und makroskopisch regelrechtem knorpelähnlichen Verhältnissen zuversichtlich betrachtet werden.
Wehling/Ganrath Orthogen	fehlt
Vanderschmidt	die unter 3 genannten Zielen lassen sich bei therapieresistenten Beschwerden mit arthroskopischen Nachweis einer bis auf den subchondralen Knochen reichenden Knorpelläsion am medialen Femurchondylus erreichen
DGKKT - Betthäuser	bei anhaltendem Knorpeldefekt werden die Voraussetzungen für den Erfolg dieser Operation zunehmend schlechter
DGKKT - Schulz/Dietzel	Bildung von hyalinähnlichen (identischem) Knorpel der seine Eigenschaften für mindestens 10 Jahre beibehält, keine Anwendung bei fortgeschrittener Arthrose
DGKKT - Hertel/Hornung	Die ACI ist neben der Mosaikplastik die bisher einzige Möglichkeit hyalinen Knorpel bzw. Knorpelgewebe in einen Knorpeldefekt einzubringen. Die Mosaikplastik ist auf Defekte bis zu 2-3 cm ² limitiert, größere Defekte sollten mittels ACI behandelt werden
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, bisher einzige Möglichkeit hyalinen Knorpel im menschlichen Körper zu bilden, der seine Eigenschaften für mindestens 10 Jahre beibehält und so eine große Anzahl von Knieendoprothesen vermeiden kann.
DGKKT - Göbel	Beim Vorliegen eines viertgradigen Knorpeldefektes sollte die Transplantation erfolgen wenn der Defekt operativ angebar sowie ausreichend gesundes Knorpelgewebe vorhanden ist und noch keine fortgeschrittene Arthrose des gesamten Gelenkes vorliegt

DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth DGKKT - Lobenhofer	freie SN
---	----------

5.	Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
Meenen	klinische Untersuchung (Schmerzfreiheit, Bewegung, Erguß), Sonografie (Erguß, Oberfläche), ggf. MRT oder (beste Beurteilbarkeit) mit der Arthroskopie und histologischer Untersuchung einer Probe. Die bisher sehr interessanten Versuche der in vivo biomechanischen Analyse (Kiviranta) sind bisher nicht zuverlässig erfolgreich.
Häuselmann	kritisiert die Ergebnisse der Studien und stellt fest das die Ergebnisse nicht auf klinischen Scoringtests beruhen, deren Reliabilität und Reproduzierbarkeit weder bestimmt noch publiziert wurden. Im Einzelnen: Stichprobenartig durchgeführte Biopsien sind nicht repräsentativ Spärliches arthroskopisches Bildmaterial der transplantierten Stellen praktisch keine histologischen Schnitte der Biopsien wurden veröffentlicht, es wird immer nur von einem hyalin-likem Knorpel gesprochen der unter Biopsie sichtbar ist unvalidierter Fragebogen zu Schmerz- und Funktionsangaben des Patienten arthroskopische Kontrollen entsprechen keiner standardisierten oder validierten Verlaufskontrolle
Reichert / Erggelet / Steinwachs	Gesundheitsskalen (System Lysholn-Score, VAS, Tegner Wallgren Functional Scale, Modifizierter Cincinnati Knee-Score); Patientenselbsteinschätzung; Arthroskopie; MRT
co.don	Bewertung des Patientenzustandes präoperativ sowie 6 und 120 Monate nach Transplantation mittels internationaler Scores (modifizierter Cincinnati-, Lysholm, HSS, Tegner Wallgren, DGKKT) Dabei werden bewertet: Schmerz, Schwellung, Gelenkblockierung, Gelenkknirschen, Atrophien des Oberschenkels, Kniefunktion etc. 3 bis 24 Monate Postoperativ : Ausfüllungsgard des Defektes Mittels MRT Festigkeit des Regenerates: intraartikuläre, arthroskopische Vergleichsdruckmessung mittels Testsonde Integration des Regenerates: optional durch Arthroskopie Charakterisierung des Regenerates durch histologische bzw. immunhistologische Untersuchungen Problematisierung einer Nachuntersuchung mittels Arthroskopie aus ethischen Gründen, Hinweis auf DGKKT Gesundheitsskala
Grifka	Lysholm Score, modifiziert nach Klein; HSS-Score; Cincinnati-Score. Direkte Beurteilung des Regenerates nur durch Arthroskopie (Hinweis auf Risiken des Eingriffes)
Wirth/Rudert	Klinische Untersuchung (im günstigen Fall mit prä- und postoperativer Anwendung von Score-Systemen wie z.B. HSS und VAS; MRT; ggf. Kontrollarthroskopien
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhardt	klinische Verlaufskontrolle mit Cincinnati Knete Rätin System, MRT zur Beurteilung der Transplantgröße, der -umgebung und begleitender Veränderungen wie z.B. Synovitiden. Nachweis von hyalinem Knorpel mit MRT nicht möglich, dies gelänge am besten mit einer Arthroskopie und nachfolgender Biopsie
Wehling/Ganrath Orthogen	in der SN als Frage 4 angegeben; klinische Untersuchungen, spezifischer Test, Eigeneinschätzung des Patienten. Untersuchungsbogen der ICRS (international cartilage

	repair society), MRT, Arthroskopie mit Biopsie zur Erfolgskontrolle nur von wissenschaftlichem Interesse oder bei weiterbestehenden Beschwerden
Vanderschmidt	Anamnese und sorgfältige klinische Untersuchung des Patienten, MRT oder einen diagnostische second-look-Arthroskopie
DGKKT - Bethhäuser DGKKT - Schulz/Dietzel DGKKT - Hertel/Hornung	Cincinnati-Score, Lysholm-Score, HSS-Score, Tegner-Score, DGKKT-Score. nicht jedes Knie kann und darf i.S: eines second-look nochmals operiert werden um den OP Erfolg direkt zu kontrollieren. Bei einer solchen Kontrolle jedoch dann Ausfüllungsgrad und mittels Arscan (hohe Anschaffungskosten) physikalische Eigenschaften des operierten Bezirkes, Färbung, ggf. Histologie
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, systematische Nachuntersuchungen, im Rahmen von histologischen Untersuchungen, Druckfestigkeitsmessungen, klinischen Untersuchungen sowie arthroskopische Nachuntersuchungen
DGKKT - Göbel	Bewertung des Patientenzustandes im Wesentlichen durch den klinischen Befund, Schmerz, Schwellung, Blockierung und Funktion des Gelenkes. Wenn vorhanden ist zur Dokumentation die Benutzung einzelner Scores sinnvoll, optional sollte eine MRT 1 Jahr nach Transplantation erfolgen
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, Ergebnisse konnten objektiv durch mechanische und Strukturuntersuchungen belegt werden
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
Meenen	Die MRT hat bzgl. Validität, Zuverlässigkeit, Genauigkeit und Reproduzierbarkeit den höchsten Stellenwert. Die subjektiv gefärbte Arthroskopie ermöglicht die beste Beurteilung des Knorpels vor allem zusätzlich eine mechanische Beurteilung durch Betasten mit dem Tasthaken und eine Probeentnahme, andererseits erlaubt die Arthroskopie keine Aussage über den unter dem Knorpel liegenden Knochen
Häselmann	siehe 5.
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Gesundheitsskalen wie Lysholm-Score und Modifiziertem Cincinnati Knee-Score; Arthroskopie mit histologischer Beurteilung und biomechanischer Auswertung
co.don	Skalen modifiziert nach Cincinnati, Lysholm-, HSS-, Tegner-, sind durch die AAOS (American Association of Orthopedic Surgeons) für ACI akkreditiert. Im weiteren Beschreibung der Parameter (z.B. Grautöne in der MRT, mechanische Festigkeit etc.) die in den diagnostischen Methoden zur Beurteilung eines Behandlungserfolges herangezogen werden. Aussagen über Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik fehlen, Verweis auf Publikationen von Peterson, Erggelet, Löhnert
Grifka	klinische Tests sind anerkannt, Arthroskopien erlauben Bilddokumentation im direkten Vergleich, histologische Untersuchungen
Wirth/Rudert	die klinische Untersuchung selbst ist als unspezifisch zu bewerten, läßt jedoch frühzeitige Komplikationen erkennen und bietet sich als Instrument der Verlaufskontrolle an; MRT ist in Bezug auf die Vitalität und Beurteilung von Knorpel noch eingeschränkt, ist jedoch das einzige nichtinvasive Verfahren, das heute zur Verfügung steht; Arthroskopie ist als Goldstandard zu betrachten
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden

Imhoff/Burkhart	Cincinnati Knee Rating System ist ein allgemeingültiges und reproduzierbares Verfahren, MRT's wurden bisher nur von Imhoff/Burkhart durchgeführt, so daß die Ergebnisse noch nicht statistisch beurteilbar sind. Die arthroskopisch durchgeführten Steifigkeitsmessungen sind valide, reliabel, genau und reproduzierbar, ebenso wie die histologische Untersuchung.
Wehling/Ganrath Orthogen	Wirklich objektivierbare Parameter liegen bis auf die Arthroskopie und Histologie nicht vor
Vanderschmidt	Verweis auf Minas 98 und Abel 97
DGKKT-Betthäuser	Cincinnati-Score, Lysholm-Score, HSS-Score, Tegner-Score, gelten als gültig, zuverlässig etc., die DGKKT-Score lehnt sich an diese Scores an und wurde speziell für die ACI optimiert. Bzgl. bildgebender Verfahren existieren keine Untersuchungen zur Reproduzierbarkeit etc.
DGKKT - Schulz/Dietzel DGKKT - Hertel/Hornung	Cincinnati-Score, Lysholm-Score, HSS-Score, Tegner-Score, gelten als gültig, zuverlässig etc., die DGKKT-Score lehnt sich an diese Scores an und wurde speziell für die ACI optimiert. Mittels MRT ist Einschätzung der Knorpelstruktur möglich, Befunde unter Arthroskopie und Histologie werden beschrieben.
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, sieh auch Frage 5
DGKKT - Göbel	Arthroskopie zur Nachuntersuchung ist ethisch nicht vertretbar, MRT scheint derzeit das Verfahren der Wahl zur Therapiekontrolle, Kostensituation spricht dagegen
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

7. Wie ist die Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?	
Meenen	hierzu sind nur wenige Studien veröffentlicht, insbesondere keine RCT mit Chondrozytenimplantation und z.B. der osteochondralen Transplantation (Mosaikplastik). Fest steht, daß die Mosaikplastik eher in der Lage ist, auch auf den Knochen übergreifende Knorpelschäden von großflächigen Arealen zu behandeln. Im Vergleich zur einfachen Anbohrung der subchondralen Stimulation kann mit einer knorpelspezifischen Reaktion bei der ACI gerechnet werden, ein sichere Beleg der histologischen Struktur, vor allem der histochemischen Beurteilung des Collagentyps und des biomechanischen Verhaltens des Knorpelregenerats nach ACI existiert bisher nicht
Häuselmann	siehe 4; Die Frage kann nicht schlüssig beantwortet werden (evtl. Messner et al. 96), da hierzu Studien fehlen, dies ist als Hauptkritik an dem Verfahren zu sehen. Die von den Befürwortern angegebenen positiven Ergebnisse sind wg. des unvalidierten Outcomes nicht stichhaltig. Es wird als schlechte wissenschaftliche Methodik angesehen nur Vergleiche zu früher publizierten Studien anderer Verfahren zu führen.
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Stellen detailliert einzelne Behandlungsverfahren (inkl. ACI) vor ohne auf einen Vergleich einzugehen. Im Einzelnen: Knochenstimulierende Techniken: Bohrung, Abrasionschondroplastik, micro fractures Autologe osteochondrale Transplantation (Mosaikplastik): gute Ergebnisse bei follow up von drei Jahren (n=23) prospektive und Langzeitstudien sind bisher nicht veröffentlicht

	Defektdeckung mit Rippenperichondrium: Zweijahresergebnisse mit einer follow-up Rate < 60% zeigten gute Ergebnisse Transplantation von periostium: bisher liegen erfolgversprechende experimentelle Ergebnisse vor, klinische Untersuchungen bisher dürftig ACI: zwei prospektive Studien mit (sehr) guten Ergebnissen bei ca. 90%
co.don	Unbehandelte Defekte können zu einer fortschreitenden Gelenkdegeneration, Osteoarthritis, Knieversteifung und Einsatz einer Knieendoprothese führen. Mit herkömmlichen Methoden werden nur Symptome behandelt oder die Bildung von Faserknorpel ausgelöst, was im Folgenden wieder zu einer fortschreitenden Gelenkdegeneration führt im Folgenden werden die einzelnen Behandlungsverfahren aufgelistet und beschrieben und Seite 6-19. Fazit der Co.don: Die ACI ist nicht als noch im Erprobungsstadium befindlich anzusehen, langfristige Behandlungserfolge konnten nachgewiesen werden. Die klinischen Ergebnisse der drei Hauptstudien (Peterson, Minas, Löhnert) korrelieren miteinander. Die kultivierten, transplantierten Chondrozyten sind in der Lage ein differenziertes Ersatzgewebe mit der knorpeltypischen Orientierung der Zellen, sowie einer ausreichenden extrazellulären Matrix zu bilden. Die Wirksamkeit der ACI läßt sich vom Effekt der gleichzeitigen Periosttransplantation abgrenzen.
Grifka	Hinweis auf die Habilitationsschrift des Autors. Alle herkömmlich üblichen Verfahren der Knorpelbearbeitung zeigen Vorübergehende (Manchmal bis zu 5 Jahren) Erfolge, der Prozeß der Arthrose wird nicht verlangsamt. Hinzu kommt, dass die herkömmlichen Verfahren nicht schon in einem Frühstadium angewandt werden.
Wirth/Rudert	es sind keine prospektiven RCT's bekannt, Experimentelle Studien konnten keine Verbesserung der Heilung von Knorpeldefekten durch die Verwendung der ACI nachweisen. Etablierte Verfahren der Anregung zur Knorpelregeneration erreichen bisher nur einen biomechanisch minderwertigen Faserknorpel, führen jedoch zum Teil zu vergleichbaren Ergebnissen, wie sie in der Literatur durch die ACI beschrieben werden. Ein vergleichbares Verfahren wäre hier die Mosaikplastik, die ebenfalls mittelfristig zu guten Ergebnissen führt.
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Die bisherigen Ergebnisse der ACI sind deutlich besser als der Spontanverlauf. Die ACI eignet sich besonders für größere Defekte, die mit der osteochondralen Zylindertechnik nicht mehr ausreichend zu decken sind.
Wehling/Ganrath Orthogen	Sichere Aussagen sind nicht möglich, da die entsprechenden prospektiven Studien über den Langzeitverlauf fehlen. Eigene Erfahrungen zeigen das eine normale Belastungsfähigkeit erreicht werden konnte
Vanderschmidt	Pridie-Bohrung, Microfracture Technik, Knochen-Knorpeltransplantation im Sinn der Mosaikplastik oder der Implantation eines osteochondralen Transplantates als etablierte Behandlungsmethoden ist gemeinsam, dass sie im Ersatzfaserknorpel bilden, der Häufig überschießend über das Gelenkniveau hinausreicht und nicht die Belastbarkeit eines Hyalینگelenkknorpels aufweisen. Im Vergleich zum Spontanverlauf kann durch die ACI im Idealfall das Entstehen einer medialen Gonarthrose vollständig gestoppt werden.
DGKKT-Bethhäuser	1. Debridement bzw. Arthocleaning 2. Knorpelstimulierende Verfahren (Pridiebohrung, Spongialisierung, Mikrofrakturierung) 3.a Knorpeltransplantierende Verfahren (autologe osteochondrale Transplantation) 3.b.1 Knorpelproduzierende Verfahren (Perichondriumtransfer) 3.b.2 Knorpelproduzierende Verfahren (ACI) 1. haben nur kurzfristigen 1/2 -1 Jahr Erfolg, 2. führt zur Bildung von Narbengewebe im Defekt, im günstigen Fall zu Faserknorpel 3.a beschränkt durch Erreichbarkeit des OP-Feldes und Morbidität des Verfahrens, nur geeignet für Defektgröße bis 2 cm ² 3.b.1 Kalzifikation der Transplantate problematisch, nur kleine Defektläsionen 2-3 cm ² behandelbar, Gewebekleber wg. BSE-Gefahr problematisch 3.b.2 größere Defekte können versorgt werden ohne dass intakter Knorpel relevanten Ausmaßes geopfert werden muß, zu dem liegen deutlich größerer Zahlen zu nachuntersuchten Patienten vor.
DGKKT -	Wg. fehlender Regenerationsfähigkeit des Knorpels beim erwachsenen Individuum führt die Erkrankung zu einer fortschreitenden Gelenk-

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

Schulz/Dietzel	knorpeldegeneration, welche in der Folge zu einer Osteoarthritis bis hin zur Gelenkversteifung führt, was letztlich eine Endoprothese erforderlich macht. sonst analog DGKKT-Betthäuser
DGKKT - Hertel/Hornung	analog DGKKT-Betthäuser umstritten ist, ob nicht die alleinige Aufnähung eines Periostlappens die Bildung hyalinen Knorpels induziert, eine Klärung kann nur durch vergleichende Studien erbracht werden
DGKKT - Beyer	analog DGKKT-Betthäuser, an der Privatklinik Dres. Copf GmbH Stuttgart, an der Dr. Beyer Belegarzt ist wurde von 5/97 bis 7/98 10 Patienten mittels ACI behandelt, 7 Patienten im Rahmen eines kurzen drei-tägigen stationären Aufenthaltes, 3 ambulant. (Payr-Zugang)
DGKKT - Schreyer	freie SN, nicht detailliert, im Wesentlichen analog DGKKT-Betthäuser
DGKKT - Göbel	analog DGKKT-Betthäuser
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, im Wesentlichen analog DGKKT-Betthäuser
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

8. Ist die ACI alternativ oder additiv anzuwenden?	
Meenen	alternativ
Häuselmann	primär alternativ im Rahmen von gut geplanten prospektiven RCT's
Reichelt / Ergelet / Steinwachs	Prinzipiell sollte die ACI am Ende der therapeutischen Maßnahmen stehen, die Wirksamkeit ist jedoch bei Voroperationen (z.B. micro fractures) geringer, insofern kann ACI auch alternativ angewandt werden
co.don	alternativ bei Defekten > 2cm ² , aus wirtschaftlichen Gründen könnten bei kleineren Defekten herkömmliche Methoden zum Einsatz kommen, jedoch sollten die Folgekosten gegeneinander abgewogen werden additiv zur ACI sollte bei Fehlbelastung des Knies eine entsprechende Korrekturbehandlung durchgeführt werden
Grifka	für den zu versorgenden isolierten Knorpelschaden ist die ACI das einzige Verfahren, sie kann nicht als additiv angesehen werden. Sie als alternativ zu bezeichnen wäre ebenso falsch, da zuvor keine Behandlungsverfahren zur Verfügung standen
Wirth/Rudert	ACI hat sich als eigenständige Methode etabliert und ist deshalb als alternativ zu bewerten
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	alternativ
Wehling/Ganrath Orthogen	alternativ bei medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Kniescheibenrückfläche, additiv bei Patienten mit einer Instabilität oder Achsdeformität, vor allem nach mißglückten Voroperationen sollte die ACI durchgeführt werden
Vanderschmidt	alternativ
DGKKT-Betthäuser	keine eindeutige Aussage möglich, tendenziell sollten Defekte bis 2 cm ² mittels Zylinder-Transfermethoden behandelt werden, größere Defekte mittels ACI
DGKKT - Schulz/Dietzel	ACI ist Behandlung der Wahl bei Defekten > 2 cm ² , im Einzelfall zusätzlich Umstellungsosteomien und/oder Krenzband-OP's
DGKKT - Hertel/Hornung	ACI ggf. in Kombination mit Umstellungsosteomien o.a. Sollten femorale und tibiale Defekte vorliegen, ist femoral ACI, tibial aus technischen Gründen eher andere Knorpelbehandlungsmethoden anzuwenden

DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, alternativ, additiv bei Kreuzbandverletzungen sowie bestimmten Arten von Fehlstellungen
DGKKT - Göbel	alternativ, bei Defekten < 1cm Durchmesser aus Kostengründen autologe osteochondrale Stanzentransplantation
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?	
Meenen	Ist eher nicht zu erwarten, möglicherweise wird der Bereich Tissue-Engineering in Zukunft der Chondrozytenimplantation überlegene Implantate produzieren.
Häuselmann	Leider ist festzustellen, dass auch die sonst zur Verfügung stehenden Verfahren nicht mittels sauber geführter RCT's belegt, diese Therapien haben sich aufgrund von Case-Control-Studien in den klinischen Alltag "eingenistet". Chirurgen und Orthopäden, die diese Therapien nicht anwenden haben wahrscheinlich auch keine schlechteren Ergebnisse
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	nach erfolgreicher Behandlung Vermeidung von Knieprothesen
co.don	ACI substituiert die Methoden, die bisher zur Behandlung größerer Knorpelschäden angewandt wurden, langfristig auch die Zahl der Knieendoprothesen
Grifka	Pridie-Bohrung und Abrasionsarthoplastik sollten wg. ihrer mangelnden Effektivität bei den genannten Indikationen nicht durchgeführt werden
Wirth/Rudert	Unter der Voraussetzung das die ACI die angestrebten Ziele erfüllen kann, was bisher noch nicht belegt wurde, würde sie die anderen genannten Methoden ersetzen
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	kann derzeit nicht beurteilt werden, da bei Langzeitergebnisse zu den anderen Methoden fehlen. Bei Erfolg der ACI wären sie jedoch überflüssig
Wehling/Ganrath Orthogen	die bisher angewandten operativen Methoden
Vanderschmidt	Knochenanbohrungen, Gelenklavage, Microfracturetechnik, osteochondrale Graftimplantationen, Rearthroscopien werden überflüssig, im Spätverlauf Umstellungsosteomien, Einsetzen von medialen Schlittenprothesen oder Knieendoprothesen werden im Idealfall überflüssig
DGKKT-Betthäuser	siehe Frage 8, bei Mißlingen von Knorpeltransfer-OP's ACI auch bei kleineren Defekten
DGKKT - Schulz/Dietzel	die unter Frage 8 beschriebenen Verfahren werden überflüssig, wobei gleichzeitig langfristig eine Verminderung sonst notwendiger Folgeeingriffe (bis hin zur Gelenkprothese) erzielt wird
DGKKT - Hertel/Hornung	ist nicht entschieden, die "älteren" Methoden werden solange ihren Stellenwert behalten und bei Nachweis der Überlegenheit der ACI sowie deren vereinfachter Anwendung durch die ACI abgelöst werden
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	ja, siehe Frage 7

DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

10. Welche Risiken sind mit der Anwendung der ACI verbunden?	
Meenen	Risiken müssen einerseits im Operationsverfahren, andererseits im Zellvermehrungsverfahren gesehen werden. Das OP-Risiko geht nicht über eine gewöhnliche offene Kniegelenks-OP hinaus. Von Seiten der Zellvermehrung gibt es bisher keinen absoluten Ausschluß möglicherweise problematischer, unkontrollierter Proliferationsneigung solch in vitro aktivierter und dedifferenzierter Zellen. Darüber hinaus werden je nach Verfahren noch Wachstumshormone, fetales Kälberserum und Antibiotika/Fungistatika zugesetzt, die jeweils diesen Stoffen zugeordnete spezielle Störungen auslösen können.
Häuselmann	Hauptgefahr ist die Kontamination der in Kultur weitergezüchteten Chondrozyten. Dies soll in 25-68% der Kulturen der Fall sein (Minas et al 98). OP-Risiko, Arthroskopierisiko, Wecken falscher Erwartungen bei Patienten, Kostensteigerung im Gesundheitswesen durch nicht validierte Methode
Reichert / Erggelet / Steinwachs	Neben Wundheilungsstörungen und Infektionen auch Arthrofibrose, Transplantathypertrophie, Transplantatablösung
co.don	Übliches OP-Risiko am offenen Knie, übliches Narkoserisiko, speziell Fibroarthrose (3,1%), Hypertrophie des Periosteums (2,4%), Behandlungsmißerfolg (2%), Auflockerung des Periosteums (1,6%) Bei anderen Verfahren als chondroplast® Fremdserenallergie, Überempfindlichkeit auf Gentamycin, Penicillin, Streptomycin, Infektionen durch tierische Viren. Spontane, neoplastische Transformationen sind als Risiko nicht als relevant anzusehen
Grifka	übliches OP- und Infektionsrisiko, Risiko des Nicht-Einheilens des Transplantates schwer zu benennen, stellt aber auf jeden Fall keine Verschlechterung dar.
Wirth/Rudert	Neben dem üblichen OP-Risiken steht die Übertragung von viralen oder anderen Erregern durch die Verwendung von Tierseren oder anderen tierischen Produkten sowie die Gefahr einer Kontamination durch mehrwöchige extrakorporale Lagerung und Bearbeitung von humanen Zellen
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Allgemeine Risiken eines operativen Eingriffes, Risiken der ACI sind entsprechend der Cartilage Repair Registry 1998: Adhäsion + Arthrofibrose (3,1%), Transplantathypertrophien (2,4%), Ablösungen (1,8%), Periosteinriß (,3%), freie Gelenkkörper (0,3%), Hämatom (0,7%), avaskuläre Nekrose (0,1%), Chondroklazinose (0,2%), oberflächlicher Wundinfekt (0,6%), Synovitis (1,2%), anderweitige Infektionen (0,3%), Erguss (0,1%)
Wehling/Ganrath Orthogen	übliche OP-Risiken, keine Risiken aus der Behandlung mit ACI ersichtlich, diskutiert ohne bestätigt werden zu können ist ob eine Verknöcherung des Periostlappens auftreten kann
Vanderschmidt	übliches OP-Risiko
DGKKT-Betthäuser	übliches OP-Risiko, typische Komplikationen wie Hypertrophie oder Auflockerung des Periosteums 1,6 -2,4%, Risiken einer allergischen Reaktion oder BSE-Infektion kann durch ein spezielles in Deutschland praktiziertes Verfahren (damit ist wohl die Fa. Co.don gemeint) reduziert werden

DGKKT - Schulz/Dietzel	übliches OP-Risiko, Risiken: Fibroarthrose, Hypertrophie oder Auflockerung des Periosteums, Behandlungsmißerfolg 1,6 - 3,1% Gibt 45 Behandlungen innerhalb 2 Jahre in Deutschland an
DGKKT - Hertel/Hornung	übliches OP-Risiko
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	übliches OP-Risiko
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

11. Gibt es verschiedene operative Verfahren / Apparaturen und welche(s) ist als optimal anzusehen?	
Meenen	Standardverfahren wie von Brittberg und Peterson veröffentlicht
Häuselmann	keine Angaben
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	Standardverfahren wie von Brittberg und Peterson veröffentlicht, dabei handelt es sich um ein offenes Verfahren, ein etabliertes arthroskopisches Verfahren steht gegenwärtig nicht zur Verfügung
co.don	Standardverfahren wie von Brittberg und Peterson veröffentlicht, Hinweis auf Qualifizierung durch DGKKT
Grifka	Implantation nach labortechnischer Aufbereitung unter Anwendung eines Periostlappens als Deckschicht für die Suspension
Wirth/Rudert	Nur ein Verfahren, das von Brittberg und Peterson veröffentlichte, da derzeit Forschungsschwerpunkt in den nächsten Jahren vielleicht Anwendung anderer Techniken
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Verfahren in Teil B der Stellungnahme beschrieben
Wehling/Ganrath Orthogen	arthroskopische Entnahme eines Knorpelchips aus der unbelasteten Zone des Kniegelenks, Vermehrung der Zellen im Labor auf etwa 10 Mio. Nach 3 Wochen Retransplantation wobei in offener OP ein Knochenhautlappen an den gesunden Knorpel angenäht und die Zellsuspension dann unter diesen eingespritzt. Andere Verfahren sind derzeit nicht in Anwendung
Vanderschmidt	verschieden operative Verfahren sind nicht bekannt, die Probeentnahme kann arthroskopisch erfolgen, die Implantation nur durch einen offenen Eingriff. Spezielle Apparaturen sind nicht erforderlich.
DGKKT-Betthäuser DGKKT - Schulz/Dietzel DGKKT - Hertel/Hornung	OP-Technik nach Brittberg 94
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	Nein, OP-Verfahren ist standardisiert
DGKKT - BEO/BMBF -	freie SN

Wascher/Kurth	
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

12.	Welche operativen Techniken / Vorgehensweisen sind zu wählen und welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
Meenen	keine speziellen apparativen oder materiellen Anforderungen die über die an eine Abteilung mit kniechirurgischer Erfahrung hinausgehen
Häuselmann	keine Angaben
Reichert / Ergolet / Steinwachs	OP-Technik ist weltweit standardisiert, Fa. Carticell bildet Operateure an verschiedenen Zentren aus. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch eine ausreichend große Erfahrung in dieser OP-Technik
co.don	Arthroskopie zur Diagnose und Entnahme eines Knorpelbiopsats, Arthrotomie zur Einbringung des Knorpelzellimplantates und Abdeckung mittels eines Periostlappens
Grifka	siehe Frage 11
Wirth/Rudert	keine besonderen Anforderungen die über den Bereich der Qualitätssicherung der Arthroskopie und allgemeiner Operationstechniken am offenen Knie hinausgehen.
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Als operative Technik ist einzig die Methode nach Brittberg anzuwenden.
Wehling/Ganrath Orthogen	siehe Frage 11
Vanderschmidt	Einnähen eines Periostlappens in den vorher vorbereiteten Knorpeldefekt werden die gezüchteten Knorpelzellen gespritzt und der gesamte Patch mit Fibrinkleber abgedichtet. Ein arthroskopisches Verfahren befindet sich in Vorbereitung.
DGKKT-Betthäuser DGKKT - Schulz/Dietzel	Arthroskopie zur PE, nach ca. 2 Wochen Arthrotomie in der die gezüchteten Knorpelzellen unter einen eingenähten Periostlappen gespritzt werden.
DGKKT - Her- tel/Hornung	spezielle apparative Anforderungen bestehen nicht. Die OP's sollten in Zentren mit spezieller kniechirurgischer Erfahrung durchgeführt werden. Diagnostik, Entnahme des Biopsates und Transplantation sollten in einer Einrichtung vorgenommen werden.
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	Arthroskopie zur Diagnose und Entnahme eines Knorpelbiopsats, Arthrotomie zur Einbringung des Knorpelzellimplantates und Abdeckung mittels eines Periostlappens
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

13. Gibt es verschiedene Verfahren / Apparaturen im Laborbereich und welche(s) ist als optimal anzusehen?	
Meenen	genzyme: Einfrieren der Zellen, Verwendung von Wachstumshormonen, fetalem Kälberserum und Antibiotika / Fungistatica co.don Kein Einfrieren, keine Antibiose, Verwendung von autologem Serum als Zusatz Aus zellbiologischer Sicht ist sicher das Verfahren mit geringerer Zahl von äußeren Einflüssen besser geeignet
Häuselmann	stellt detailliert seine eigenen Studien vor. im Wesentlichen wird nur eine Variante mit autologem Serum beschrieben
Reichelt / Ergelet / Steinwachs	carticell verwendet bei der Kultivierung Eiweißzusatz als vitales Körperserum In Europa zunehmend Anstrengungen in Richtung einer serumfreien Kultur (BSE-Diskussion), alternativ autologes Patientenserum. Unterschiede ebenso in der Verwendung von Antibiotikazusätzen.
co.don	co.don chondrotranplant®: Zellkultivierung mit autologem Serum, Implantate werden unmittelbar nach Kultivierung angewandt, kein Zusatz von Antibiotika und Fungistatika, Transportzeit < 1 Tag genzyme Carticil SM Zellkultivierung mit fötalem Kälberserum, Implantate werden eingefroren und über einen längeren Zeitraum vor dem Gebrauch gelagert, Zusatz von Antibiotika und Fungistatika, Transportzeit ca. 3 Tage
Grifka	Frage ist herstellerseitig zu beantworten
Wirth/Rudert	Verfahren und Techniken sind weltweit ähnlich, ein optimales ist nicht zu nennen, die Anwendung von tierischen Produkten sollte vermeiden wenn nicht ausgeschlossen werden
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	hierzu keine Aussage wg. mangelnder Spezialkenntnisse möglich
Wehling/Ganrath Orthogen	Es gibt verschiedene Techniken, besonders wichtig sind die Zucht im Monolayer und die dreidimensionale Zucht. Da bei der ACI Zellsuspension gespritzt wird ist die Monolayer Methode die Technik der Wahl
Vanderschmidt	Verweis auf die Firmen genzyme und co.don
DGKKT-Betthäuser	das Genzyme-Verfahren wird als kritisch dargestellt
DGKKT - Schulz/Dietzel	Verweis auf die Firmen genzyme und co.don, kritisiert Genzyme-Verfahren
DGKKT - Hertel/Hornung	neben den in Deutschland tätigen Firmen co.don und Genzyme gibt es eine Reihe Labors in Universitäts- und Berufsgenossenschaftlichen Kliniken (Ulm, Frankfurt, Duisburg), Kritik an Genzymeverfahren ohne den Firmennamen zu nennen
DGKKT – Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT – Schreyer	freie SN, co.don Verfahren wird als optimal bewertet ohne den Firmennamen zu nennen
DGKKT – Göbel	Verweis auf Fa. co.don
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	Verweis auf Fa. co.don, die durch das BEO/BMBF fachlich und wirtschaftlich beraten und das Verfahren bewertet wurde (FKZ 0317584 und 03TOU205)
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	14. Welche Standards und apparativen Anforderungen sind im Laborbereich einzuhalten und wie sind diese belegt?
Meenen	Der Hersteller muß die Erlaubnis nach §13 für die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln besitzen
Häuselmann	siehe 13
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Labore müssen S1 oder S2 Standard entsprechen, nur hochqualifizierte Mitarbeiter. Bakteriologische Ein- und Ausgangskontrollen, Vitalität und Stoffwechselaktivität der Zellen muß eindeutig belegt sein
co.don	Zulassung richtet sich in Deutschland nach AMG und Pharmavertriebsverordnung in USA FDA-approval, Co.don besitzt erste und bis jetzt einzige Zulassung in Deutschland und Europa, die zweite Erlaubnis weltweit
Grifka	siehe Frage 13
Wirth/Rudert	siehe Frage 13, allgemeine Standards des Qualitätssicherungsmanagements nach EN ISO 9001 und GMP/GLP
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	hierzu keine Aussage wg. mangelnder Spezialkenntnisse möglich
Wehling/Ganrath Orthogen	Beschreibung des Equipments ohne Verweis auf Standards
Vanderschmidt	Verweis auf die Firmen genzyme und co.don
DGKKT-Bethhäuser	Richtwerte im Sinne des Arzneimittelgesetzes
DGKKT - Schulz/Dietzel	Verweis auf Arzneimittelgesetz, betont Bedeutung der Gewährleistung steriler Transportbedingungen
DGKKT - Hertel/Hornung	Richtwerte im Sinne des Arzneimittelgesetzes
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	Verweis auf Fa. co.don
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, siehe Frage 13
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	15. Gibt es einen (stadienbezogenen) Therapiestandard der ACI hinsichtlich der o.g. Indikation und wie ist dieser belegt?
Meenen	Ein Therapiestandard der ACI beschreibt als einzig sinnvolle Indikation den vollständigen Knorpeldefekt ohne wesentliche Beteiligung des subchondralen Knochenareals und die Osteochondrosis dissecans
Häuselmann	es existiert kein stadienbezogenes Therapiekonzept
Reichelt / Erggelet / Steinwachs	Es existiert kein Therapiestandard. Das Verfahren soll nicht bei Knorpelverletzungen an den korrespondierenden Gelenkflächen ebenso wie beim Vorliegen arthrotischer Veränderungen zur Anwendung kommen. Das Gleiche gilt für Knorpelschädigungen im Rahmen von me-

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

	tabolischen, endokrinen oder entzündlichen Erkrankungen
co.don	Detaillierte Beschreibung der Behandlung (= Standard?), als Indikation (medialer und lateraler Femurkondylus - Femurgleitrinne - Knie-scheibenrückfläche - Tibiakopf - Osteochondrosis dissecans - Sprunggelenk - Schultergelenk - Großzehengrundgelenk (degenerativ ver-änderter Hallux Valgus, Hallux Rigidus) - Fingergelenke) mit klinische signifikanten Knorpeldefekten), Kontraindikation: Schwangerschaft, Dokumentationspflicht
Grifka	Standardisierung bezieht sich nicht auf Zusammenhang zwischen Behandlung und Erkrankungsstadium, sondern auf die Durchführung und Nachbehandlung
Wirth/Rudert	Verfassern unbekannt
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Ein stadienbezogener Therapiestandard zur ACI besteht derzeit nicht
Wehling/Ganrath Orthogen	Es gilt II bis IV gradige Knorpelschäden mit ausreichend gesundem umliegenden Knorpel zur Befestigung des Periostlappens zu behan-deln. Die Patienten sollten keine oder nur minimale arthritische Veränderungen aufzeigen und nicht älter als 55 Jahre sein. Begleitverlet-zungen sollten nicht vorhanden bzw. ausgeglichen sein
Vanderschmidt	Ein arthroskopisch nachgewiesener bis auf den Knochen reichender Knorpeldefekt an der inneren Oberschenkelrolle (Minas 98)
DGKKT-Bethhäuser	OP nach Brittberg, sonst nach DGKKT standardisiert
DGKKT - Schulz/Dietzel	Therapiestandards basieren auf dem Protokoll der Arbeitsgruppe Brittberg und Peterson
DGKKT - Her- tel/Hornung	Patienten unter 50 Jahre mit traumatisch bedingten, vollständigen Knorpelschäden an der Femurcondylen, bzw. Osteochondrosis disse-cans Patienten im Stadium III und IV.
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	bei Vorliegen eines Knorpeldefektes Stadium 4 sollte eine Transplantation erfolgen
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, derzeit 100 Transplantation mit guten und überwiegend guten Erfolgen durchgeführt
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	16. Welche Qualifikationen sind vom Anwender (auch in Bezug auf den Laborbereich) zu fordern?
Meenen	ACI sollte chirurgisch nur im Rahmen von prospektiven Studien und von in Arthroskopie- und Kniegelenkchirurgie erfahrenen Ärzten in speziellen Zentren angewandt werden. Dies u. a. weil man so besser in der Lage ist, wesentliche Faktoren für die Entstehung des Knorpel-schadens (Achsfehler, Instabilitäten) zu erkennen und ggf. zeitgleich oder zuvor ebenfalls zu behandeln. Auch werden hier ausreichende Fallzahlen zusammenkommen, um objektive Aussagen über Ergebnisse machen zu können. Im Laborbereich ist höchster Standard für die Zellproduktion zu fordern.
Häuselmann	Der Laborleiter soll mehrere Jahre Erfahrung in der Kultur humaner Zellen haben, insbesondere von Chondrozyten und mehrfach in die- sem Gebiet publiziert haben. Die Operateure sollten erfahren Oberärzte mit einem ausreichenden Wissen über die Knorpelbiologie etc. und guten Kenntnissen in arthroskopischen Manipulationen sein. Hier zu müßte ein Arzt aus dem Fach noch näher Stellung nehmen
Reichelt / Erggelet /	Operateur soll nachgewiesen in der Technik geschult sein und eine Mindestanzahl von Operationen pro Jahr durchführen, der Eingriff soll

Steinwachs	stationär durchgeführt werden. Laborbereich S1/S2-Labore mit qualifiziertem Personal, Nachweis einer funktionierenden Logistik
co.don	Einschlägig erfahrene Chirurgen, Orthopäden, Unfallchirurgen, Sportmediziner, Schulung (lt. Richtlinien der DKGTT) durch co.don, vertragliche Bindung an co.don zur Qualitätssicherung, Dokumentation durch co.don Zulassung richtet sich in Deutschland nach AMG und Pharmavertriebsverordnung, in USA FDA-approval, Co.don besitzt erste und bis jetzt einzige Firma Zulassung in Deutschland und Europa, die zweite Erlaubnis weltweit
Grifka	Operateur muß Erfahrungen mit Arthroskopie und offenen Gelenkoperationen haben, Kenntnisse der speziellen Techniken zur Knorpelzellgewinnung
Wirth/Rudert	Facharzt für Orthopädie mit Zusatzbezeichnung für spezielle orthopädische Chirurgie. Im Laborbereich Arzt der die Voraussetzungen nach den in Frage 14 genannten erfüllt
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Der Anwender sollte das Prinzip der ACI kennen und kniechirurgische Eingriffe, offen und arthroskopisch, beherrschen. Diesbezgl. eignet sich der operativ tätige Orthopäde am besten. Ein sonst geübter Operateur sollte vorher an einem Trainingsprogramm wie z.B. dem der Carticel R Service teilnehmen.
Wehling/Ganrath Orthogen	Der Anwender sollte erfahren in der Arthroskopie und der Kniegelenkchirurgie sein und sich mit der Methode der Knorpelzüchtung vertraut gemacht haben.
Vanderschmidt	Der Operateur sollte eine entsprechende Ausbildung in arthroskopischer Chirurgie mit Facharztweiterbildung und ein nachgewiesenes Training in der ACI besitzen. Im Laborbereich ist die üblich Qualitätskontrolle zellbiologischer Anzüchtung zu fordern.
DGKKT-Betthäuser	siehe Frage 15 und 14
DGKKT - Schulz/Dietzel	bzgl. der arthroskopischen Diagnosesicherung und Knorpelentnahme: arthroskopisch erfahrene Unfallchirurgen, Orthopäden und Sportmediziner aus niedergelassenem und stationärem Bereich, bzgl. Arthrotomie hierin erfahrene Unfallchirurgen, Chirurgen und Orthopäden
DGKKT - Her- tel/Hornung	Operierende Ärzte sollten große Erfahrung in der Kniegelenkchirurgie haben und täglich Arthroskopien und offenen Knieoperationen durchführen. Das Labor muß hygienisch einwandfrei sein und die Verfahren der Zellkultur beherrschen
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	Anwender sollte Facharzt für Chirurgie oder Orthopädie sein. Eine enge Kooperation und regelmäßige Schulung im zellbiologischen Rahmen muß gewährleistet sein. die Bereitstellung der Behandlungsergebnisse, die regelmäßige Teilnahme an den Tagungen der Fachgesellschaft sowie die Teilnahme an Schulungen ist Voraussetzung, auf diesen Personenkreis sind die Anwender zu beschränken
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, siehe Frage 13
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	17. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
Meenen	Knorpeldefekte auf den Femurkondylen können ja nach Größe prinzipiell durch Aktivierung des subchondralen Region (Pridiebohrung, Microfracture) behandelt werden. Größere Defekte und Defekte mit Beteiligung der subchondralen Knochenareale können erfolgreich mit Knorpel-Knochen-Transplantation behandelt werden. Eine weitere Methode wird von K.Stone aus San Francisco beschrieben: die Applikation von autologer Knorpel-Knochen-Stanze, die zerkleinert wird. Als letzte Methode die hier zur Rede stehende ACI.

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

Häuselmann	Initial keine Behandlung, bei Symptomatik Abrasio-Arthroskopie, dehnt sich der Defekt weiter aus Pridie Bohrung, im Stadium zunehmender Arthrose auch eine Umstellungsosteotomie
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	siehe Frage 7
co.don	siehe Frage 7
Grifka	siehe Frage 8 und 9
Wirth/Rudert	Verweis auf den Artikel "Knorpeldegeneration und Knorpelersatz" der Autoren
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Verweis auf Teil B der Stellungnahme, Kritik am Knorpelshaving zu dem eine RCT vorliegt.
Wehling/Ganrath Orthogen	Tiefreichende Knorpelläsionen können derzeit nicht durch konservatives Vorgehen wiederaufgebaut werden. Alternativ werden operative Verfahren, wie die Abrasionsarthoplastik, die Mikrofrakturierung oder die Anbohrung vorgenommen. Letztendlich kann im weiteren Verlauf nur eine Endoprothese implantiert werden oder eine Arthodese erfolgen. Alternativ wird auch die autologe Knorpel-Knochen transplantation bei Defekten unter 2 cm ² durchgeführt
Vanderschmidt	konservative Behandlung, arthroskopisches Debridement, Pridiebohrung oder Microfracture; osteochondrale und periostale Grafts, Umstellungsosteomien, medialen Schlittenprothesen
DGKKT-Bethhäuser	siehe Frage 7
DGKKT - Schulz/Dietzel	siehe Frage 7-9
DGKKT - Hertel/Hornung	wurde bereits beantwortet
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, siehe auch Frage 7
DGKKT - Göbel	es werden ganz unterschiedliche konservative und operative, meist systemorientierte Behandlungsmethoden (siehe Frage 7), zum Teil ohne Wirkungsnachweis auf GKV-Kosten angewandt.
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

18. Ist angesichts der Behandlungsalternativen die ACI erforderlich und wenn ja warum?	
Meenen	Für große Defekte (über 2 cm ²) könnte die ACI eine wichtige Methode sein und werden, da für die Mosaikplastik große Defekte in bisher gesunden Arealen erzeugt werden müssen, um aus diesen Spenderregionen die Transplantate in die Empfängerregion zu transplantieren.
Häuselmann	Solange die ACI nicht wissenschaftlich besser dokumentiert ist, ist sie nicht erforderlich
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	siehe Frage 7
co.don	siehe Frage 7 und 8, das therapeutische Konzept der ACT ist die Regeneration des hyalinen Knorpels, diese Prinzip bedeutet nicht Besserung sondern Heilung, die Überlegenheit der ACI soll nochmals in einer multizentrischen RCT gegen die Periostlappentransplantation bzw.

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

	Pridie-Bohrung verglichen werden.
Grifka	siehe Frage 8 und 9, die ACI ist das einzige Verfahren um bei einer umschriebenen Knorpelläsion die zwangsläufige Entwicklung einer Arthrose zu verhindern
Wirth/Rudert	Behandlungsalternativen führen nicht zur Bildung eines artikulären, d.h. langfristig belastbaren Knorpelersatzes, da zur ACI bisher noch keine gesicherten Ergebnisse vorliegen gilt die gleich Einschränkung wie für andere Verfahren. Geht man von einem tatsächlichen Erfolg der ACI aus, so würde das Verfahren eine Bereicherung der operativen Therapiemöglichkeiten darstellen
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Obwohl keine Langzeitergebnisse vorliegen ist eine Behandlung mittels osteochondraler Zylindertechnik durch die angewandte Technik problembehaftet. Durch die ACI kann Arthrose verhindert werden, welche Methode am besten geeignet ist wird sich in Langzeitstudien zeigen.
Wehling/Ganrath Orthogen	Die ACI hat vor allem ihren Stellenwert bei umschriebenen und auch größeren Knorpelläsionen. In Bezug zu der Knorpel-Knochen transplantation ist die ACI eher in der Lage auch die Oberflächenbeschaffenheit genauer wiederherzustellen, die anderen Verfahren führen nur zu einer Auffüllung mit Faserknorpel, so dass es hier zu einem schnelleren Abrieb kommen kann.
Vanderschmidt	angesichts der Behandlungsalternativen ist die ACI bei isoliertem, bis zum Knochen reichenden Ulcus bei stabilem Kniegelenk mit erhaltenen Minisci die Behandlung der Wahl, da dadurch die Möglichkeit geschaffen ist einen hyalinen physiologischen Knorpelüberzug zu erhalten.
DGKKT-Betthäuser	bei größeren Defekten ist kein knorpelchirurgisches Verfahren in der Lage einen ähnlichen Erfolg zu erzielen
DGKKT - Schulz/Dietzel	siehe Frage 7-9
DGKKT - Hertel/Hornung	bei größeren Defekten ist kein knorpelchirurgisches Verfahren in der Lage einen ähnlichen Erfolg zu erzielen, die guten Ergebnisse von Brittberg und Peterson müssen zunächst in anderen Studien bestätigt werden. Bisher liegen am Martin-Luther-Krankenhaus 1-2 Jahresergebnisse von 13 Patienten vor
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	ja, bei größeren Defekten ist kein knorpelchirurgisches Verfahren in der Lage einen ähnlichen Erfolg zu erzielen
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	19. Ist die Behandlung der o.g. Erkrankung mittels ACI stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?
Meenen	Auf jeden Fall stationär, es sich aber auch andere Techniken möglich, die eine ambulante Anwendung möglich machen könnte
Häuselmann	stationär, bei ambulanten Eingriff ist die Aktivität des Patienten nicht kontrollierbar und deshalb als Risikofaktor zu sehen
Reichert / Ergolet / Steinwachs	stationär wg. postoperativer Überwachung und Rehabilitation

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

co.don	Der erste Eingriff zur endgültigen Diagnose und Entnahme des Knorpelbiopsats kann ambulant erfolgen, der zweite Eingriff stationär. Hinweis auf Organisationsstruktur Center of excellence
Grifka	stationär
Wirth/Rudert	stationär, da Eingriff an einem großen Gelenk
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhardt	stationär, zudem muß eine adäquate krankengymnastische Nachbehandlung erfolgen
Wehling/Ganrath Orthogen	Die Arthroskopie kann, die OP muß auch hinsichtlich der postoperativen Nachbehandlung stationär erfolgen
Vanderschmidt	OP stationär sonstiges ambulant
DGKKT-Bethhäuser	OP stationär, PE ambulant
DGKKT - Schulz/Dietzel	Derzeit Arthroskopie und PE ambulant, OP stationär, arthroskopisches Verfahren in Entwicklung, dann ambulant
DGKKT - Her- tel/Hornung	stationär, eine ausgedehnte Arthrotomie am Kniegelenk eignet sich nicht für die ambulante Behandlung
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7, hier wird die OP als von einem geübten Operateur ambulant durchführbares Verfahren gesehen, vorausgesetzt eine engmaschige postoperative Kontrolle ist gewährleistet
DGKKT - Schreyer	freie SN, OP stationär, PE ambulant
DGKKT - Göbel	Verweis auf Problematik der Trennung von ambulanten und stationären Teil, schlägt Sondervereinbarungen vor. Ansonsten Kombination von ambulanter PE und tagesklinischer Arthrotomie, Rehabilitation in Spezialklinik
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

20. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?	
Meenen	Genaue Zahlen existieren nicht, in großen Unfallchirurgischen oder Orthopädischen Abteilungen etwa 50 p.a. Mit Verfügbarkeit eines zuverlässigen Therapiekonzeptes würde aber möglicherweise der Nachweis der Erkrankung häufiger geführt bzw. mehr Patienten der Therapie zugeführt werden.
Häuselmann	Es können keine Angaben gemacht werden (nach Literatursuche und Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Unfallversicherungsanstalt Luzern)
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	1996 ca. 518.000 Patienten wg. Arthropathien und verwandten Affektionen behandelt ca. 260.000 davon operativ (stat. Bundesamt)
co.don	jährlich ca 150.000 Arthroskopien, davon 1-3% für die ACT indiziert
Grifka	Prävalenz der Osteochondrosis dissecans $0,2 \text{ ‰}$, hiervon betrifft ein Teil das Kniegelenk, bei dem die ACL in Frage kommt. Die Inzidenz von traumatischen Schädigungen mit isolierten Knorpeldefekten ist vermutlich als geringer einzuschätzen
Wirth/Rudert	Prävalenz/Inzidenz für Deutschland nicht bekannt. nach Guillquist und DeHaven in Schweden und USA zwischen 10 und 6% bei akuten Knieverletzungen. Eine Schätzung für die klinisch signifikante, symptomatische Arthrose peripherer Gelenke bei einer Population von 50-

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

	70-jährigen in Schweden zeigte, dass nur 5,8% dieser Population ungeachtet der Ätiologie der Erkrankung betroffen war (Peterson)
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Zur Prävalenz von Knorpelschäden bei jungen Sportlern gibt es bisher keine publizierten Daten. 1996 ca. 58.000 Knieprothesen und 140.000 Hüftprothesen. Berechnung über Krankenhaus kosten mittels Fallpauschale beigefügt.
Wehling/Ganrath Orthogen	Daten hierzu liegen nicht vor
Vanderschmidt	es wird auf die Aussagen der DG für Arthroskopie verwiesen (nicht beigefügt)
DGKKT-Bethhäuser	derzeit 100.000 -200.000 Arthroskopien am Kniegelenk in Deutschland durchgeführt, der derzeit noch Enge Indikationsrahmen reduziert die Prävalenz des ACI-Verfahrens (wörtlich!)
DGKKT - Schulz/Dietzel	bei jährlich 150.000 durchgeführten Arthroskopien am Kniegelenk max. 1-3 % Indikation zur ACI
DGKKT - Her- tel/Hornung	nicht beantwortet
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	5 % der durch den Stellungnehmenden arthroskopisch untersuchten Patienten eignen sich für eine ACI allgemein: 5.000.000, d.h. 6 % der Bevölkerung leiden täglich an den Symptome einer Arthrose, insgesamt sogar 15.000.000 bezogen auf wenige Monate, 1993 wurden $6,3 * 10^9$ DM direkt zur Behandlung der Arthrose ausgegeben, indirekte Kosten durch Frühberentung sowie durch Krankheitstage sind schwer zu berechnen.
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

	21. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der ACI, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung bzw. operativen Vorgehensweise? (je Behandlung / je Kalenderjahr)
Meenen	Kosten setzen sich zusammen aus Herstellung der Zellen, OP-Eingriff und stationäre Behandlung, vorher eine Arthroskopie und ggf eine MRT, lt. Co.don 20.000 DM (Kalkulation BMBF-BEO)
Häuselmann	keine Angaben
Reichelt / Ergolet / Steinwachs	siehe Frage 23
co.don	ca. 25.000 - 27.000 DM, (Vergleich Knieendoprothese 23.000 DM) + zusätzlich Kosten für Schulung und Betreuung der Ärzte + Entnahme des Knorpelbiopsates. (Kalkulation BMBF-BEO)
Grifka	30.000 DM mit zweimaligem stationärem Aufenthalt
Wirth/Rudert	Angaben über die Kosten einer Behandlung liegen nicht vor, Angaben zur Wirtschaftlichkeit wären rein hypothetisch
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	detaillierte Auflistung: 23.590 DM ohne Kosten der Arbeitsunfähigkeit und der Rehabilitationsmaßnahmen

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

Wehling/Ganrath Orthogen	Anzüchtung 7.000 -10.000 DM, zgl. Arthroskopie, OP und Nachbehandlung
Vanderschmidt	PE Entnahme und arthroskopische Diagnostik 1.200 DM im ambulanten Bereich, Zellanzüchtung 13.000 - 17.000 DM, ca. 6.000 DM OP-Kosten, ca. 4.000 - 5.000 DM für Nachbehandlung, insgesamt ca. 23.000 DM
DGKKT-Betthäuser	ca. 20.000 DM bei problemlosen Verlauf inkl. Rehamaßnahmen ohne Arbeitsunfähigkeitszeiten
DGKKT - Schulz/Dietzel	25.000 - 27.000 DM ohne Rehamaßnahmen ohne Arbeitsunfähigkeitszeiten, Zellanzüchtung dabei 13.000.DM
DGKKT - Hertel/Hornung	nicht beantwortet
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	allgemeine Aussagen, ACI amortisiert sich über sie Zeit (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, allgemeine Aussagen, ACI ca. 27.000 DM, siehe Frage 13 (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

22. Wie sind die Kosten der ACI im Vergleich zu etablierten Methoden?	
Meenen	Kosten sind höher
Häuselmann	genzyme US\$ 10.000 unbestätigt, zusätzlich Arthroskopie zur Zellentnahme und zur Implantation, damit weitaus teurer als anderer Methoden
Reichert / Ergelet / Steinwachs	siehe Frage 23; ACI 40.000 DM
co.don	ca. 25.000 - 27.000 DM für ACI gegenüber Knieendoprothese 23.000 DM Allgemeine Aussagen zu Kosten einer herkömmlichen Behandlung
Grifka	allgemeine Aussagen, Hinweis auf Knieendoprothese ca. 22.000 DM
Wirth/Rudert	siehe Frage 21
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Kosten für anteograde Anbohrung, Mikrofrakturierung, osteochondralem Knorpelknochenzylindertransfer werden über den vollstationären Pflegesatz berechnet, im Durchschnitt für 10 Tage damit 4.300 DM nach Pflegekostentarif des Klinikums rechts der Isar
Wehling/Ganrath Orthogen	nicht genau einzuschätzen, vermutet wird ein Vorteil durch bessere Langzeitergebnisse
Vanderschmidt	OP Kosten sind in etwa gleich, der Hauptanteil der Kosten stellen die Anzüchtungskosten dar
DGKKT-Betthäuser	zunächst höhere Kosten, Folgekosten jedoch geringer
DGKKT - Schulz/Dietzel	Gegenüberstellung verschiedener Behandlungsverfahren ohne Zahlen zu nennen
DGKKT - Her-	nicht beantwortet

8. Anhang

8.3. Übersicht zu den Stellungnahmen an Hand des Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation

tel/Hornung	
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN, allgemeine Aussagen
DGKKT - Göbel	allgemeine Aussagen, ACI amortisiert sich über sie Zeit (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, allgemeine Aussagen, ACI ca. 27.000 DM, siehe Frage 13 (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

23. Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der ACI vermieden werden?	
Meenen	Fortentwicklung der Erkrankung kann vermieden werden, was später einen Gelenkflächenkomplettersatz durch Knieprothetik erforderlich machen würde (Fallpauschale ca.23.000 DM). Auch Kosten einer konservativen Dauerbehandlung mit Knorpelaufbaupräparaten und Krankengymnastik können vermieden werden.
Häselmann	Frage kann nicht beantwortet werden, vermutet, dass keine Kosten vermieden werden
Reichelt / Ergelet / Steinwachs	Es werden zwei Szenarien vorgestellt in dem die Behandlungskosten gegen die der ACI (40.000 DM) gestellt werden. Unter Berücksichtigung volkswirtschaftlicher Komponenten ist die ACI über die Lebenszeit eines Patienten gerechnet vorteiliger
co.don	Fallbeschreibung eines 20 jährigen Patienten in der sich die Kosten auf über 100.000 DM aufaddieren
Grifka	siehe Frage 22
Wirth/Rudert	siehe Frage 21
BDC	Methode befindet sich im Stadium des klinischen Experimentes, Beurteilung sollte derzeit ausgesetzt werden
Imhoff/Burkhart	Gegenrechnung zur Knieendoprothetik ca. 19.000 DM zzgl. Kosten der Arbeitsunfähigkeit und der Rehabilitation, Grundlage sind Angaben des Klinikums rechts der Isar
Wehling/Ganrath Orthogen Vanderschmidt	es werden nur Kostenpositionen genannt
DGKKT-Betthäuser	Mehrfacharthroskopien, Kosten höherer Komplikationsrate bei anderen Verfahren
DGKKT - Schulz/Dietzel	es werden nur Kostenpositionen genannt
DGKKT - Hertel/Hornung	nicht beantwortet
DGKKT - Beyer	beantwortet nur Frage 7
DGKKT - Schreyer	freie SN
DGKKT - Göbel	allgemeine Aussagen, ACI amortisiert sich über sie Zeit (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - BEO/BMBF - Wascher/Kurth	freie SN, allgemeine Aussagen, ACI ca. 27.000 DM, siehe Frage 13 (Frage 21, 22, 23)
DGKKT - Lobenhofer	freie SN

8.4. Leitlinien

8.4.1. Ergebnis der Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ)



Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung

Leitlinienrecherche im Internet zum Thema **Autologe Chondrozytenimplantation**

1. Thema/Recherchestrategie

- Wortwahl, evtl. Eingrenzungen, andere Bezeichnungen, hilfreich MESH (Medical Subheadings) / Thesaurus der Datenbank Medline: welche Schlagwörter (kontrolliertes Vokabular) können benutzt werden.
- Festlegung des Publikationszeitraumes
- Festlegung der Sprache

Angewandte Vorgehensweise:

Schlagwörter: Chondrozyten/Knorpel/Cartilage in Kombination mit guidelines/clinical practice guidelines/patient guidelines/quick reference guidelines/practice guideline/guideline report

Zeitraum: ohne Einschränkung

Sprachen: Deutsch/Englisch

2. Recherche in Literaturdatenbanken

- Auswahl der geeigneten Datenbanken z.B. Medline
- Eingabe der Recherche (Schlagwörter und/oder Freitext: jedes Wort im Titel oder Abstract)
- Arbeiten mit Suchoperatoren: and, or, not oder anderen, falls möglich
- Treffer ausdrucken, Ergebnisse für weiter Recherche nutzen: Suche nach zitierten Organisationen (z.B. AARC (American Association for Respiratory Care), USA) mit Hilfe von Suchmaschinen.

3. Recherche in Suchmaschinen

- Eingabe der Recherche (Freitext)
- Arbeiten mit Suchoperator: „and“
- Treffer ausdrucken, einige Leitlinien sind im Volltext vorhanden.

4. Recherche in Leitliniendatenbanken

- Recherche in fachübergreifenden Datenbanken, z.B. Canadian Medical Association
- Recherche in fachspezifischen Datenbanken, z.B. NIDDK
- Browsing oder Eingabe der Recherche (Freitext)
- Treffer ausdrucken, einige Leitlinien sind im Volltext vorhanden.



Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung

Literaturrecherche im Internet zum Thema: Autologe Chondrozytenimplantation

Leitlinien

Deutsche Leitlinien:

AWMF (<http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF>)
ÄZQ Deutsche Leitliniendatenbanken (<http://www.azq.de>)

Internationale Leitlinien:

Datenbanken mit Leitlinien und Empfehlungen:

A. Fachübergreifend:

- NGC (The National Guideline Clearinghouse), USA
- AHCPR (Agency for Health Care Policy and Research), USA
- AMA (American Medical Association), USA
- AMA (Australian Medical Association), AUS
- British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines, CDN
- CBO (Centraal Begeleidingsorgaan/National Organisation for Quality Assurance in Hospitals), NL
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention)/Department of Health & Human Services, USA
- CMA (Canadian Medical Association), CDN
- College of Physicians & Surgeons of Manitoba, CDN
- Group Health Northwest, USA
- HCFA (Health Care Financing Administration), USA
- Health Canada LCDC (Laboratory Centre for Disease Control), CDN
- HSTAT (Health Services Technology Assessments Texts), USA
- IHS (Institute of Health Sciences)/University of Oxford, UK
- MAMC (Madigan Army Medical Center), USA
- MJA (Medical Journal of Australia), AUS
- Nederlands Huisartsen Genootschap, NL
- The New York Academy of Medicine, USA
- New Zealand Guidelines Group, NZ

G:\Ablage ab 1998\8000 lfd. Projekte\8300 Bundesausschuß\8303_Chondrozyten\LL-Recherche_Strategie_Cho.doc



Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung

- NHMRC (National Health and Medical Research Council), AUS
- NIH (National Institutes of Health), USA
- NSW Health, AUS
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), UK
- VPQHC (Vermont Program for Quality in Health Care), CDN

B. Fachspezifisch

Allgemeinmedizin

- AAFP (American Academy of Family Physicians Guidelines), USA
- ACP (American College of Physicians), USA
- Royal College of General Practitioners, UK

Chirurgie

- American Academy of Orthopaedic Surgeons, USA
- American College of Surgeons, USA
- College of Physicians & Surgeons of Manitoba, CDN

8.4.2. Leitlinie der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO) zur Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes

AWMF online



Arbeitsgemeinschaft der
Wissenschaftlichen
Medizinischen
Fachgesellschaften

Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT)
und des Berufsverbandes der Ärzte für Orthopädie (BVO)

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 033/024

Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes

Synonym

Osteochondrosis dissecans, OD, Osteochondritis dissecans, subchondrale Osteonekrose, dissezierende Osteochondrose

Schlüsselwörter

Kniegelenk, OD, Osteochondrosis dissecans, Anbohrung, subchondrale Spongiosaplastik, Dissekatrefixation, Dissekatentfernung, Pridie-Bohrung, Knorpel-Knochen-Transplantat

Definition

Die Osteochondrosis dissecans ist eine im Wachstumsalter entstehende lokalisierte Erkrankung von Gelenken, die zur Gruppe der aseptischen Knochennekrosen gerechnet wird. Der segmentale Befall von subchondralem Knochen und darüberliegendem Knorpel kann zur Bildung freier Gelenkkörper führen. Besonders häufig sind Femurkondylen betroffen.

Ätiologie, Pathogenese, Pathophysiologie

Ätiologie

Von unterschiedlichen, in der Vergangenheit kontrovers diskutierten Entstehungstheorien scheinen mechanische Faktoren (repetitive Impulsbelastungen) die wahrscheinlichste Ursache darzustellen.

Pathogenese

- Subchondrale Osteonekrose: Initialstadium ggf. mit Induktion reparativer Prozesse aus umgebendem Gewebe
- Sklerosierung bzw. Demarkation: fortbestehende Belastung oder andere Störungen des Umbaus führen zur Knochenverdichtung im Grenzbereich.
- Dissekatbildung: Demarkation eines chondralen/osteochondralen Fragmentes bei zunächst noch fibröser Fixation (Dissekat in situ), ggf. spätere Lösung aus dem Mausebett (freier Gelenkkörper)

Der pathogenetische Ablauf kann in jeder Phase zum Stillstand kommen.

Klassifikation

- Radiologische Klassifikation (Clanton et al. 1982, Rodegerdts et al. 1979)
- MRT-Klassifikation (Nelson et al. 1990, Imhoff et al. 1992)
- Arthroskopische Klassifikation (Guhl 1982)
- Kombinierte Einteilung (Imhoff et al. 1992)

Medizinische Schlüsselssysteme

ICD-9

732.7	Osteochondrosis dissecans
-------	---------------------------

ICD-10

M93.2	Osteochondrosis dissecans
-------	---------------------------

ICPM-GE

5-806	Offen chirurgische Refixation und Plastik am Bandapparat und oberen Sprunggelenk
5-780.1	Knochenbohrung
5-784.5	Knorpel-Knochentransplantation autogen
5-800.0	Arthrotomie
5-800.8	Entfernung freier Gelenkkörper
5-801.2	Subchondrale Bohrung (z.B. nach Pridie) [offene Operation]
5-801.4	Subchondrale Spongiosaplastik mit Fragmentfixation
5-812.2	Arthroskopisch subchondrale Bohrung (Pridie)
5-812.3	Refixation eines osteochondralen Fragmentes arthroskopisch
5-801.2	Offen chirurgische Operation am Gelenkknorpel und an den Menisken, subchondrale Bohrung (z.B. nach Pridie)
5-781.0	Valgisierende Osteotomie
5-781.1	Varisierende Osteotomie

Anamnese

Spezielle Anamnese

- Schmerz
- Schwellneigung
- Blockierung
- Bewegungseinschränkung
- Giving-way

Spezielle Gelenkanamnese

- Sportliche / körperliche Belastung (Sportart)
- Frühere Kniegelenkverletzungen
- Hämatologische Erkrankungen, Steroidmedikation

Allgemeine Anamnese

Familienanamnese

Sozialanamnese

Diagnostik

Klinische Diagnostik

Die übliche Untersuchung der Kniegelenke ist obligat, folgende Untersuchungen und Tests sind speziell empfehlenswert:

Inspektion

- Schwellung Kniegelenk
- Muskelatrophie
- Gangbild (Schonhinken)
- Beinachse (varische oder valgische Beinachse)

Palpation

- Lokalisation Druckschmerz
- Gelenkerguß
- Freier Gelenkkörper

Spezifische Schmerz- und Funktionstests

- Beurteilung von Bewegungsumfang
- Wilson-Test (bei 30° Bewegung auftretende Knieschmerzen, wenn aus 90° Kniebeugung mit innenrotiertem Unterschenkel langsam gestreckt wird; Schmerzbesserung bei Außenrotation des Unterschenkels)
- Meniskuszeichen

Apparative Diagnostik

Notwendige apparative Untersuchungen

- Röntgen Kniegelenk in 2 Ebenen
Beurteilungskriterien: Lokalisation (typisch: laterale Begrenzung des medialen Femurkondylus) und Größe des OD-Herdes, Stadium der Erkrankung

Im Einzelfall nützliche apparative Untersuchungen

- Röntgentunnelaufnahme nach Frik
 - Röntgen Patella tangential
 - Ultraschall
 - MRT
- Beurteilungskriterien: Beurteilung des subchondralen Knochens (Signalveränderungen), Darstellung des Gelenkknorpels (Verdickung, Alteration), fibröse Fixation des Dissekates bzw. freies Dissekat

Häufige Differentialdiagnosen

- Meniskusschaden
- Osteochondrale Frakturen
- Chondromatose
- Monarthritis
- Tumoren

Klinische Scores

Zur Zeit gibt es keinen validen Score für die Beurteilung der Ergebnisse der Osteochondrosis dissecans.

Therapie

Allgemeines

- Validierte Therapiestudien fehlen.
- Spontanverlauf individuell nicht vorhersehbar.

Ziel

- Revitalisierung des osteochondralen Bezirks
- Verhinderung einer Progression (Dissekatbildung)
- Prävention der Arthrose

Prinzipien

- Belastungsreduktion
- Revitalisierung des Herdes
- Refixation des Dissekates

Konservative Therapie

Konservative Therapiemaßnahmen bei der OD sind bislang nicht ausreichend validiert.

Beratung

Aufklärung über die Erkrankung, deren natürlichen Verlauf und dessen Beeinflussbarkeit durch konservative und operative Therapie. Die Beratung ist individuell zu gestalten und umfaßt u.a. Belastungsreduktion und sportartspezifische Beratung.

Belastungsreduktion (ggf. mit Gehstützen)

Operative Therapie

- Vielfach ist die Art der durchzuführenden Therapie vom intraoperativen Befund (z.B. Arthroskopie) abhängig zu machen.
- Ggf. können die angegebenen Verfahren kombiniert werden.

Allgemeine Indikationskriterien

- Alter
- Offene oder geschlossene Wachstumsfugen
- Stadium der Erkrankung
- Größe und Lokalisation des betroffenen Areals
- Beschwerdestärke (Schmerzen, Erguß)
- Kooperation
- Belastungsanspruch

Häufige Operationsverfahren

- Anbohrung (anterograd, retrograd)
- Subchondrale Spongiosaplastik
- Dissekatrefixation (z.B. mittels Fibrinkleber, resorbierbaren Stiften, Osteosynthese mit metallischen Implantaten, evtl. mit Spongiosaplastik)
- Dissekatentfernung
- Pridie-Bohrung
- Knorpel-Knochen-Transplantation

Planung und Vorbereitung

- Instrumente
- Implantate
- Intraoperative Röntgenmöglichkeit

Mögliche Folgen und Komplikationen

- **Allgemeine Risiken und Komplikationen:** Hämatom, Wundheilungsstörung, Wundinfekt, tiefe Beinvenenthrombose, Embolie, Gefäßverletzung, Nervenverletzung
- **Spezielle Folgen:** Bewegungseinschränkung, fehlende Einheilung
- **Spezielle Komplikationen:** Transplantatlockerung, Implantatlockerung, Gelenkschädigung durch Osteosynthesematerial, Metallallergie

Postoperative Nachbehandlung

- Ggf. postoperative Röntgenkontrolle
- Spezielle Lagerung
- Ggf. Thromboseprophylaxe
- Individuelle postoperative Physiotherapie, frühzeitige Mobilisierung, individueller Belastungsaufbau
- Aufklärung über erlaubte Bewegungen und Belastbarkeit. Aufklärung über regelmäßige postoperative Kontrollen

Prognose

- Die Prognose der Erkrankung hängt vor allem vom Stadium der OD sowie vom Alter des Patienten ab.
- Das Verbleiben einer präarthrotischen Deformität ist nicht immer vermeidbar.
- Junge Patienten mit Frühstadium der Erkrankung und kleinem OD-Herd haben eine bessere Prognose. Spontanremissionen sind möglich.

Perspektiven, Ausblick

- Beim Vorliegen abgegrenzter Gelenkflächendefekte (Stadium V und VI mit fortgeschrittener Knorpelschädigung) kann eine Transplantation von autogenen oder allo-genen Knorpel-Knochenfragmenten sowie die Applikation von Geweben mit chondroproliferativer Potenz (mesenchymale Stammzellen in Periosttransplantaten, Perichondrium oder kultivierte Chondrozyten) evtl. in Kombination mit Wachstumsfak-toren und anderen Substanzen, die den Knorpelmetabolismus günstig beeinflussen, die Behandlungsergebnisse verbessern.
- Gentechnische Verfahren sind im Stadium der Grundlagenforschung.
- Neuere Operationsverfahren (autologe Chondrozytentransplantation, Periost-Perichondrium-Transplantation) sind noch nicht ausreichend validiert.
- Revitalisierungsmöglichkeiten der OD mittels der elektrohydraulischen Stoßwelle wur-den beobachtet.

Stufenschema Therapeutisches Vorgehen

Orientierungskriterien

Alter, Stadium, Größe des Herdes, Beschwerden

Stufe 1 ambulant

Beratung, konservative Behandlung

Stufe 2 ambulant/stationär

Operative Maßnahmen

Ausgewählte Literatur

- Clanton, T.O., DeLee, J.C.: Osteochondritis Dissecans. Clin. Orthop. 167, 50-64, 1982
- Guhl, J.F.: Arthroscopic treatment of osteochondritis dissecans. Clin. Orthop. 167, 65-74, 1982
- Imhoff, A., Minotti, O., Schreiber, A.: 15 Jahresresultate nach konservativer und ope-rativer Behandlung der Osteochondrosis dissecans am Knie. Arthroskopie 5, 10-18, 1992
- König, F.: Über freie Körper in den Gelenken. Dt. Z. Chir. 27, 90-109, 1888
- Müller, B., Kohn, D.: Indikation und Durchführung der Knorpel-Knochen-Anbohrung nach Pridie. Orthopäde 28, 4-10, 1999
- Nelson, D.W., Dipaola, J., Colville, M., Schmidgall, J.: Osteochondritis dissecans of the talus and knee: Prospective comparison of MR and arthroscopic classifications. J. Comput. Assist. Tomogr. 14, 804-808, 1990
- Rodegerdts, U., Gleissner, S.: Langzeiterfahrungen mit der operativen Therapie der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenkes. Orthop. Praxis 15, 612-622, 1979
- Schenk, R.C., Goodnight, J.M.: Current Concepts Review: Osteochondritis dissecans. J. Bone Joint Surg. 78-A, 439-456, 1996

Verfahren zur Konsensbildung:

Autoren

W. Puhl, Ulm; K.P. Günther, Ulm; P. Arnold, Mannheim

Redaktionskomitee

Prof. L. Jani, Mannheim

Dr. K.-L. Krämer, Heidelberg

Prof. G. von Salis-Soglio

PD Dr. R. Schleberger, Bochum

PD Dr. J. Zacher, Berlin

Leitlinie verabschiedet:

22. April 1999

Überarbeitung geplant:

Zurück zum [Index Leitlinien Orthopädie](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind Empfehlungen für ärztliches Handeln in charakteristischen Situationen. Sie schildern ausschließlich ärztlich-wissenschaftliche und keine wirtschaftlichen Aspekte. Die "Leitlinien" sind für Ärzte unverbindlich und haben weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Stand der letzten Aktualisierung: 22. 04. 1999

© Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie

Autorisiert für elektronische Publikation in AWMF online: awmf@uni-duesseldorf.de

HTML-Code optimiert: 04. 06. 1999

8.5. FDA-Zulassung



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Public Health Service

Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville MD 20852-1448

Our Reference No: 96-0372

August 22, 1997

Mr. Tim Surgenor
Genzyme Tissue Repair
74 Sidney Street
Cambridge, MA 02139-4136

Dear Mr. Surgenor:

This letter hereby issues Department of Health and Human Services Biologics License No. 1233 to Genzyme Tissue Repair, Cambridge, Massachusetts, in accordance with the provisions of Title III Part F of the Public Health Service Act of July 1, 1944 (58 Stat. 702) controlling the manufacture and sale of biological products. This license authorizes you to manufacture and ship for sale, barter, or exchange, in interstate and foreign commerce, those products for which your company has demonstrated compliance with establishment and product standards.

Under this license, you are authorized to manufacture Autologous Cultured Chondrocytes, for the repair of clinically significant, symptomatic cartilaginous defects of the femoral condyle (medial, lateral, or trochlear) caused by acute or repetitive trauma.

Under this authorization, you are approved to manufacture Autologous Cultured Chondrocytes at your facilities in Cambridge and Framingham, Massachusetts. Autologous Cultured Chondrocytes will be distributed under the tradename Carticel.

As per the May, 1996, Guidance on Applications for Products Comprised of Living Autologous Cells Manipulated Ex-vivo and Intended for Structural Repair or Reconstruction, you are not required to submit samples of future lots of Autologous Cultured Chondrocytes to the Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) for release under 21 CFR 610.2. FDA will continue to monitor compliance with 21 CFR 610.1 requiring assay and release of only those lots that meet release specifications.

The dating period for the dosage formulation of this product shall be 72 hours from the date of manufacture when stored at 2-8°C. The date of manufacture shall be defined as the date of when the Autologous Cultured Chondrocytes are dispensed in the final container vial. Results of ongoing stability studies should be submitted as they become available.

At this time, we are also approving your requests to amend your biologics license application to utilize equivalent test methods under 21 CFR 610.9 to replace the rabbit pyrogen test with the limulus amoebocyte lysate (LAL) test and the general safety test with a combination of assays for cell viability, cell morphology, and an adaptation of the MEM Elution Assay for cytotoxicity using the L929 murine cell line as product release tests.

Page 2 - Mr. Surgenor

Any changes in the manufacturing, testing, packaging or labeling of Autologous Cultured Chondrocytes, or in the manufacturing facilities will require the submission of information to your biologics license application for our review and written approval consistent with 21 CFR 601.12.

As requested in your letter of June 9, 1997, marketing approval of this product is granted under the accelerated approval for biological products regulations, 21 CFR 601.40-46. These regulations permit the use of certain surrogate endpoints or an effect on a clinical endpoint other than survival or irreversible morbidity as bases for approvals of products intended for serious or life-threatening illnesses or conditions.

Among other things, approval under these regulations requires that you conduct adequate and well-controlled studies to verify and describe clinical benefit as evidenced by durable favorable outcomes, and to verify the contribution of Autologous Cultured Chondrocytes to these outcomes, and that such studies be carried out with due diligence. If the postmarketing studies fail to verify clinical benefit observed with implantation of Autologous Cultured Chondrocytes, or are not conducted with due diligence, the Agency may, following a hearing, withdraw or modify approval.

Granting of this approval is contingent upon completion of clinical studies as outlined in your commitments of July 17 and August 22, 1997 designed to do the following:

1. To establish the contribution of autologous cultured chondrocytes to structural and functional patient outcomes in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of periosteal flap, with and without concomitant autologous cultured chondrocytes, in patients with femoral cartilage defects;
2. To verify that the observed short-term functional, structural and histological outcomes will lead to durable clinical benefit by studying long-term clinical outcomes in a randomized, open-label controlled, three-arm comparative study of Carticel administration with periosteal flap versus abrasion arthroplasty versus microfracture.

Design, initiation, accrual, completion, and reporting of these studies is expected to occur within the framework described in your letter of July 17, 1997 and as further clarified in your facsimile of August 22, 1997. It is understood that, to fulfill the requirements of accelerated approval, both studies must be conducted with due diligence and both must demonstrate superiority of the Carticel therapy over the comparator on primary efficacy outcomes.

In addition, we acknowledge the following post-approval commitments concerning product manufacturing which are fully described in your letters of July 12, July 17, and August 6, 1997:

Page 3 - Mr. Surgenor

1. To validate the chondrocyte morphology release test and to verify the identity of the various cell types seen in chondrocyte expansion cultures. Completion of all morphology testing is anticipated during the first Quarter of 1998;
2. To validate sample storage for, and the interchangeability of, the gel clot and kinetic chromogenic LAL assays in the testing of Autologous Cultured Chondrocytes. Completion of this testing is anticipated by September, 1997;
3. To develop a protocol and Standard Operating Procedure (SOP) for establishing and qualifying reference cell strains. Associated validation data and specifications are anticipated by January, 1998;
4. To develop and validate an identity assay using molecular markers specific for chondrocytes. Progress reports on the development of this assay are anticipated at six month intervals;
5. To establish objective criteria for expansion of previously frozen chondrocytes. Criteria and final manufacturing procedures are anticipated by January, 1998;
6. To develop data demonstrating the inability of infectious virus to replicate in chondrocyte cell cultures. Completion of this study is anticipated by January, 1998;
7. To validate product shelf life under a variety of shipping conditions. Progress reports are anticipated at six month intervals;
8. To develop and evaluate a serum-free medium for chondrocyte expansion. The first progress report is anticipated in January, 1998;
9. To perform routine monitoring of air flow in the production cleanroom and to set air change specifications based on these data;
10. To conduct studies to demonstrate the effectiveness of disinfecting agents used in the product facility and on production equipment and containers.

Additionally, as committed in your facsimile of August 22, 1997 you will continue to follow all patients currently enrolled in the Carticel Patient Registry for a minimum of two years post-cell implantation and provide periodic reports of safety and clinical outcomes to the agency. All safety information obtained through the registry should be included in the periodic safety reports for Carticel as specified in 21 CFR 600.80.

Page 4 - Mr. Surgenor

It is requested that adverse experience reports be submitted in accordance with the adverse experience reporting requirements for licensed biological products (21 CFR 600.80) and that distribution reports be submitted as described (21 CFR 600.81). These requirements became effective on December 27, 1994. All adverse experience reports should be prominently identified according to 21 CFR 600.80 and be submitted to the Center for Biologics Evaluation and Research, HFM-210, Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448.

Please submit three copies of all final printed labeling at the time of use and include part II of the label transmittal form (FDA Form 2567) with completed implementation information. In addition, as specified in 21 CFR 601.45, any additional advertising and promotional labeling to be disseminated after 120 days following today's date should be submitted for review and approval using FDA Form 2567 to the Advertising and Promotional Labeling Staff, HFM-202, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 1401 Rockville Pike, Rockville, MD 20852-1448 at least 30 days prior to the initial publication of any advertisement or to the initial dissemination of any promotional labeling.

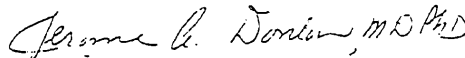
All promotional claims must be consistent with and not contrary to approved labeling. No comparative promotional claim or claim of superiority over other products should be made unless data to support such claims are submitted to and approved by the Center for Biologics Evaluation and Research.

Please acknowledge receipt of the enclosed biologics license to the Director, Division of Application Review and Policy (HFM-585), Center for Biologics Evaluation and Research.

Sincerely yours,



Jay P. Siegel, M.D., FACP
Director
Office of Therapeutics
Research and Review
Center for Biologics
Evaluation and Research



Jerome A. Donlon, M.D., Ph.D.
Director
Office of Establishment Licensing
and Product Surveillance
Center for Biologics
Evaluation and Research

Enclosure

cc: Russell H. Herndon
Genzyme Corporation



DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
1401 Rockville Pike
Rockville MD 20852-1448

November 4, 1999

Orthopaedic and Rehabilitation Devices
Panel Members

Dear Panel Members:

The purpose of this letter is to explain the circumstances around the recent cancellation of the planned discussion of Carticel at the Orthopedic and Rehabilitation Devices Panel scheduled for November 5, and to apologize for any inconvenience it caused.

As you may know, Carticel was approved in August 1997 under the accelerated approval regulations (21CFR.601.40-46). Under this regulation, approval is subject to the requirement that the applicant study the drug further in adequate and well-controlled trials to verify and describe its clinical benefit. To address this requirement, Genzyme Tissue Repair agreed to conduct two randomized controlled trials.

Over the past year and a half, Genzyme Tissue Repair has experienced substantial difficulty enrolling patients in these studies. In September, the FDA decided to consult the Orthopedic and Rehabilitation Devices panel with Genzyme Tissue Repair for advice on how best to address the regulatory requirements. At that time, Genzyme Tissue Repair requested the opportunity to continue to work on the issue and meet with the FDA prior to the panel meeting to see if the issues could be resolved. This request was granted but, unfortunately, the meeting could not be scheduled until October 21, just two weeks before the already scheduled panel meeting.

At the October 21 meeting, Genzyme Tissue Repair made a case as to why randomized, controlled trials of sufficient size and design to address the requirements could not be done and proposed alternative approaches. The FDA indicated a randomized controlled trial or trials would be necessary to support the present indication, which includes first-line use of Carticel while alternatives were available, and to study its use and verify its benefit in patients who have failed prior attempts at repair. Genzyme Tissue Repair decided that, rather than continue efforts to redesign and perform studies they were convinced were impossible to perform, they would request that their indication be changed to one which could be studied

using other clinical designs. The new indication will be limited to patients who have had an inadequate response to a prior arthroscopic or other surgical procedure. With the change in Carticel indication, there was no longer need for advisory panel consultation regarding the feasibility and design of a randomized, controlled trial to support Carticel use as first-line therapy.

For indications limited to patients who have failed prior accepted therapy for a serious disease or condition, FDA has determined that efficacy can be demonstrated by showing that the duration of response to the study therapy is superior to the response in the same patient to the prior therapy. GTR has agreed to perform a study to provide that evidence and establish the durability of benefit.

It remains our hope that controlled trials in cartilage repair and other orthopedic indications for biologic products will generally be possible. Nonetheless, the agency finds narrowing the Carticel indication and, as a result, the nature of the studies required, to be a satisfactory solution to a very difficult problem faced by Genzyme Tissue Repair and FDA. The alternatives of continuing attempts to conduct a trial, which might never be successfully completed, or of simply waiving the requirement for additional adequate and well-controlled trials, would have seriously undermined the accelerated approval process.

Your advice and comments on the issues that we bring to your advisory committee are always highly regarded and very important to us. We are quite aware that you all have very demanding schedules and that scheduling a discussion and subsequently canceling it with short notice can create considerable hardship. For that, we are truly sorry. We look forward to working with you in the future.

Sincerely yours,



Jay P. Siegel, M.D., FACP
Director
Office of Therapeutics
Research and Review
Center for Biologics
Evaluation and Research

8.6. Genzyme – Package Insert

Genzyme Tissue Repair	Epicel™	Carticel®	Research & Development
Patient Information	Patient Registry	Support Services	Package Insert

Genzyme Tissue Repair

Package Insert

CARTICEL® AUTOLOGOUS CULTURED CHONDROCYTES for Implantation

DESCRIPTION

Autologous cultured chondrocytes, the Carticel® product, are derived from *in vitro* expansion of autologous chondrocytes harvested from a patient's normal, femoral articular cartilage. Biopsies from a lesser-weight bearing area are the source of chondrocytes which are isolated, expanded through cell culture, and ultimately implanted into articular cartilage defects beneath an autologous periosteal flap. Each single use container of autologous cultured chondrocytes has approximately 12 million cells aseptically processed and suspended in 0.4 mL of sterile, buffered Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM). Prior to final packaging, cell viability is assessed to be at least 80%.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Studies have shown that implantation of the Carticel® product into the articular defect can result in the development of hyaline cartilage (see Clinical Experience). Hyaline cartilage consists of chondrocytes ($\leq 5\%$ total volume) and extracellular matrix ($\geq 95\%$ total volume). The matrix contains a variety of macromolecules, including type II collagen and proteoglycan. The structure of the matrix allows the cartilage to absorb shock and withstand shearing and compression forces. Normal hyaline cartilage also has an extremely low coefficient of friction at the articular surface. Damage to articular cartilage from acute or repetitive trauma often results in pain and disability. Partly because hyaline cartilage is avascular, spontaneous healing of large defects is not believed to occur in humans, though a variety of surgical procedures have been used in attempts to promote repair of cartilage. As cartilage heals after these procedures, fibrocartilage rather than hyaline cartilage is most commonly produced. Fibrocartilage has limited ability to withstand shock and shearing forces.

Clinical Experience:

genzyme

- [What's New](#)
- [Investor Information](#)
- [Corporate Information](#)
- [Products and Services](#)
- [Careers](#)
- [Where We Are](#)
- [Site Search/Map](#)
- [previous page](#)

Clinical information regarding the use of autologous cultured chondrocytes is available from 2 sources: 1) a series of patients treated in Sweden, and 2) a U.S. patient registry. Patients in the Swedish series received an autologous cultured chondrocyte product which was produced slightly differently than Carticel[®], the U.S. product.

The series consists of 153 consecutive patients who received autologous cultured chondrocyte implantations for various defects of the knee. Clinical follow-up ranged from 1 week to 94 months. Most patients had arthroscopic evaluation; a subset had biopsy and histological evaluations. Patients presented with cartilaginous defects of the femoral condyle, patella, tibia, a combination of these, or osteochondritis dissecans, with or without non-cartilaginous defects such as anterior cruciate ligament damage requiring repair.

Following autologous cultured chondrocyte implantation, patients were routinely followed for various durations. All patients were retrospectively classified as having one of the three clinical outcomes: resumed all activities, some improvement, or no improvement. Clinical outcomes were also reported for patient subgroups including: 1) those with femoral condyle lesions who had at least 18 months of follow-up, and 2) those who failed an earlier procedure. Most patients were also assessed for arthroscopic outcomes and some patients were assessed for histological outcomes.

Clinical Outcome - Patients with Femoral Condyle Lesions

A total of 78 of 153 patients in the Swedish series had femoral condyle lesions with or without concurrent non-cartilaginous knee lesions. Patients had one or more defects ranging in size from <1-20 cm². Approximately 90% of the patients had defects of <10 cm². Clinical outcomes are shown below for 40 patients who received autologous cultured chondrocytes and were evaluable after at least 18 months of follow-up (median = 25; range = 18-94 months). In this evaluation, 70% of the patients demonstrated some clinical benefit when compared to their pre-operative condition.

Patient Response to Treatment

Defect	Resumed all activities	Some improvement	No improvement	Total
Femoral Condyle	7 (29%)	8 (33%)	9 (38%)	24
Femoral Condyle plus Other Non-Cartilag Re-	4 (25%)	9 (56%)	3 (19%)	16

Other Non-Cartilage Repair	(25%)	(56%)	(19%)	
Total	11 (28%)	17 (42%)	12 (30%)	40

No apparent association of clinical outcomes with lesion size or cell dose could be demonstrated.

Clinical Outcome - Patients With Osteochondritis Dissecans Lesions

Clinical outcomes are shown below for 12 patients who received autologous cultured chondrocytes and were evaluable after at least 18 months of follow-up (median = 25; range = 18-94 months). In this evaluation, 83% of the patients demonstrated some clinical benefit when compared to their pre-operative condition.

Patient Response to Treatment

Defect	Resumed all activities	Some improvement	No improvement	Total
Osteochondritis	6	4	2	12
Dissecans	(50%)	(33%)	(17%)	

Clinical Outcome - Failed Earlier Procedures

Debridement of the cartilage defect is often performed along with Carticel® administration. To help differentiate the effects of the autologous cultured chondrocyte implantation procedure from those of debridement alone, an analysis was performed on 22 patients who had failed prior debridement and had a follow-up period after autologous cultured chondrocyte implantation which was greater than the time period to failure of their initial debridement. These patients had a range of cartilage defects. At the end of follow-up, 5 (23%) patients had a functional outcome rating of "resumed all activities," 8 (36%) patients had a rating of "some improvement," and 9 (41%) patients had a rating of "no improvement." Thus, 13/22 (59%) patients who had failed an earlier debridement had outcomes following autologous cultured chondrocyte implantation which were more favorable and durable than those following their earlier therapy.

Histological Outcome

Twenty-two of the initial 23 patients in the Swedish series had histological evaluation of biopsies from the transplant site. Fifteen of those patients had defects of the femoral condyle and 7 had defects of the patella. Six of the 15 femoral condyle patients

showed only hyaline cartilage on their biopsy, 5 had a mixture of hyaline and fibrocartilage, and 4 had only fibrocartilage. Of the 6 patients with only hyaline cartilage on biopsy, 2 had minimal to no defects and 4 had more extensive defects (e.g., fissures, fibrillations, etc.).

Arthroscopic Outcome

Most of the 153 patients had arthroscopy. The quality of repair observed at arthroscopy correlated with the clinical outcomes. A substantial number of patients were noted at arthroscopy to have tissue hypertrophy ([see Adverse Events](#)).

Data from the US registry included 38 patients with femoral condyle lesions who received the Carticel[®] product and had at least 12 months of follow-up. Only functional outcome data were collected; no arthroscopic or histologic data are available. Although these patients were rated according to outcome measurements different from those used in the Swedish series, the results were consistent with the Swedish experience.

Two randomized, controlled post-marketing studies are under way to evaluate both long term functional outcomes, and the contribution of the cellular product to functional outcomes.

INDICATIONS AND USAGE

Carticel[®] is indicated for the repair of symptomatic, cartilaginous defects of the femoral condyle (medial, lateral or trochlear), caused by acute or repetitive trauma, in patients who have had an inadequate response to a prior arthroscopic or other surgical repair procedure.

Carticel[®] is not indicated for the treatment of cartilage damage associated with osteoarthritis.

Carticel[®] should only be used in conjunction with debridement, placement of a periosteal flap and rehabilitation. The independent contributions of the autologous cultured chondrocytes and other components of the therapy to outcome are unknown. Data regarding functional outcomes beyond 3 years of autologous cultured chondrocyte treatment are limited.

WARNINGS

This tissue is intended for autologous use and has not been tested for biohazards. Health providers should handle this product as if infectious agents are present.

Carticel[®] should not be used in patients with a known history of anaphylaxis to gentamicin. The biopsy medium used to transport

the cartilage biopsies and the culture medium used during the first passage of cells contains DMEM with gentamicin. All subsequent processing is conducted aseptically and utilizes cell culture medium that does not contain gentamicin; however, trace quantities of gentamicin may still be present.

Carticel[®] should not be used in patients with known sensitivities to materials of bovine origin. The cell culture medium used during the culturing of the cells contains bovine serum. The medium used to package and transport the cells does not contain serum; however, trace quantities of bovine-derived proteins may still be present.

PRECAUTIONS

General

Implantation of the Carticel[®] product should be restricted to physicians who have completed Genzyme Tissue Repair's Surgeon Training Program.

Instability of the knee or abnormal weight-distribution within the joint may adversely affect the success of the procedure and should be corrected prior to Carticel[®] implantation. Abnormal varus loading of the medial compartment may jeopardize the implant. When treating trochlear defects, abnormal patellar tracking must be corrected, if possible.

Physical activity should be resumed according to the rehabilitation plan recommended by the physician. Vigorous activity may compromise the durability of clinical benefit from Carticel[®] (autologous cultured chondrocytes). Tissue hypertrophy was an observed adverse event in clinical studies (see Adverse Reactions). Patients who develop clinical signs of tissue hypertrophy should be evaluated with arthroscopy.

Both the long-term effect of cartilage harvesting on knee function and the long term safety of cartilage implantation are unknown.

The safety of the Carticel[®] product is unknown in patients with malignancy in the area of cartilage biopsy or implant. The potential exists for in vitro expansion and subsequent implantation of malignant or dysplastic cells present in biopsy tissue. In addition, implantation of normal autologous chondrocytes could potentially stimulate growth of malignant cells in the area of the implant, although there have been no reported incidents in humans.

The Carticel[®] product is shipped following a preliminary sterility test with a 48 hour incubation to determine absence of microbial growth. Final (14 day incubation) sterility test results are not available at the time of implantation.

Do Not Refrigerate, Freeze, or Incubate the Carticel® Shipping Container or its Contents. The Carticel® product consists of viable, autologous cells packaged and labeled for implantation within specified time limits. The Carticel® transport box should be held at room temperature and remain closed until the time of implantation to ensure proper storage conditions for the cells.

Do Not Sterilize. If the Vial is Damaged or Sterility has been Compromised, Do Not Use.

Information for Patients

Patients receiving autologous cultured chondrocytes for treatment of an articular cartilage defect should receive the following information and instructions. The rehabilitation protocol provided by the physician must be closely adhered to. Early motion is very important and should start with leg supported exercises gradually increasing the number of repetitions. If pain starts to develop as the next level of activity is increased, decrease activity to the former level until the pain resolves. If exercise causes pain and/or swelling, reduce the amount of physical activity. Swelling should be controlled using ice packs. When walking for the first 6 to 7 weeks, the treated knee should be supported with two crutches. The patient should attempt to walk with a normal gait, allowing a quarter of the body weight on the treated knee for the first 3 weeks, then gradually increasing the amount of weight. At any-time during the rehabilitation process or after, if sharp pain is experienced with locking or swelling, contact the physician for medical advice.

Pediatric Use

Safety and effectiveness of Carticel® in pediatric populations has not been established.

ADVERSE EVENTS

General Adverse Events

Any intra-operative and post-operative complication following knee arthrotomy may occur after autologous cultured chondrocyte implantation. Of 153 patients treated with autologous cultured chondrocyte implantation in Sweden, 34 (22%) patients had the following adverse events (other than hypertrophic tissue, see below): intra-articular adhesions, 8%; superficial wound infection, 3%; hypertrophic synovitis, 3%; post-operative hematoma, 2%; adhesions of the bursa suprapatellaris, 2%; and hypertrophic synovium, 1%. About 1% of patients developed severe adhesions resulting in "frozen knee" and requiring lysis. Adverse reactions noted at a level of less than 1% included keloid-like scar, pannus formation, significant swelling of the joint, pain with post-operative

fever, and hematoma following arthroscopy.

Tissue Hypertrophy

Of 86 patients with a range of defects and at least 18 months of follow-up, 37 (43%) had hypertrophic tissue noted at follow-up arthroscopy. In those clinically evaluable patients with femoral condyle defects, 10 of 40 (25%) had some hypertrophic tissue noted at follow-up arthroscopy. The hypertrophic tissue ranged from a small amount of diffuse excess tissue at the implantation site, to a distinct ridge of tissue at the margin of the implant, to widespread excess tissue throughout the joint space. Some of these patients had clinical symptoms including painful crepitations or "catching." Symptoms generally resolved after arthroscopic resection of the hypertrophic tissue. Ten percent of patients with hypertrophy required additional treatment after hypertrophic tissue recurred following initial resection.

Registry data on 891 patients who received implantation of autologous cultured chondrocytes were derived from voluntary reporting by surgeons and do not include those from routine arthroscopy; 131 patients had a follow up of at least 18 months. After correcting for differences in follow up time, cumulative rates of patients requiring additional operative procedures were calculated; 18% of all patients required an additional procedure within 18 months and 11% of all patients required (at a minimum) shaving, trimming, debridement, or chondroplasty.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Patients in the Swedish series received a wide range of cell doses per cm² of defect. Available data on 70 of 78 patients with femoral condyle defects showed a median dose of 1.6 million cells/cm² of defect. The middle 80% of these patients received from 0.64 million to 3.3 million cells/cm². Each Carticel[®] finished product vial contains approximately 12 million cells.

Implantation of the Carticel[®] product is performed during arthrotomy and requires both preparation of the defect bed and a periosteal flap to secure the implant. Complete hemostasis must be achieved prior to periosteal fixation and cell implantation. See the Carticel[®] Surgical Manual, GTR document #65021 for instructions on performance of these procedures.

Cell Aspiration and Implantation

(For complete surgical instructions, see Surgical Manual #65021.)

NOTE:

The exterior of the Carticel[®] vial containing the cultured cells is NOT sterile. Follow strict sterile technique protocols.

When treating a defect which requires multiple vials of cells, re-suspend, aspirate and inject one vial at a time.

1. Remove red plastic lid from vial. Wipe the vial surface and lid with alcohol.
2. Inspect vial contents for particulates, discoloration or turbidity. The cellular product appears as a yellowish clump in the bottom of the vial. Do not administer if contents appear turbid prior to cell suspension.
3. While holding vial in a vertical position, insert the needle of the intraspinal catheter into the vial. The needle must be positioned just above the fluid level. Slowly remove the inner needle from the catheter, leaving flexible tip behind. Attach a tuberculin syringe to catheter.
4. Lower the catheter tip into the media and position just above the cell pellet. Aspirate all the medium from the vial leaving only the cell pellet behind. Slowly expel medium back into the vial. This action will break the cell pellet and resuspend the cells in the medium.
5. Lower the catheter tip to the base of the vial and aspirate all contents into syringe, leaving the vial empty. Slowly inject the contents into the vial again. This will assure complete suspension of the cells. Repeat these steps as needed to ensure all cells are resuspended. Cell resuspension is complete when cell particles are no longer apparent, and the medium is a consistent, "cloudy" mixture. Aspirate all contents of vial into syringe. Always hold syringe vertical to keep an air pocket at the proximal end of syringe.
6. Insert the catheter tip through the superior opening of the periosteal chamber at the site of the defect. Advance catheter to most inferior aspect of the defect.
7. Slowly inject a cell dose while moving the catheter tip from side to side and withdrawing the catheter proximally. This will ensure an even distribution of the cells throughout the defect.
8. Complete the implantation by closing the superior opening of the periosteum as instructed. See Carticel[®] Surgical Manual.

HOW SUPPLIED

Each vial contains approximately 12 million autologous cells for a single implantation procedure. The vial of cells is placed within secondary packaging capable of maintaining the appropriate storage temperature and cell viability for up to 72 hours. The shipping vials containing chondrocytes are accompanied by a technical data sheet with detailed specifications for the processed cells.

Maintain shipping carton at room temperature.

CAUTION

Federal Law restricts Carticel[®] (autologous cultured chondrocytes) to sale and use by or on the order of a physician.

For more information or to obtain Genzyme Tissue Repair documents or references, contact:

Genzyme Tissue Repair
64 Sidney Street
Cambridge, MA 02139-4136 USA
Telephone: 800.453.6948 or 617.494.8484
Fax: 617-252-0877

Carticel[®] is a Registered Trademark of Genzyme Corporation, Cambridge, MA.

8.7. Richtlinien des Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Bundesanzeiger

Dienstag, den 21. März 2000

Bundesministerium für Gesundheit

[1107 A]

**Bekanntmachung
einer Änderung der Richtlinien
über neue Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden
(NUB-Richtlinien)**

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 hinsichtlich der Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Richtlinien) in der Fassung vom 4. Dezember 1990 (Bundesarbeitsblatt Nr. 2 vom 31. Januar 1991), zuletzt geändert am 7. September 1999 (BAnz. S. 18 717), beschlossen:

1. die Beschlüsse zur Anlage 1 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage A
2. die Beschlüsse zur Anlage 2 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen nicht als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage B
3. die Beschlüsse zur Anlage 3 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen mangels für eine Beurteilung ausreichender Unterlagen nicht als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage B

der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 26. April 1999 (BAnz. S. 9394), zu überführen.

Die zu den anerkannten Methoden der Anlage 1 beschlossenen Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen gelten ebenso fort wie die Beschlüsse zu den nicht anerkannten Methoden der Anlagen 2 und 3.

Die NUB-Richtlinien und ihre Anlagen werden mit der Überführung der vorgenannten Beschlüsse aufgelöst.

Dieser Beschluss tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuß
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

*

[1108 A]

**Bekanntmachung
einer Änderung der Richtlinien
über die Einführung neuer Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden und über die Überprüfung
erbrachter vertragsärztlicher Leistungen**

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Anlage A der „Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 25. Oktober 1999 (BAnz. 2000 S. 681), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage A „anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:

„7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuß
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

[1109 A]

**Bekanntmachung
einer Änderung der Richtlinien
über die Einführung neuer Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden und über die Überprüfung
erbrachter vertragsärztlicher Leistungen**

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Anlage B der „Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. S. 4602), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

„6. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photoletherapie, Bade-PUVA)“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuß
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

[1110 A]

**Bekanntmachung
über die Neufassung
der Richtlinien über die Einführung
neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
und über die Überprüfung
erbrachter vertragsärztlicher Leistungen**

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

**Richtlinien
über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1
Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)
(BUB-Richtlinien)**

1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassennärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassennärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit — auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden — nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Absatz 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.

2 Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

2.1 Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die

— noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die

— als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikationen aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im hierzu durch den Bundesausschuss beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei muss die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.

2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben

— zum Nutzen der neuen Methode

— zur medizinischen Notwendigkeit

— und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden

zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

2.4 Der Antrag soll darüberhinaus Angaben zu den in Nummer 4.1 dieser Richtlinie aufgeführten Kriterien enthalten, um den beauftragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

3 Voraussetzung für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrundeliegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

3.2 Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

3.3 Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die veranlassende Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche schwerwiegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, dass die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

4 Prioritätenfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2 Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode ablehnen, wenn keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

4.3 Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode erfolgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

5 Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger und im Deutschen Arzteblatt diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften und gegebenenfalls — auf Anforderung des Arbeitsausschusses — Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Der Arbeitsausschuss kann Sachverständige hinzuziehen. Für die Stellungnahmen ist der Fragebogen des Arbeitsausschusses zugrunde zu legen. Zur Abgabe der Stellungnahmen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll. Innerhalb der vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinie niedergelegten Kritiken zu beachten.

6 Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Darlegungen gemäß Nummer 2.3 bzw. Nummer 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss sowie auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen.

In die Überprüfung können insbesondere auch die Ergebnisse eigener Recherchen des Bundesausschusses, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien, Auswertungen medizinischer Datenbanken sowie vom Bundesausschuss zusätzlich eingeholte Gutachten einbezogen werden.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt einzeln in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden hinsichtlich ihrer Qualität beurteilt, in Anlehnung an internationale Evidenzkriterien den Evidenzstufen gemäß den Nummern 8.1 und 8.2 zugeordnet und in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

Unter Abwägung aller vorliegenden Unterlagen gibt der Arbeitsausschuss eine zusammenfassende Beurteilung der betreffenden Methode als Beschlussempfehlung an den Bundesausschuss.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, dass die in § 135 Abs. 1 Nr. 1 SGB V vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Ausschuss einer Methode erfolgt, wenn eines oder mehrere der oben genannten Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt: Danach ist der Nutzen einer Methode in der Regel durch mindestens eine Studie der Evidenzklasse I zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

6.5 Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre aussetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in den Nummern 7.1 bis 7.3 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung insbesondere auch durch ein Modellverfahren im Sinne der §§ 63 bis 65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

7 Kriterien

7.1 Die Überprüfung des „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis folgender Unterlagen:

- Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen
- Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode
- Abwägung des Nutzens gegen die Risiken
- Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“)
- Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung der „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen:

- zur Relevanz der medizinischen Problematik
- zur Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung
- zum Spontanverlauf der Erkrankung
- zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur:

- Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten
- Kosten-Nutzen-Abwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung
- Kosten/Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden.

8 Bewertung der Unterlagen

8.1 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu therapeutischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht nach international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort)

IIa: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien

IIb: Evidenz aufgrund von Kohorten- oder Fallkontroll-Studien, vorzugsweise aus mehr als einer Studiengruppe

IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte

8.2 Der Ausschuss ordnet die Unterlagen zu diagnostischen Methoden nach folgenden Evidenzstufen

I: Evidenz aufgrund wenigstens einer randomisierten, kontrollierten Studie, durchgeführt und veröffentlicht gemäß international anerkannten Standards (z. B.: „Gute klinische Praxis“ [GCP], Consort).*)

*) In dieser Studie wird ein therapeutisches Konzept in einem der Studienarme durch die zu evaluierende Diagnostik induziert bzw. modifiziert, während in einem anderen Studienarm zu diesem Zwecke die bisher etablierte Diagnostik angewendet wird. Der klinische Erfolg in den Studienarmen muss anhand prospektiv festgelegter Zielgrößen verglichen werden.

IIa: Evidenz aufgrund prospektiver Diagnose-Studien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden und in denen Bestimmungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden

IIb: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

IIc: Evidenz aufgrund von Studien an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht, und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben

III: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensus-Konferenzen; Einzelfallberichte.

9 Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen, sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Dabei folgt der Bundesausschuss dem Aufbau und der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmantelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

10 Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend intern dokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung
- Beschlussempfehlung und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung.

11 Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

– Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

– Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen.

12 Inkrafttreten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
Jung

*

Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

1. Ambulante Durchführung der LDL-Elimination als extrakorporales Hämotherapieverfahren
2. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger
3. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe
4. Stoßwellenlithotripsie bei Harnsteinen
5. Bestimmung der otoakustischen Emissionen
6. Viruslastbestimmung bei HIV-infizierten
7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht

Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen

1. Elektro-Akupunktur nach Voll (*)
2. „Heidelberger Kapsel“ (Säurewertmessung im Magen durch Anwendung der Endoradiosonde) (*)
3. Intravasale Insufflation bzw. andere parenterale Infiltration von Sauerstoff und anderen Gasen (*)
4. Oxyontherapie (Behandlung mit ionisiertem Sauerstoff-/Ozongemisch) (*)
5. Behandlung mit niederenergetischem Laser (Soft- und Mid-Power-Laser) (*)
6. Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne (*)
7. Immuno-augmentative Therapie (*)
8. Lymphozytäre Autovaccine-Therapie bei HIV-Patienten (*)
9. Magnetfeldtherapie ohne Verwendung implantierter Spulen (*)
10. Autohomologe Immuntherapie nach Kief (*)
11. Haifa-Therapie (*)
12. Doman-Delacato bzw. BIBIC-Therapie (*)
13. Verfahren der refraktiven Augen Chirurgie (*)
14. Hyperthermiebehandlung der Prostata (*)
15. Transurethrale Laseranwendung zur Behandlung der Prostata (*)
16. Hyperbare Sauerstofftherapie (*)
17. Bioresonanzdiagnostik, Bioresonanztherapie, Mora-Therapie und vergleichbare Verfahren (*)
18. Autologe Target Cytokine-Behandlung nach Klehr (ATC) (**)
19. Kombinierte Balneo-Phototherapie (z. B. Psorimed/Psorisal, z. B. Tomesa) (**)
20. Thermotherapie der Prostata (z. B. transurethrale Mikrowellentherapie der Prostata, TUMT) (**)
21. Hochdosierte, selektive UVA1-Bestrahlung (**)
22. Colon-Hydro-Therapie und ihre Modifikationen
23. Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei orthopädischen, chirurgischen und schmerztherapeutischen Indikationen
24. Pulsierende Signaltherapie (PST)
25. Niedrigdosierter, gepulster Ultraschall
26. Neurotopische Therapie nach Desnizza und ähnliche Therapien mit Kochsalzlösungsinjektionen
27. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)

(*) Bisher Anlage 2 (nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) der NUB-Richtlinien

(**) Bisher Anlage 3 (nicht erkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, da keine für die Beurteilung ausreichenden Unterlagen vorgelegt wurden) der NUB-Richtlinien

Protokollnotiz zu Nummer 6.5 der BUB-Richtlinien

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen geht davon aus, dass durch die Aussetzung der Entscheidung über die Zulassung einer Methode gemäß Nummer 6.5 (die entsprechende Methode grundsätzlich nicht als vertragsärztliche Leistung anerkannt ist, sondern nur unter den vom Bundesausschuss festgelegten Auflagen erbracht werden darf).

Für die Zeit der Aussetzung der Beratung ist der Einwand des Systemversagens ausgeschlossen. Der Bundesausschuss wird nach 2 Jahren die Auswirkungen der in Nummer 6.5 festgelegten Regelungen überprüfen.

8.8. Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

AOK-Bundesverband

Postfach 20 03 44
53170 Bonn

Kortrijker Straße 1
53177 Bonn
Telefon (0228) 8 43-0
Telefax (0228) 84 35 02

AOK-Bundesverband · Postfach 20 03 44 · 53170 Bonn

Herrn
Dr. Rheinberger
Kassenärztliche Bundesvereinigung
Herbert-Lewin-Str. 3

50931 Köln

Vorab per Telefax (ohne Literatur)
0221/4005-178

Gesprächspartner
Herr Dr. med. Egger
Durchwahl
8 43-349
Abteilungstelefax
331335
Zeichen
I 1 A (2)
Doku-Nr.
814.130
Datum
26. 5. 1998

Anträge auf Beratung im Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

hiermit beantragen wir die Beratung folgender Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethoden im Arbeitsausschuß Ärztliche Behandlung:

- Positronen-Emissions-Tomographie
- Akupunktur
- ambulante Balneophototherapie
- autologe Chondrozytenimplantation
- neurotopische Therapie nach Desnizza

Die Begründungen sind beigelegt. Die beiden von Ärzteseite vorgeschlagenen Themen (hyperbare Sauerstofftherapie, Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe) halten auch wir für dringend beratungsbedürftig. Wir schlagen deshalb vor, daß die genannten sieben Themen demnächst veröffentlicht werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Schulte-Sasse
Dr. Schulte-Sasse

Anlagen

Vorsitzende des Verwaltungsrates
Peter Kirch • Gert Nachtigal
im jährlichen Wechsel

Vorstand
Dr. Hans Jürgen Ahrens (Vorsitzender)
Ernst Picard (stellv. Vorsitzender)



Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ am 28. 5. 1998

Autologe Chondrozytenimplantation

Zur Methode

Die autologe Chondrozytenimplantation wurde Ende der 80er Jahre an der Abteilung für orthopädische Chirurgie der Universität Göteborg entwickelt. Zunächst erfolgt eine Arthroskopie, bei der im unbelasteten Gelenkanteil Knorpelmaterial entnommen wird. Daraus werden in einem Speziallabor die Chondrozyten (Knorpelzellen) isoliert und angezüchtet. Bei einem zweiten Eingriff wird ein Stück Knochenhaut vom Schienbein entnommen. Anschließend wird das Kniegelenk eröffnet und dieser Knochenhautlappen auf den Knorpeldefekt aufgenäht. In die dadurch entstehende Höhle werden die angezüchteten Chondrozyten eingebracht.

Indikationen

Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen; Lokalisation v.a. am medialen und lateralen Femurkondylus, der Femurgleitrinne und der Kniescheibenrückfläche.

Nutzen und medizinische Notwendigkeit

Wissenschaftlich nachvollziehbare Studienergebnisse, die einen Vorteil dieses Verfahrens gegenüber anderen etablierten Behandlungsmethoden nachweisen, liegen nicht vor. Ungeklärt ist, ob oder zu welchem Anteil ein Effekt tatsächlich von den angezüchteten Chondrozyten ausgeht oder ob der Effekt durch das zur Abdeckung verwendete Knochenhauttransplantat bedingt ist.

Wirtschaftlichkeit

Entfällt, da kein Wirksamkeitsnachweis.

Problemstellung

Die autologe Chondrozytenimplantation wird von einer wachsenden Zahl von Ärzten angewandt. Die Anzüchtung der erforderlichen Knorpelzellkulturen erfolgt in verschiedenen Speziallaboratorien. An die Krankenkassen werden die entsprechenden Kostenerstattungsanträge herangetragen. Aufgrund der zunehmenden Verbreitung des Verfahrens sollte eine Bewertung durch den Bundesausschuß erfolgen.

Anlage: Grundsatzstellungnahme und Literaturliste des MDK vom 23. 1. 1998

8.9. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

Anschrift), Tel 0 30/3 10 03-3 06. Die Teilnahmegebühr von 20,00 DM ist auf das Postgirokonto der KV Berlin, Nr. 534 99-104, Postgiroamt Berlin, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang“ zu überweisen.

KV Niedersachsen

12. September

Hannover, Ärztehaus, Berliner Allee 22, 30175 Hannover. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 14.00 Uhr. Rechtzeitige Anmeldungen sind bis zum 5. September 1998 unter Angabe von Vor- und Zunamen und genauer Anschrift an die KV Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover (obige Anschrift), Tel 05 11/3 80-44 32, zu richten. Die Teilnahme ist nur zulässig nach schriftlicher Bestätigung. Die Teilnahmegebühr von 35,00 DM ist auf das Konto der KV Niedersachsen, Bezirksstelle Hannover, Nr. 3 334 000 (BLZ 250 400 66) bei der Commerzbank Hannover oder bei der Postbank Hannover, Nr. 36 966-307 (BLZ 250 100 30), mit dem Vermerk „Einführungslehrgang“ zu überweisen.

KV Westfalen-Lippe

29. August/19. September

Dortmund, im Hause der KV Westfalen-Lippe, Robert-Schmirrig-Straße 4-6, 44141 Dortmund. Beginn 9.30 Uhr – Ende gegen 16.30 Uhr. Rechtzeitige Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift an die KV Westfalen-Lippe, Landesstelle (obige Anschrift), Telefon 02 31/94 32-2 54, Fax 02 31/94 32-1 31. Die Teilnahme ist nur zulässig nach schriftlicher Bestätigung. Die Teilnahmegebühr von 45,00 DM ist gleichzeitig mit der schriftlichen Anmeldung auf das Konto der KV Westfalen-Lippe, Landesstelle, Nr. 261 3123 (BLZ 440 606 04) bei der Deutschen Apotheker- und Ärztebank Dortmund, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang“ zu überweisen.

KV Thüringen 12. September

Weimar, im großen Saal der KV Thüringen, Zum Hospitalgraben 8, 99425 Weimar. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 15.30 Uhr. Schriftliche Anmeldungen unter Angabe von Titel, Vor- und Zunamen und genauer Anschrift an die KV Thüringen (obige Anschrift), Tel 0 36 43/5 59-1 49 (Frau Schott). Die Teilnahmegebühr von 30,00 DM wird am Tage des Lehrgangs bar erhoben.

KV Hessen 5. September

Frankfurt, Saal der KV Hessen, Landesstelle, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt. Beginn 9.00 Uhr – En-

de gegen 16.00 Uhr. Schriftliche Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift an die KV Hessen, Landesstelle (obige Anschrift), Tel 0 69/7 95 02-4 80, Telefax 0 69/7 95 02-3 88 (Frau Euler). Die Teilnahmegebühr von 45,00 DM ist nach Erhalt der Anmeldebestätigung auf das Konto der KV Hessen, Nr. 101 272 128 (BLZ 500 906 07) bei der Deutschen Apotheker- und Ärztebank Frankfurt, mit dem Vermerk „Einführungslehrgang“ zu überweisen.

KV Bayerns 26. September

Würzburg, Ärztehaus Unterfranken, Hofstraße 5, 97070 Würzburg. Beginn 9.00 Uhr – Ende gegen 15.00 Uhr. Schriftliche Anmeldungen an die KV Bayerns, Landesgeschäftsstelle, Ärztehaus Bayern, Postfach 81 05 60, 81905 München, Telefax 0 89/9 20 96-4 43 (Frau Zschischang). Die Teilnahmegebühr von 50,00 DM ist nach Erhalt der schriftlichen Bestätigung zu entrichten.

KV Bayerns 4. Juli

München, Ärztehaus Oberbayern, Elsenheimerstraße 39, 80687 München. Beginn 8.45 Uhr – Ende gegen 15.15 Uhr. Schriftliche Anmeldungen an die KV Bayerns, Landesgeschäftsstelle, Ärztehaus Bayern, Postfach 81 05 60, 81905 München, Telefax 0 89/9 20 96-4 43 (Frau Zschischang). Die Teilnahmegebühr von 50,00 DM ist nach Erhalt der schriftlichen Bestätigung zu entrichten.

KV Südbaden 25. Juli

Freiburg, Sitzungssaal des Ärztehauses, Sundgaullee 27, 79114 Freiburg. Beginn 9.00 Uhr. Anmeldungen unter Angabe von Vor- und Zunamen, Geburtsdatum und genauer Anschrift sind an die KV Südbaden (obige Anschrift), Telefon 07 61/8 84-1 66/4 29 (Frau Ziemendorf/Frau Zwiggart), zu richten. Die Teilnahmegebühr von 40,00 DM wird am Tage des Lehrgangs bar erhoben. □

Bekanntmachungen

Aktuelle Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Gemäß Nr. 5 der „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 i. V. m. § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ veröffentlicht der vom Bundesausschuß beauftragte Arbeitsausschuß diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 28. 5. 1998 werden in den nächsten Monaten zusätzlich folgende Themen indikationsbezogen beraten:

1. Positronen-Emissions-Tomographie (PET)
2. Akupunktur
3. ambulante Balneophototherapie (nicht synchrone Photo-Soletherapie, Bade-PUVA)
4. autologe Chondrozytenimplantation
5. neurotopische Therapie nach Desnizza
6. hyperbare Sauerstofftherapie

7. Diagnostik und Therapie der Schlafapnoe (Polysomnographie)

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Nur bei einer abschließenden positiven Beurteilung des Bundesausschusses zu den gesetzlich vorgegebenen Kriterien des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit dieser Methoden kann eine Erbringung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung zugelassen werden.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Tel 02 21/40 05-3 28 □

8.10. Fragenkatalog

Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen

Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“

09.09.98

Erläuterungen zur Beantwortung des beiliegenden Fragenkataloges zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI)

Der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zu Lasten der GKV angewendet werden darf.

Da die Beratung der Autologen Chondrozytenimplantation indikationsbezogen erfolgt, ist es erforderlich, daß Sie die Einzelindikation benennen, zu der Sie Ihre Stellungnahme abgeben. Sollten Sie zu mehreren Indikationen Stellung nehmen wollen, bitten wir Sie diesen Fragenkatalog für jede Indikation einzeln zu beantworten. Möchten Sie zu einer weiteren Indikation Stellung nehmen, so benennen Sie auch diese.

Maßgeblich für die Beratung der Methode durch den Bundesausschuß sind die wissenschaftlichen Belege (Studien, wiss. Literatur), die Sie zur Begründung Ihrer Stellungnahme anführen.

Bitte ergänzen Sie Ihre Stellungnahme obligat durch Literatur- und Anlagenverzeichnisse, in denen Sie diejenigen wiss. Publikationen kennzeichnen, die für die Beurteilung der Autologen Chondrozytenimplantation maßgeblich sind.

Diese maßgebliche Literatur fügen Sie bitte - soweit möglich - in Kopie bei.

Folgende Indikationen für eine Therapie mittels ACI werden beraten:

Anwendung der ACI zur Behandlung von Knorpeldefekten, die an den folgenden Lokalisationen bis zum subchondralen Knochenlager reichen:

- medialer und lateraler Femurkondylus
- Femurgleitrinne
- Kniescheibenrückfläche

Fragenkatalog zur Autologen Chondrozytenimplantation (ACI)

0. Auf welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. genannte Indikation eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung (Indikation)?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o. g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der ACI zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit der ACI im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungsmethoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die ACI alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Anwendung der ACI verbunden?

Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Gibt es verschiedene operative Verfahren / Apparaturen und welche(s) ist als optimal anzusehen?
12. Welche operativen Techniken / Vorgehensweisen sind zu wählen und welche apparativen Anforderungen sind einzuhalten und wie sind diese belegt?
13. Gibt es verschiedene Verfahren / Apparaturen im Laborbereich und welche(s) ist als optimal anzusehen?
14. Welche Standards und apparativen Anforderungen sind im Laborbereich einzuhalten und wie sind diese belegt?
15. Gibt es einen (stadienbezogenen) Therapiestandard der ACI hinsichtlich der o.g. Indikation und wie ist dieser belegt?

16. Welche Qualifikationen sind vom Anwender (auch in Bezug auf den Laborbereich) zu fordern?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

17. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. genannten Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?

18. Ist angesichts der Behandlungsalternativen die ACI erforderlich und wenn ja warum?

19. Ist die Behandlung der o.g. Erkrankung mittels ACI stationär durchzuführen oder kann sie auch ambulant erfolgen (in welchem Stadium)?

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

20. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der genannten Erkrankung in Deutschland?

21. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der ACI, ggf. in Abhängigkeit von der apparativen Ausstattung bzw. operativen Vorgehensweise? (je Behandlung / je Kalenderjahr)

22. Wie sind die Kosten der ACI im Vergleich zu etablierten Methoden?

23. Welche Kosten könnten durch den alternativen Einsatz der ACI vermieden werden?

8.11. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger (redaktionell ergänzt am 13.07.2000)

Bundesanzeiger

G 7777

ISSN 0344-7634

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

Seite 13 393

Jahrgang 52

Ausgegeben am Mittwoch, dem 12. Juli 2000

Nummer 128

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung einer Änderung der BUB-Richtlinien

[1383 A]

Vom 10. April 2000

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. April 2000 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602) wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

28. Autologe Chondrozytenimplantation bzw. -transplantation
Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 10. April 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
Jun g

Bekanntmachung einer Änderung der BUB-Richtlinien

[1384 A]

Vom 10. April 2000

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. April 2000 in Bezug auf Anlage B Nr. 16 der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602) folgenden Beschluss gefasst:

„Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen bestätigt nach erneuter, umfassender und indikationsbezogener Überprüfung seinen Beschluss vom 22. November 1994, die Behandlungsmethode der Hyperbaren Sauerstofftherapie nicht für die Vertragsärztliche Versorgung anzuerkennen.“

Der Beschluss tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Köln, den 10. April 2000

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
Jun g