



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

# **Anlage zum Abschlussbericht**

**Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V für  
Methoden in der Krankenhausbehandlung:**

**Autologe Chondrozytenimplantation am  
Kniegelenk**

Stand: 17. Februar 2022

Unterausschuss Methodenbewertung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Methodenbewertung und Veranlasste Leistungen

Postfach 12 06 06

10596 Berlin

Tel.: +49 (0)30 – 275 838 - 0

Internet: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)

## Inhaltsverzeichnis

1. **Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen zur Beratung der „Autologen Chondrozyten Implantation“ im „Ausschuss Krankenhaus“ vom 5. November 2001**
2. **Einleitung des Beratungsverfahrens: Bekanntmachung der aktuellen Beratungsthemen des Ausschusses Krankenhaus gemäß § 137c SGB V vom 30. Mai 2002**
3. **Bekanntmachung eines Beschlusses des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 19. Dezember 2006**
4. **Bekanntmachung des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II: Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 19. Dezember 2006 und 10. Mai 2007 (Aussetzung aufgrund laufender Studien i.V.m. Beschluss zur QS)**
5. **Bekanntmachung eines Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 23. April 2009 (Aussetzung aufgrund laufender Studien i.V.m. Beschluss zur Qualitätssicherung)**
6. **Beschluss des G-BA über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 23. April 2009**
7. **Bekanntmachung eines Beschlusses des G-BA über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk: Redaktionelle Änderung vom 23. April 2009**
8. **Beschluss des G-BA über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation (ACI) vom 22. Mai 2014 (Verlängerung der Aussetzung)**
9. **Beschluss des G-BA über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziiierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk: Verlängerung der Gültigkeitsdauer vom 22. Mai 2014**
10. **Beschluss des G-BA über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk: Verlängerung der Gültigkeitsdauer vom 22. Mai 2014**
11. **Beschluss des G-BA über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren gemäß § 137c SGB V: Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 20. Juni 2019**

- 12. Bekanntmachung des G-BA über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 SGB V: Wiederaufnahme der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 25. Juli 2019**
- 13. Übersicht eingegangener Einschätzungen zur Wiederaufnahme der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**
- 14. IQWiG-Beauftragung**
- 15. IQWiG-Konkretisierung**
- 16. Beschlussentwurf, der in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurde**
- 17. Tragende Gründe, die in das Stellungnahmeverfahren gegeben wurden**
- 18. Schriftliche Stellungnahme der DGOU**
- 19. Wortprotokoll der Anhörung**
- 20. Prüfung durch das BMG gemäß § 94 Abs. 1 SGB V**

## Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen

AEV • 53719 Siegburg

An den  
Vorsitzenden des „Ausschusses Krankenhaus“  
Herrn Herwig Schirmer  
% Deutsche Krankenhausgesellschaft  
Münsterstraße 169  
40476 Düsseldorf

nachrichtlich:  
Mitglieder des „Ausschusses Krankenhaus“

### Kontaktstelle:

AEV - Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V.  
Frankfurter Straße 84  
53721 Siegburg  
Telefon: (0 22 41) 1 08-0

### Ihr Ansprechpartner:

Dr. Johannes Bruns

Unser Zeichen: 21/Br/mar  
Durchwahl: (0 22 41) 1 08-322  
Telefax: (0 22 41) 1 08-248  
E-Mail: Johannes.Bruns@vdak-aev.de  
21/Br/mar

05. November 2001

### Antrag zur Beratung der „Autologen Chondrozyten Implantation“ im „Ausschuss Krankenhaus“

Sehr geehrter Herr Schirmer,

wie in der konstituierenden Sitzung des „Ausschusses Krankenhaus“ am 29. August 2001 bereits angekündigt, stellen wir den Antrag zur Beratung der „Autologen Chondrozyten Implantation“ (ACI).

Die 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.

Der Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen hat die ACI bereits abschließend beraten und sich bezüglich der Leistungserbringung wie folgt geäußert:  
„Unabhängig von der Beurteilung des Nutzens sollte die Anwendung der „Autologen Chondrozytenimplantation“ auf Grund der Art und des Umfangs des operativen Eingriffes (großer offener Gelenkeingriff mit stationärer Nachbehandlung) ausschließlich im Rahmen von Studien unter stationären Bedingungen erfolgen“.  
Der die Überprüfung der ACI durchführende Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“ stellt in seinem Bericht vom 11.04.2000 zusammenfassend fest:  
„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.“

---

Der Arbeitsgemeinschaft gehören an:

- AOK-Bundesverband, Bonn
- BKK Bundesverband, Essen
- IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach
- See-Krankenkasse, Hamburg
- Verband der Angestellten-Krankenkassen e.V., Siegburg
- AEV-Arbeiter-Ersatzkassen-Verband e.V., Siegburg
- Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel
- Bundesknappschaft, Bochum

Nach der systematischen Überprüfung des Verfahrens im „Ausschuss Krankenhaus“ sollen die Indikationen festgelegt werden, für die die „Autologen Chondrozytenimplantation“ zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im stationären Bereich ggf. in Studien angewandt werden kann.

Der HTA-Bericht „Autologen Chondrozytenimplantation“ des Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen vom 10.04.2000 ist im Internet öffentlich zugänglich (<http://daris.kbv.de/daris/daris.asp>). Als Bestandteil des Antrages wurde dieser Bericht als Anlage auf CD-ROM beigefügt und sollte als Grundlage für die Beratungen genutzt werden.

Mit freundlichen Grüßen



Herbert Rebscher  
Vorsitzender des Vorstandes

Anlage

## **Indikationsliste zum Beratungsantrag ‚ACI‘ gestellt am 05.11.2001**

Entsprechend dem nach §137c SGB V gestellten Antrag der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 05.11.2001 werden zur Beratung die folgenden Indikationen beantragt:

Knorpeldefekte, die bis zum subchondralen Knochenlager reichen bzw. Osteochondrosis dissecans an allen operativ zugänglichen Gelenken, insbesondere an

- medialem und lateralem Femurkondylus bzw. der Femurgleitrinne
- Patellarrückfläche
- Schienbeinkopf
- Schultergelenk
- Sprunggelenk
- Großzehengrundgelenk
- Fingergelenke
- Tibiakopf

Die Indikationsliste enthält die im Bundesausschuss Ärzte und Krankenkassen beratenen Indikationen.



12.a

## Verschiedene Bekanntmachungen

[27 223]

**Arbeitsgemeinschaft  
Koordinierungsausschuss  
Geschäftsstelle des Ausschusses  
Krankenhaus  
Siegburg**

**Bekanntmachung  
der aktuellen Beratungsthemen  
des Ausschusses Krankenhaus  
gemäß § 137 c  
Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Vom 30. 05. 2002**

Gemäß Nummer 4 der „Verfahrensregeln zur Beratung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus gemäß § 137 c SGB V“ veröffentlicht der vom Ausschuss Krankenhaus diejenigen neuen und bereits erbrachten Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 137 c SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 30. April 2002 werden in den nächsten Monaten folgende Themen indikationsbezogen beraten:

1. autologe Chondrozytenimplantation
2. hyperbare Sauerstofftherapie
3. Protonentherapie.

Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, Spitzenverbänden von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkatalogs des Ausschusses bis zum 31. 07. 2002 einzureichen. Den Fragenkatalog zur Stellungnahme sowie weitere Erklärungen erhalten Sie bei der Geschäftsführung des Ausschusses Krankenhaus, Postfach 17 63, 53707 Siegburg, Tel.: 0 22 41/ 93 88-20.

Siegburg, den 30. Mai 2002

**Ausschuss Krankenhaus  
Der Vorsitzende  
Schirmer**



# Bekanntmachungen

## Bundesministerium für Gesundheit

### Bekanntmachung eines Beschlusses [1510 A] des Gemeinsamen Bundesausschusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation\*) am Kniegelenk

Vom 19. Dezember 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden nach § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in seiner Sitzung am 19. Dezember 2006 folgenden Beschluss gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung verabschiedet:

#### § 1

Grundlage und Zweck des Beschlusses

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss in der Besetzung nach § 91 Abs. 7 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk“ die Beschlussfassung gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2 Satz 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage 1), die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.
- (4) Der Beschluss beinhaltet weiterhin Anforderungen (Anlage 2), die zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern zusätzlich auf freiwilliger Basis vereinbart werden können.
- (5) Ziel des Beschlusses ist eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (6) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

#### § 2

Gegenstand der Regelung

Der Beschluss regelt die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der membrangedeckten (Periost, Collagen) autologen Chondrozytenimplantation (ACI-P, ACI-C) am Kniegelenk. Besonderes Merkmal des Verfahrens, welches Gegenstand dieser Regelung ist, ist die Einbringung der Chondrozyten in den Defekt in Form einer Zellsuspension. Der Beschluss gilt nicht für matrixassoziierte Verfahren und andere Lokalisationen als dem Kniegelenk.

#### § 3

Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation

- (1) Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität sowie an die Dokumentation werden in der Anlage 1 zu diesem Beschluss vorgegeben. Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.
- (2) Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten. Diese geht damit einher, dass in weniger als 10 % der Fälle von dem Kriterium
  - Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence und in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien
  - Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
  - Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen
  - Zahl der implantierten Zellen bezogen auf die Größe des Defektes nicht kleiner 1 Mio. Zellen pro cm<sup>2</sup> Defektfläche abgewichen wird.

Die in der Anlage 1 unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

- (3) Das Krankenhaus ist verpflichtet, sofern die Zellaufbereitung nicht durch das Krankenhaus selbst vorgenommen wird, mit der zellaufbereitenden Institution eine Absprache über Zielvorgaben für die Zellaufbereitung gemäß Anlage 1, Abschnitt A3 zu diesem Beschluss zu treffen. Die Absprache soll auch beinhalten, dass die zellaufbereitende Institution das Krankenhaus rechtzeitig über aufgetretene Abweichungen zu den Vorgaben für die Zellaufbereitung zu informieren hat.

#### § 4

Anforderungen an optional durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

- (1) Zur Qualitätssicherung sowie zum längerfristigen Erkenntnisgewinn über die ACI, können Krankenhäuser und Krankenkassen in beiderseitigem Einvernehmen und auf freiwilliger Basis ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation abschließen.
- (2) Anforderungen an die freiwillige Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage 2 zu diesem Beschluss genannt. Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.
- (3) Voraussetzung für die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation durch das Krankenhaus ist eine ergänzende Vereinbarung zwischen Krankenkasse und Krankenhaus für den Leistungsbereich der ACI. Diese soll angemessene Regelungen zur zusätzlichen Vergütung der ergänzend ambulant erbrachten Leistungen des Krankenhauses und deren Dokumentation enthalten.
- (4) Als angemessene Zeitpunkte für ambulante Verlaufskontrollen bieten sich 0,5, 2 und 5 Jahre nach dem operativen Eingriff an. Hier- von abweichende Regelungen können von den Krankenkassen und Krankenhäusern getroffen werden.

#### § 5

Nachweisverfahren

- (1) Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen mit Anlage 3 ist gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) erstmals zum 1. Juli 2007 (gemäß Anlage 1 Abschnitt A) und ab 2008 im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage 1, Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Abs. 2), anzuzeigen.

Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage der ausgefüllten Anlage 3 gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Absatz 2 die Angaben in der Anlage 3 nicht widerlegt.

(2) Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in Anlage 3 vor Ort zu überprüfen. Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

#### § 6

##### Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer

Der Beschluss tritt zum 1. Juli 2007 in Kraft und ist bis zum 30. Juni 2014 gültig.

\*) Die Abkürzungen ACI und ACT (autologe Chondrozytentransplantation) werden synonym verwendet.

Düsseldorf, den 19. Dezember 2006

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 Abs. 7 SGB V  
Der Vorsitzende  
P o l o n i u s

Protokollnotiz  
zur Bekanntmachung des Beschlusses  
gemäß § 21 Abs. 4 Spiegelstrich 2  
der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses  
Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung  
bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk  
Vom 19. Dezember 2006

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt die Beratung zur autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk zum 1. Juli 2013 erneut aufzugreifen.

#### Anlage 1

##### Verbindliche Anforderungen

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

##### A. Anforderungen an die Strukturqualität

Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patienten zur Verfügung steht. Die Anforderungen an die Zellaufarbeitung sollen die Voraussetzungen für eine hochwertige Qualität der zu implantierenden Zellen schaffen.

##### A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Mindestens ein/eine Arzt/Ärztin, der/die über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zum
  - Facharzt/Fachärztin für Orthopädie oder
  - Facharzt/Fachärztin für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder
  - Facharzt/Fachärztin für Orthopädie und Unfallchirurgie
- b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkchirurgie
- c) Erfahrungen mit der ACI durch
  - Nachweis, dass die ACI durch den Arzt/die Ärztin schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde oder
  - Nachweis über eine Hospitation bei einem Anwender und
  - Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI

##### A2. Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeut/in gemäß MPhG)

##### A3. Anforderungen an die Zellaufbereitung

Bezüglich der Aufbereitung von Knorpelzellpräparaten wird auf die Anforderungen der gültigen gesetzlichen Bestimmungen verwiesen. Darüber hinaus ist von der zellaufbereitenden Institution in regelmäßigen Abständen der exemplarische Nachweis der Synthesefähigkeit durch Bestimmung knorpelspezifischer Proteine zu erbringen, sofern anderweitige Vorschriften nichts Abweichendes regeln.

##### B. Anforderungen an die Dokumentation

Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patienten. Zu jeder/jedem mit einer ACI am Kniegelenk behandelten/behandelten Patientin/Patienten sind hierfür folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der ACI geführt hat
- Klassifikation der Läsion(en) nach ICRS (ICRS grade)
- Defektgröße(n) (in cm<sup>2</sup>)
- Defekt-Lokalisation(en)
- Achsabweichung im betroffenen Kniegelenk (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen; in Grad von der physiologischen Achse)
- Bandinstabilität (sofern vorhanden) in Grad nach Lachman (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen)
- Arthrosegrad nach Kellgren und Lawrence
- Vitalität der implantierten Zellen (in %; Herstellerangabe)
- Zahl der implantierten Zellen bezogen auf die Größe des Defektes (Zellzahl pro cm<sup>2</sup> Defektfläche; zur Berechnung sind die Herstellerangaben zur Zellzahl heranzuziehen)
- Ein standardisierter Score mit präoperativer Erfassung der Kniegelenksfunktion (z. B. knee society score, cincinnatti score, HSS [Hospital for special surgery score], ICRS)

#### Anlage 2

##### Anforderungen an optional durchzuführende Verlaufskontrollen und deren Dokumentation

In dieser Anlage werden Anforderungen an die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation dargestellt.

##### A. Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen

Um die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation zu sichern, sind folgende Untersuchungen zu den vertraglich vereinbarten Terminen durchzuführen:

- Leistungen zur Ermittlung der Kniegelenksfunktion
- Radiologische Untersuchungen des Kniegelenkes bei symptomatischen Patienten ggf. inkl. MRT

##### B. Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen

Zu jedem/jeder vom jeweiligen Krankenhaus mit einer ACI am Kniegelenk behandelten Patienten/Patientin sind zu den von den Vertragsparteien vor Ort vereinbarten Verlaufskontrollen folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Ergebnis der Kniegelenksfunktionsprüfung mit dem auch präoperativ verwendeten Score.

**Anlage 3**

**Checkliste zur Abfrage der Qualitätskriterien  
zum Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung  
bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Selbsteinstufung:

Die medizinische Einrichtung ..... in .....  
Erfüllt die Voraussetzungen für die Erbringung der „autologen  
Chondrozytenimplantation (ACI-P, ACI-C)“

Allgemeine Hinweise:

Sämtliche Unterlagen, die notwendig sind, um die Richtigkeit der  
nachfolgenden Angaben beurteilen zu können, sind bei Prüfungen  
dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung (MDK) vor  
Ort vorzulegen.

**Abschnitt A. Anforderungen an die Strukturqualität gemäß § 3  
Abs. 1 und 3**

A1. Qualifikation des ärztlichen Personals

Mindestens ein Arzt, der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zum
  - Facharzt/Fachärztin für Orthopädie  ja  nein
  - oder Facharzt/Fachärztin für Chirurgie mit  
Schwerpunkt Unfallchirurgie  ja  nein
  - oder Facharzt/Fachärztin für Orthopädie  
und Unfallchirurgie  ja  nein
- b) Erfahrungen in der offenen und  
arthroskopischen Kniegelenkschirurgie  ja  nein
- c) Erfahrungen mit der ACI durch
  - Nachweis, dass die ACI durch ihn schon  
vor dem Inkrafttreten des Beschlusses  
angewandt wurde  ja  nein
  - oder Nachweis über eine Hospitation bei  
einem Anwender und  
Nachweis über die Teilnahme an einer  
Schulung/Fortbildung zur ACI  ja  nein

A2. Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie  
(z. B. Physiotherapeut gemäß MPhG)  ja  nein

A3. Anforderungen an die Zellaufbereitung

Nachweis der Synthesefähigkeit durch knorpel-  
spezifische Proteine gemäß § 3 Abs. 3  ja  nein

**Abschnitt B. Anforderungen an die Dokumentation  
gemäß § 3 Abs. 2**

Abweichung in weniger als 10 % der Fälle von  
dem nachfolgenden Kriterium  ja  nein

– Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren  
und Lawrence

Abweichungen in insgesamt weniger als 10 %  
der Fälle pro Jahr von den Kriterien  ja  nein

– Achsabweichung (varus bei betroffener  
medialer Kondyle oder valgus bei betroffe-  
ner lateraler Kondyle) im betroffenen Knie-  
gelenk zum Zeitpunkt der Implantation der  
Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der  
physiologischen Achse

– Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach  
Lachman im betroffenen Kniegelenk zum  
Zeitpunkt der Implantation der Zellen

– Zahl der implantierten Zellen bezogen auf  
die Größe des Defektes nicht kleiner 1 Mio.  
Zellen pro cm<sup>2</sup> Defektfläche

**Abschnitt C. Unterschriften**

Hiermit wird die Richtigkeit der obigen Angaben bestätigt:

..... Ort	..... Datum	..... Ärztliche Leitung der leistungserbringenden Abteilung
..... Ort	..... Datum	..... Geschäftsführung oder Verwaltungsdirektion des Krankenhauses

# Bekanntmachungen

---

## **Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung** [1511 A]  
**eines Beschlusses**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Richtlinie**  
**Methoden Krankenhausbehandlung in Anlage II:**  
**Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**  
**Vom 19. Dezember 2006/10. Mai 2007**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seinen Sitzungen am 19. Dezember 2006 und 10. Mai 2007 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhaus) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466) wie folgt zu ändern:

I. Die Beschlussfassung zur Methode der autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk wird gemäß § 21 Abs. 4 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses ausgesetzt.

In der Anlage II der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus wird folgende Nummer eingefügt:

„1.1 Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk  
Beschluss gültig bis 30. Juni 2014“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am 1. Juli 2007 in Kraft.

Düsseldorf, den 19. Dezember 2006/10. Mai 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 Abs. 7 SGB V

Der Vorsitzende  
P o l o n i u s

[1128 A]

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses  
des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Richtlinie  
Methoden Krankenhausbehandlung:  
Matrixassoziierte autologe  
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk  
Vom 23. April 2009**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. S. 4466), zuletzt geändert am 19. Juni 2008 (BAnz. S. 3571), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage II „Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind“ wird nach Nummer 1.1 folgende Nummer angefügt:

„1.2 Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Beschluss gültig bis 30.06.2014“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft. Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Für den Vorsitzenden  
Schmacke

**Beschluss**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter**  
**autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 im Rahmen der Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 137c des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und der Aussetzung der Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses folgenden Beschluss gefasst:

**„Beschluss**  
**über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei**  
**matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M)<sup>1</sup>**  
**am Kniegelenk**

**§ 1 Grundlage und Zweck des Beschlusses**

- (1) Der Gemeinsame Bundesausschuss nach § 91 SGB V setzt im Rahmen der Methodenbewertung zur „matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk“ die Beschlussfassung gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses bis zum 30. Juni 2014 aus.
- (2) Die Aussetzung wird gemäß Kapitel 2 § 14 Abs. 4 Spiegelstrich 2 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses mit Anforderungen an die Qualität der Leistungserbringung sowie an die Dokumentation verbunden.
- (3) <sup>1</sup> Der Beschluss beinhaltet verbindliche Anforderungen (Anlage I), die von allen Krankenhäusern, die die Methode ACI-M am Kniegelenk zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen erbringen, zu erfüllen sind. <sup>2</sup> Die Vorgaben beruhen auf einem Expertenkonsens.
- (4) Der Beschluss beinhaltet weiterhin Anforderungen (Anlage II), die zwischen Krankenkassen und Krankenhäusern zusätzlich auf freiwilliger Basis vereinbart werden können.
- (5) Ziel des Beschlusses ist es, eine qualitätsgesicherte Versorgung in diesem Leistungsbereich zu gewährleisten.
- (6) Die Durchführung klinischer Studien bleibt von diesem Beschluss unberührt.

---

<sup>1</sup> Die Bezeichnungen autologe Chondrozytenimplantation (ACI) und autologe Chondrozytentransplantation (ACT) werden synonym verwendet.

## **§ 2 Gegenstand der Regelung**

<sup>1</sup> Der Beschluss regelt die Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation für die Erbringung der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk. <sup>2</sup> Besonderes Merkmal des Verfahrens, welches Gegenstand dieser Regelung ist, ist die Einbringung der Chondrozyten in den Defekt mittels einer Trägersubstanz („Matrix“) aus verschiedenen Biomaterialien. <sup>3</sup> Der Beschluss gilt nicht für andere Verfahren der autologen Chondrozytenimplantation (kollagengedeckt (ACI-C), periostgedeckt (ACI-P)) und andere Lokalisationen als dem Kniegelenk.

## **§ 3 Verbindliche Anforderungen an die Qualität und Dokumentation**

(1) <sup>1</sup> Die verbindlichen Anforderungen an die Strukturqualität, sowie an die Dokumentation werden in der Anlage I zu diesem Beschluss vorgegeben. <sup>2</sup> Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.

(2) <sup>1</sup> Ziel ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup> Diese geht damit einher, dass in weniger als 10 % der Fälle von dem Kriterium

- Arthrosegrad nicht größer II nach Kellgren und Lawrence

und in insgesamt weniger als 10 % der Fälle von den Kriterien

- Achsabweichung (varus bei betroffener medialer Kondyle oder valgus bei betroffener lateraler Kondyle) im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen nicht größer 5 Grad von der physiologischen Achse
- Bandinstabilität nicht größer 1. Grades nach Lachman im betroffenen Kniegelenk zum Zeitpunkt der Implantation der Zellen

abgewichen wird.

<sup>3</sup> Die in der Anlage I unter Abschnitt B genannten Parameter sind in der Krankenakte zu dokumentieren.

(3) <sup>1</sup> Das Krankenhaus ist verpflichtet, sofern die Zellaufbereitung nicht durch das Krankenhaus selbst vorgenommen wird, mit der zellaufbereitenden Institution eine Absprache über Zielvorgaben für die Zellaufbereitung gemäß Anlage I, Abschnitt A3 zu diesem Beschluss zu treffen. <sup>2</sup> Die Absprache soll auch beinhalten, dass die zellaufbereitende Institution das Krankenhaus rechtzeitig über aufgetretene Abweichungen zu den Vorgaben für die Zellaufbereitung zu informieren hat.

## **§ 4 Anforderungen an optional durchzuführende ambulante Verlaufskontrollen und deren Dokumentation**

(1) Zur Qualitätssicherung sowie zum längerfristigen Erkenntnisgewinn über die ACI-M, können Krankenhäuser und Krankenkassen in beiderseitigem Einvernehmen und auf freiwilliger Basis ergänzende Vereinbarungen zu Verlaufskontrollen und deren Dokumentation abschließen.

- (2) <sup>1</sup> Anforderungen an die freiwillige Verlaufsdokumentation sowie dafür notwendigerweise zu erbringende ambulante Leistungen werden in der Anlage II zu diesem Beschluss genannt. <sup>2</sup> Die Anlage ist Bestandteil dieses Beschlusses.
- (3) <sup>1</sup> Voraussetzung für die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation durch das Krankenhaus ist eine ergänzende Vereinbarung zwischen Krankenkasse und Krankenhaus für den Leistungsbereich der ACI-M. <sup>2</sup> Diese soll angemessene Regelungen zur zusätzlichen Vergütung der ergänzend ambulant erbrachten Leistungen des Krankenhauses und deren Dokumentation enthalten.
- (4) <sup>1</sup> Als angemessene Zeitpunkte für ambulante Verlaufskontrollen bieten sich 0,5, 2 und 5 Jahre nach dem operativen Eingriff an. <sup>2</sup> Hiervon abweichende Regelungen können von den Krankenkassen und den Krankenhäusern getroffen werden.

## **§ 5 Nachweisverfahren**

- (1) <sup>1</sup> Der Nachweis der Erfüllung der Anforderungen ist anhand des Vordrucks nach Anlage III gegenüber den örtlichen Sozialleistungsträgern und der Arbeitsgemeinschaft (AG) der Sozialleistungsträger nach § 18 Abs. 2 Krankenhausfinanzierungsgesetz (KHG) erstmals mit Inkrafttreten dieser Vereinbarung (gemäß Anlage I, Abschnitt A) und ab 2010 erstmals im Rahmen der Pflegesatzverhandlungen für das Jahr 2011, zumindest einmal jährlich (gemäß Anlage I, Abschnitt A und B in Verbindung mit § 3 Abs. 2), zu erbringen.
- <sup>2</sup> Der Nachweis des Krankenhauses gilt nach Vorlage des ausgefüllten Vordrucks nach Anlage III gemäß Satz 1 erbracht, solange eine Prüfung nach Abs. 2 die Angaben in dem Vordruck nach Anlage III nicht widerlegt.
- (2) <sup>1</sup> Der Medizinische Dienst der Krankenversicherung (MDK) ist berechtigt, in einzelnen Kliniken die Richtigkeit der Angaben in dem ausgefüllten Vordruck nach Anlage III vor Ort zu überprüfen. <sup>2</sup> Bis spätestens 4 Wochen vor der Prüfung hat die Krankenkasse dem Krankenhaus eine Information über den Grund der Prüfung zu übermitteln.

## **§ 6 Inkrafttreten und Gültigkeitsdauer**

Der Beschluss tritt am Tag nach seiner Bekanntmachung im Bundesanzeiger, frühestens am 1. Juli 2009 in Kraft und tritt mit Ablauf des 30. Juni 2014 außer Kraft.



**Protokollnotiz  
zur Bekanntmachung des Beschlusses über  
Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter  
autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss beabsichtigt, die Beratung zur matrixassozierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk zum 01. Juli 2013 gemeinsam mit den Beratungen zu den kollagen- und periostgedeckten Verfahren der ACI am Kniegelenk (ACI-C und ACI-P) erneut aufzugreifen.“

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Für den Vorsitzenden

Schmacke

## **Anlage I**

### **Verbindliche Anforderungen**

In dieser Anlage werden die verbindlichen Anforderungen an die Qualität und die Dokumentation dargestellt.

#### **A Anforderungen an die Strukturqualität**

<sup>1</sup>Mit den personellen Anforderungen soll sichergestellt werden, dass qualifiziertes Personal für die Behandlung der Patientinnen und Patienten zur Verfügung steht.

<sup>2</sup>Die Anforderungen an die Zellaufarbeitung sollen die Voraussetzungen für eine hochwertige Qualität der zu implantierenden Zellen schaffen.

#### **A1 Qualifikation des ärztlichen Personals**

Mindestens eine Ärztin oder ein Arzt, die oder der über folgende Qualifikationen verfügt:

- a) Abgeschlossene Weiterbildung zur bzw. zum
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Chirurgie mit Schwerpunkt Unfallchirurgie oder
  - Fachärztin oder Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
- b) Erfahrungen in der offenen und arthroskopischen Kniegelenkschirurgie
- c) Erfahrungen mit der ACI-M durch
  - Nachweis, dass die ACI-M durch die Ärztin oder den Arzt schon vor dem Inkrafttreten des Beschlusses angewandt wurde oder
  - Nachweis über eine Hospitation bei einer Anwenderin oder einem Anwender und
  - Nachweis über die Teilnahme an einer Schulung/Fortbildung zur ACI-M

#### **A2 Qualifikation des nicht-ärztlichen Personals**

Mindestens eine Fachkraft in Physiotherapie (z. B. Physiotherapeutin oder Physiotherapeut gemäß MPhG)

### **A3 Anforderungen an die Zellaufbereitung**

<sup>1</sup> Bezüglich der Aufbereitung von Knorpelzellpräparaten wird auf die Anforderungen der gültigen gesetzlichen Bestimmungen verwiesen. <sup>2</sup> Darüber hinaus ist von der zellaufbereitenden Institution in regelmäßigen Abständen der exemplarische Nachweis der Synthesefähigkeit durch Bestimmung knorpelspezifischer Proteine zu erbringen, sofern anderweitige Vorschriften nichts Abweichendes regeln.

### **B Anforderungen an die Dokumentation**

<sup>1</sup> Ziel der Dokumentation ist eine qualitätsgesicherte Versorgung der Patientinnen und Patienten. <sup>2</sup> Zu allen mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind hierfür folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Diagnose, die zum Einsatz der ACI-M geführt hat
- Klassifikation der Läsion(en) nach ICRS (ICRS grade)
- Defektgröße(n) (in cm<sup>2</sup>)
- Defekt-Lokalisation(en)
- Achsabweichung im betroffenen Kniegelenk (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen; in Grad von der physiologischen Achse)
- Bandinstabilität (sofern vorhanden) in Grad nach Lachman (zum Zeitpunkt der Implantation der Knorpelzellen)
- Arthrosegrad nach Kellgren und Lawrence
- Vitalität der implantierten Zellen (in %; Herstellerangabe)
- Ein standardisierter Score mit präoperativer Erfassung der Kniegelenksfunktion (z.B. knee society score, Cincinnati score, HSS (Hospital for special surgery score), ICRS)

## **Anlage II**

### **Anforderungen an optional durchzuführende Verlaufskontrollen und deren Dokumentation**

In dieser Anlage werden Anforderungen an die freiwilligen Verlaufskontrollen und deren Dokumentation dargestellt.

#### **A Durchzuführende Nachfolgeuntersuchungen**

Um die Verlaufskontrollen und deren Dokumentation zu sichern, sind folgende Untersuchungen zu den vertraglich vereinbarten Terminen durchzuführen:

- Leistungen zur Ermittlung der Kniegelenksfunktion
- Radiologische Untersuchungen des Kniegelenkes bei symptomatischen Patientinnen und Patienten ggf. inklusive MRT

#### **B Anforderungen an die Dokumentation der Verlaufskontrollen**

Zu allen vom jeweiligen Krankenhaus mit einer ACI-M am Kniegelenk behandelten Patientinnen und Patienten sind zu den von den Vertragsparteien vor Ort vereinbarten Verlaufskontrollen folgende Parameter in der Krankenakte zu dokumentieren:

- Ergebnis der Kniegelenksfunktionsprüfung mit dem auch präoperativ verwendeten Score.

III.

Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 23. April 2009

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß §91 SGB V

Für den Vorsitzenden  
Schmacke

**Bekanntmachung** [1134 A]  
**eines Beschlusses**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung des Beschlusses**  
**über Maßnahmen zur Qualitätssicherung**  
**bei autologer Chondrozytenimplantation**  
**am Kniegelenk: Redaktionelle Änderung**

Vom 23. April 2009

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 23. April 2009 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk in der Fassung vom 19. Dezember 2006 (BAnz. 2007 S. 6979) wie folgt zu ändern:

I.

Im Titel werden nach dem Wort „bei“ die Wörter „kollagen-gedeckter und periostgedeckter“ eingefügt.

II.

Die Fußnote des Titels wird wie folgt gefasst: „Die Bezeichnungen autologe Chondrozytenimplantation (ACI) und autologe Chondrozytentransplantation (ACT) werden synonym verwendet.“

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation (ACI)**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, die Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus, in der Fassung vom 21. März 2006 (BAnz. 2006 S. 4466), zuletzt geändert am 20. Februar 2014 (BAnz AT 30.04.2014 B6), wie folgt zu ändern:

- I. Abschnitt A der Anlage II (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird wie folgt geändert:
  1. In Nummer 1.1 (Kollagengedeckte und peristgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
  2. In Nummer 1.2 (Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk) wird das Datum „30.06.2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- II. Die Änderungen der Richtlinie treten am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk: Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei matrixassoziierter autologer Chondrozytenimplantation (ACI-M) am Kniegelenk, in der Fassung vom 23. April 2009 (BAnz. 2009 S. 2433), wie folgt zu ändern:

- I. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- II. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung des Beschlusses über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk: Verlängerung der Gültigkeitsdauer**

Vom 22. Mai 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 22. Mai 2014 beschlossen, den Beschluss über Maßnahmen zur Qualitätssicherung bei kollagengedeckter und periostgedeckter autologer Chondrozytenimplantation am Kniegelenk, in der Fassung vom 19. Dezember 2006 (BAnz. 2007 S. 6979), zuletzt geändert am 23. April 2009 (BAnz. 2009 S. 2435), wie folgt zu ändern:

- I. In § 1 Absatz 1 und § 6 wird jeweils das Datum „30. Juni 2014“ ersetzt durch das Datum „31. Dezember 2019“.
- II. Die Änderung des Beschlusses tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. Mai 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken



# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Wiederaufnahme von Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V: Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 20. Juni 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 beschlossen:

- I. Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V über die kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk, zu der die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO mit einer Frist bis zum 31. Dezember 2019 ausgesetzt wurde, wird nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 Satz 2 VerfO bereits vor Ablauf der Frist wiederaufgenommen.
- II. Das Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V über die matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk, zu der die Beschlussfassung gemäß 2. Kapitel § 14 Abs. 1 VerfO mit einer Frist bis zum 31. Dezember 2019 ausgesetzt wurde, wird nach 2. Kapitel § 14 Absatz 5 Satz 2 VerfO bereits vor Ablauf der Frist wiederaufgenommen.
- III. Der Unterausschuss Methodenbewertung wird mit der Fortsetzung der unter Nummer I und II genannten Bewertungsverfahren beauftragt.
- IV. Der Unterausschuss Methodenbewertung kann soweit erforderlich das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen gemäß § 139a Absatz 3 Nr. 1 SGB V mit der Durchführung der Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zu den unter Nummer I und II genannten Methoden unter Berücksichtigung einer entsprechenden Auftragskonkretisierung beauftragen.

Berlin, den 20. Juni 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Bekanntmachung



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über weitere Beratungsthemen zur Überprüfung gemäß § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Wiederaufnahme der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 25. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag nach § 137c Absatz 1 SGB V Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Überprüfung entscheidet der G-BA darüber, ob die betreffende Untersuchungs- bzw. Behandlungsmethode im Krankenhaus zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung weiterhin erbracht werden darf.

Der G-BA veröffentlicht die Beratungsthemen, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Entsprechend der Festsetzung des G-BA vom 20. Juni 2019 werden die Beratungen zu folgendem Thema wiederaufgenommen:

### **„Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk gemäß § 137c Absatz 1 SGB V“**

Mit dieser Veröffentlichung soll insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen der Hersteller von Medizinprodukten und -geräten und den gegebenenfalls betroffenen Herstellern von Medizinprodukten Gelegenheit gegeben werden, durch Beantwortung eines Fragebogens eine erste Einschätzung zum angekündigten Beratungsgegenstand abzugeben.

Die Einschätzungen zu dem oben genannten Beratungsthema sind in deutscher Sprache anhand des Fragebogens innerhalb einer Frist von **einem Monat** nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger möglichst in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse zu senden:

**aci@g-ba.de**

Den Fragebogen sowie weitere Erläuterungen finden Sie auf der Internetseite des G-BA unter:  
<https://www.g-ba.de/beschluesse/3852/>

Berlin, den 25. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Die Vorsitzende

Leigemann

# Übersicht eingegangener Einschätzungen zur Wiederaufnahme der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Stand: 30. September 2019

## Inhalt

<b>I</b>	<b>Eingegangene Einschätzungen</b> .....	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Antworten zum Fragebogen</b> .....	<b>5</b>
<b>A</b>	<b>Erkrankung/Indikationsstellung</b> .....	<b>5</b>
1.	Bitte geben Sie an, wie Knorpeldefekte am Kniegelenk klassifiziert werden. Wie werden symptomatische Knorpeldefekte ohne fortgeschrittene Arthrose in die Klassifikation eingeordnet? .....	5
2.	Auf welchen Faktoren basiert die klinische Behandlungsentscheidung? .....	7
3.	Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der Erkrankung ein? .....	10
4.	Bitte beschreiben Sie derzeitige Standardbehandlungen bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose. Gibt es Alternativverfahren zu diesen Standardbehandlungen? Gibt es Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose, die eine andere Behandlung als die derzeitigen Standardbehandlungen erhalten? Bitte benennen Sie den therapeutischen Stellenwert der Methode der Mikrofrakturierung. ....	14
5.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der derzeitigen Standardbehandlungen bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Morbidität, Lebensqualität). ....	21
6.	Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk? Welches Arthrostadium stellt eine Kontraindikation für die ACI dar? Welche weiteren Kontraindikationen gibt es? Gibt es für die Verfahren der ACI (ACI-C, ACI-P, ACI-M) unterschiedliche Indikationsstellungen? .....	24
<b>B</b>	<b>Methode und Nutzen</b> .....	<b>28</b>
7.	Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Anwendung der ACI bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität). Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen? .....	28
8.	Wie bewerten Sie den therapeutischen Nutzen der Anwendung der ACI bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose im	

Vergleich zu anderen in der Versorgung angewandten Behandlungsmethoden? Wie bewerten Sie hierbei den Nutzen unter Berücksichtigung der verschiedenen Verfahren der ACI, nämlich der kollagen- und periostgedeckten ACI (ACI-C und ACI-P) sowie der matrixassoziierten ACI (ACI-M)? .....	30
9. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei der Anwendung der ACI? Gibt es unterschiedliche Risiken/unerwünschte Wirkungen hinsichtlich der ACI-C, ACI-P sowie der ACI-M? .....	34
<b>C Medizinische Notwendigkeit .....</b>	<b>37</b>
10. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der ACI am Kniegelenk begründen können. ....	37
11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der ACI am Kniegelenk begründen können. ....	39
12. Wie schätzen Sie die Relevanz der ACI-C und ACI-P sowie der ACI-M in der Versorgung von symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ein? .....	43
13. Derzeit wird die Anwendung der ACI-C, der ACI-P sowie der ACI-M bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk stationär durchgeführt. Könnte sie auch ambulant erfolgen? .....	44
<b>D Wirtschaftlichkeit.....</b>	<b>45</b>
14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten bei symptomatischen Knorpeldefekten im Bereich des Kniegelenks unter Berücksichtigung der möglichen Therapieoptionen. ....	45
<b>E Voraussetzungen und Anwendung .....</b>	<b>49</b>
15. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen (auch in Bezug auf den Laborbereich) müssen aus Ihrer Sicht für die Behandlung mit der ACI erfüllt sein? .....	49
<b>F Sonstige Aspekte .....</b>	<b>52</b>
16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.....	52
<b>III Literaturlisten .....</b>	<b>55</b>
a. Klinikum der Universität München (LMU).....	55
b. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (DGOU) .....	56
c. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) .....	57
d. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (DGOU) (2).....	75
e. Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt e.V. ....	87

## I Eingegangene Einschätzungen

lfd. Nr.	Einschätzende(r)	Eingang am	Fragebogen	Literatur
1	Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Physikalische Medizin und Rehabilitation Klinikum der Universität München (LMU) Campus Großhadern PD Dr. med. Thomas Niethammer Oberarzt der Klinik Marchioninistr. 15, 81377 München	06.09.2019	ja	nein
2	Klinik für Unfall- und Orthopädische Chirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Gelenkzentrum Lukas-Krankenhaus Bünde gGmbH Dr. Hanno Thiemke Chefarzt Unfallchirurgie/ Orthopädie Hindenburgstraße 56, 32257 Bünde	10.09.2019	ja	nein
3	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (DGOU) Straße des 17. Juni 106-108, 10623 Berlin  <i>Gemeinsame Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) und der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU)</i>	13.09.2019	ja	nein
4	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI) Dr. Matthias Wilken – Geschäftsführer Market Access, Märkte und Versorgung, Geschäftsfeldleiter Wissenschaftliche Aspekte im Sozialrecht, Apotheker Friedrichstraße 148, 10117 Berlin	13.09.2019	ja	nein
5	Orthopädische Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) Department Schulter-, Knie- und Sportorthopädie DIAKOVERE gGmbH Annastift Dr. med. Hauke Horstmann Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie Anna-von-Borries-Straße 1-7, 30625 Hannover	14.09.2019	ja	nein
6	Dr. Klaus Ruhnau Privatperson (Orthopädisch tätiger Chirurg im Ruhestand) Bogenstr.38, 45249 Essen	14.09.2019	ja	nein
7	AG Klinische Geweberegeneration der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) Prof. Dr. Philipp Niemeyer  <i>Gemeinsame Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), der Deutschen Kniegesellschaft (DKG) e.V., der Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA) e.V., der Gesellschaft für orthopädische und traumatologische Sportmedizin (GOTS) und dem Qualitätskreis Knorpel-Repair und Gelenkerhalt e.V.(QKG)</i>	15.09.2019	ja	nein
8	Qualitätskreis Knorpel-Repair und Gelenkerhalt e.V. Dr. med. Wolfgang Zinser Vorstandsvorsitzender Fachgesellschaft QKG Dr.-Otto-Seidel-Str. 31-33, 46535 Dinslaken	15.09.2019	ja	nein
9	Dr. Gunnar Schauf	15.09.2019	ja	nein

<b>lfd. Nr.</b>	<b>Einschätzende(r)</b>	<b>Eingang am</b>	<b>Fragebogen</b>	<b>Literatur</b>
	Leitender Arzt/Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie Gelenkzentren Bergisch Land (Remscheid und Haan) Standort Remscheid: Freiheitstr. 203, 42853 Remscheid			
10	Klinik Dr. Witwity Jörg Witwity Chefarzt für arthroskopische Chirurgie Neubourgstr. 4, 21682 Stade	17.09.2019	ja	nein
11	VIVANTES Netzwerk für Gesundheit GmbH Leiter Department für Bewegungschirurgie, Chefarzt der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin	17.09.2019	ja	nein

## II Antworten zum Fragebogen

### A Erkrankung/Indikationsstellung

1. Bitte geben Sie an, wie Knorpeldefekte am Kniegelenk klassifiziert werden. Wie werden symptomatische Knorpeldefekte ohne fortgeschrittene Arthrose in die Klassifikation eingeordnet?

Einschätzende(r)	Antwort
LMU	ICRS Klassifikation
Lukas-KH	nach ICRS, Bauer & Jackson, Outerbridge (alt)
DGOU	Outerbridge und ICRS Klassifikation Grad IIV für chondrale Schäden [1-4]. Entscheidend ist die Schadentiefe.
BPI	<p>In der Fachliteratur wird empfohlen Knorpel- oder Knorpel-Knochenschäden des Kniegelenks gemäß der Klassifikation der International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society (ICRS, ehemals International Cartilage Repair Society) einzuteilen [1-3]. Die Klassifikation der ICRS [4] ist dabei wie folgt aufgebaut:</p> <p><b>ICRS Grad 0, normal:</b> Makroskopisch kein Knorpelschaden erkennbar.</p> <p><b>ICRS Grad 1, fast normal:</b> leichte Erweichung des Knorpels und/oder oberflächliche Knorpelläsionen, wie z.B. in Form von Rissen oder Fissuren.</p> <p><b>ICRS Grad 2, abnormal:</b> Läsionen mit einer Tiefenausdehnung von &lt; 50% der gesamten Knorpeldicke.</p> <p><b>ICRS Grad 3, ausgeprägt abnormal:</b> Knorpelschäden mit einer Tiefenausdehnung von &gt; 50% (A), die auch die kalzifizierte Knorpelschicht (B) und/oder die subchondrale Knochenlamelle (C) erreichen können oder Defekte die mit Blasenbildung verbunden sind (D). Der unter dem Knorpel gelegene Knochen kann dabei vollständig oder teilweise frei liegen.</p> <p><b>ICRS Grad 4, ausgeprägt abnormal:</b> osteochondrale, also Knorpel-Knochendefekte, mit Ausdehnung bis in die subchondrale Knochenplatte (A) und/oder den darunter gelegenen trabekulären Knochen (B). Durch knochenmarkstimulierende Verfahren behandelte Defekte, z.B. Anbohrung, werden als osteochondrale Defekte angesehen und als ICRS-4C klassifiziert.</p> <p>Die radiologische Schweregradeinteilung einer Arthrose erfolgt nach dem Score von Kellgren und Lawrence.</p>
Diakovere Annastift	Nach: Größe, Graduierung mittels Klassifikation des Defektes (Outerbridge, ICRS-Klassifikation)
Dr. Ruhnau	Die Klassifikation der Knorpeldefekte geschieht heute nach der ICRS Klassifikation. Symptomatische Knorpeldefekte ohne fortgeschrittene Arthrose werden in die Stad. I u. II Kellgren-Lawrence-Score eingeteilt. Sie werden symptomatisch durch eine reaktive Synovialitis mit kataboler Gelenkhomeostase u./o. begleitendem Knochenmarködem u./o. Blockaden u. Einklemmung durch freie Gelenkkörper.
DGOU (2)	<p>Die Klassifikation der Knorpeldefekte und Knorpel-Knochendefekte geschieht heute nach der ICRS Klassifikation (International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society). [1]</p> <p><b>ICRS Grad 0, normal:</b> Makroskopisch kein Knorpelschaden erkennbar.</p> <p><b>ICRS Grad 1, fast normal:</b> leichte Erweichung des Knorpels und/oder oberflächliche Knorpelläsionen, wie z.B. in Form von Rissen oder Fissuren.</p> <p><b>ICRS Grad 2, abnormal:</b> Läsionen mit einer Tiefenausdehnung von &lt; 50% der gesamten Knorpeldicke.</p> <p><b>ICRS Grad 3, ausgeprägt abnormal:</b> Knorpelschaden mit einer Tiefenausdehnung von &gt; 50% (A), die auch die kalzifizierte Knorpelschicht (B) und/oder die sub-</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>chondrale Knochenlammelle (C) erreichen können oder Defekte die mit Blasenbildung verbunden sind (D). Der unter dem Knorpel gelegene Knochen kann dabei vollständig oder teilweise frei liegen.</p> <p><b>ICRS Grad 4, ausgeprägt abnormal:</b> osteochondrale, also Knorpel-Knochendefekte, mit Ausdehnung bis in die subchondrale Knochenplatte (A) und/oder den darunter gelegenen trabekulären Knochen (B). Durch knochenmarkstimulierende Verfahren behandelte Defekte, z.B. Anbohrung, werden als osteochondrale Defekte angesehen und als ICRS-4C klassifiziert. Symptomatische Knorpeldefekte, die therapiert werden sollten, fallen in die Klassifikation Grad 3 und 4.</p> <p>Zusätzlich zeigen diese Defekte keine fortgeschrittene Arthrose, entsprechend der Stadien 0, I oder II nach Kellgren-Lawrence-Score.</p> <p>Der Kellgren Lawrence Score ist eine Röntgen Klassifikation der Arthrose des Kniegelenkes [5].</p> <p>Knorpelschaden und Knorpel-Knochen-Schaden (z.B. Osteochondrose) werden symptomatisch durch eine reaktive Synovialitis mit kataboler Gelenkhomeostase u./o. begleitendem Knochenmarködem u./o. Blockaden u. Einklemmung durch freie Gelenkkörper.</p>
<b>QKG</b>	<p>Die Klassifikation der Knorpeldefekte und Knorpel-Knochendefekte geschieht heute nach der ICRS Klassifikation (International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society). [1]</p> <p>ICRS Grad 0, normal: Makroskopisch kein Knorpelschaden erkennbar.</p> <p>ICRS Grad 1, fast normal: leichte Erweichung des Knorpels und/oder oberflächliche Knorpelläsionen, wie z.B. in Form von Rissen oder Fissuren.</p> <p>ICRS Grad 2, abnormal: Läsionen mit einer Tiefenausdehnung von &lt; 50% der gesamten Knorpeldicke.</p> <p>ICRS Grad 3, ausgeprägt abnormal: Knorpelschäden mit einer Tiefenausdehnung von &gt; 50% (A), die auch die kalzifizierte Knorpelschicht (B) und/oder die subchondrale Knochenlammelle (C) erreichen können oder Defekte die mit Blasenbildung verbunden sind (D). Der unter dem Knorpel gelegene Knochen kann dabei vollständig oder teilweise frei liegen.</p> <p>ICRS Grad 4, ausgeprägt abnormal: osteochondrale, also Knorpel-Knochendefekte, mit Ausdehnung bis in die subchondrale Knochenplatte (A) und/oder den darunter gelegenen trabekulären Knochen (B). Durch knochenmarkstimulierende Verfahren behandelte Defekte, z.B. Anbohrung, werden als osteochondrale Defekte angesehen und als ICRS-4C klassifiziert.</p> <p>Symptomatische Knorpeldefekte, die therapiert werden sollten, fallen in die Klassifikation Grad 3 und 4.</p> <p>Zusätzlich zeigen diese Defekte keine fortgeschrittene Arthrose, entsprechend der Stadien 0, I oder II nach Kellgren-Lawrence-Score.</p> <p>Der Kellgren Lawrence Score ist eine Röntgen Klassifikation der Arthrose des Kniegelenkes [2].</p> <p>Knorpelschäden und Knorpel-Knochen-Schäden (z.B. Osteochondrose) werden symptomatisch durch eine reaktive Synovialitis mit kataboler Gelenkhomeostase u./o. begleitendem Knochenmarködem u./o. Blockaden u. Einklemmung durch freie Gelenkkörper.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Gemäß ICRS-Kriterien
<b>Dr. Witwity</b>	Die klassische Knorpeldefekteinteilung in unserer Klinik erfolgt nach Outerbridge, Chondromalazie 1 bis 4 und nach ICRS Klassifizierung
<b>Vivantes</b>	Outerbridge und ICRS (International Cartilage Repair Society) Einteilung nach Lokalisation, Durchmesser und Tiefendefekt

## 2. Auf welchen Faktoren basiert die klinische Behandlungsentscheidung?

Einschätzende(r)	Antwort
LMU	Anamnese, ICRS Klassifikation, Defekt-größe, Patientenalter und Komorbiditäten
Lukas-KH	Pat.alter; systemische + strukturelle Begleiterkrankungen, Fehlstellungen etc
DGOU	Alter Patient, Schadengröße und Tiefe, Beinachse, Kniestabilität [5-7].
BPI	<p>Bei einer akuten oder auch chronischen Schädigung des Gelenkknorpels, z.B. durch ein Trauma, eine Achsfehlstellung oder eine Osteochondrosis dissecans (OD), kann es zu plötzlich auftretenden oder sich langsam steigenden Schmerzen mit Schwellung und funktioneller Beeinträchtigung des betroffenen Gelenks kommen.</p> <p>Je nach Schwere des Knorpelschadens, der Defektlokalisierung und dem Vorliegen von Begleitverletzungen können die Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Löst sich bei der Verletzung ein Stück Knorpel oder ein Knorpel-Knochenfragment (z.B. bei einer OD) aus der Gelenkfläche, kann es durch Einklemmung zu Gelenkblockaden kommen. Chronische Knorpelschäden äußern sich häufig durch Schmerzen bei oder nach Belastung, rezidivierende Gelenkschwellungen und zunehmende funktionelle Beeinträchtigungen des Gelenks.</p> <p>Obwohl auch nicht vollschichtige [5] und klinisch asymptomatische Knorpelschäden [1, 2] das resultierende, sekundäre Arthroseisiko signifikant erhöhen, besteht in der Fachliteratur weitgehend Einigkeit darüber, dass nur klinisch symptomatische Knorpelschäden der ICRS-Klassifikation Grad 3 und 4 mit einem operativen Verfahren zur Knorpeldefektsanierung behandelt werden sollten [1-3]. Die Entscheidung zur Behandlung setzt also eine lokal vollschichtige Knorpelschädigung mit entsprechender klinischer Symptomatik voraus.</p> <p>Ferner sollte der betroffene Patient unabhängig vom verwendeten Verfahren der operativen Knorpeltherapie willens und in der Lage sein, die jeweils erforderlichen Maßnahmen der Nachbehandlung einhalten zu können. Hierzu gehört z.B. auch, zunächst unter Anleitung, für eine gewisse Zeit sein Gelenk bzw. die betroffene Extremität mit Gehilfen entlasten zu können. Besonders in den ersten postoperativen Wochen (der sog. Schutzphase) wird das Behandlungsergebnis von der Dauer und Höhe der einwirkenden Gelenkbelastung beeinflusst. Belastungsspitzen, wie Scherkräfte allgemein oder unter Kompression sollten in dieser Zeit unbedingt vermieden werden, da sie zu einem Therapieversagen führen können [6].</p> <p>Auch sollten im Gelenk noch keine fortgeschrittenen degenerativen Veränderungen bestehen. Relevante Begleitpathologien, wie z.B. eine Achsfehlstellung oder ein Fehlgleiten der Patella müssen zeitnah zum knorpelrekonstruktiven Eingriff behandelt bzw. korrigiert werden [1-3, 7-12]. Wobei mit zeitnah nicht immer vorher gemeint ist. So kann es aus Gründen der Nachbehandlung sinnvoll sein, einen zusätzlich erforderlichen Eingriff, wie z.B. einen Kreuzbandersatz, nach der Knorpelrekonstruktion durchzuführen [11].</p> <p>Sind die genannten Voraussetzungen gegeben, diagnostisch gesichert und bestehen keine Kontraindikationen kann die Entscheidung für eine operative Knorpeldefektsanierung getroffen werden. Ob hierfür die ACI oder ein anderes Verfahren Anwendung finden sollte, hängt neben Patienten-spezifischen Parametern und den Erwartungen des Patienten, von Defekt-spezifischen Einflüssen, wie insbesondere der Größe und Tiefe des Knorpelschadens ab [1, 3, 12, 13] (siehe auch Antwort zu Frage 8 und 9).</p> <p>Grundsätzlich sollte das für den Patienten geeignete Behandlungsverfahren vor dem Hintergrund der bestverfügbaren Langzeitevidenz gewählt werden und auch die Beratung und Aufklärung des Patienten muss den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse berücksichtigen [14]. Neben der langfristigen Behandlung bzw. Beseitigung bestehender Gelenkschmerzen und anderer klinischer Beschwerden soll die Knorpeltherapie weitere degenerative Veränderungen im Gelenk und eine frühzeitige Prothesenimplantation verhindern oder wenigstens verzögern [1, 2]. Im Gegensatz zu reparativen scheinen Knorpel restaurierende Verfahren wie die ACI, besonders bei größeren Defekten und nach längeren</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	Verlaufszeiten, hierzu in der Lage zu sein [1, 14-18]. Daher ist die Wahl des geeigneten Verfahrens zur Behandlung eines vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpelschadens von großer Bedeutung, da bis zum heutigen Tag keine Therapie existiert, mit der sich eine entstandene Arthrose wieder heilen lässt [19, 20].
<b>Diakovere Annastift</b>	Die Behandlungsentscheidung beruht auf Art, Lokalisation und Ausprägung von Schmerzen, Bewegungseinschränkungen, Patientenalter, MRT-Bildgebung, Arthroskopie Darstellung
<b>Dr. Ruhnau</b>	Die klinische Behandlungsentscheidung beruht auf der Intensität der Beschwerden, Schmerzen, Erguss, Bewegungseinschränkung, Blockaden, der körperlichen Untersuchung und dem Ergebnis der radiologischen Untersuchung. (Rö. Knie 3 Eb. und MRT)
<b>DGOU (2)</b>	<p>klinische Behandlungsentscheidung beruht auf der Intensität der Beschwerden, (Schmerzen, Erguss, Bewegungseinschränkung, Blockaden), der körperlichen Untersuchung und dem Ergebnis der radiologischen Untersuchung.</p> <p>Obligat sind Röntgenbilder des betroffenen Knies in 2 Ebenen und Patella tangential-Aufnahme, sowie eine Ganzbeinstandaufnahme bei Femuro-Tibialen Defekten zur Beurteilung der Beinachse. Ergänzend können bei patellofemorale Pathologien Patella Defilee-Aufnahmen in 30°, 60° und 90° Beugstellung hilfreich sein. Obligat ist auch eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Defektgröße, Begleitverletzungen und eines Knochenmarködems. Zusätzliche Bildgebung mit Torsionsmessungen können in Sonderfällen hilfreich sein.</p> <p>In Abhängigkeit der Ausprägung des Knorpelschadens, der Ursache, des Alters des Defektes und des Patienten, der Defektlokalisierung, Knochenbeteiligung, des Anspruchs des Patienten kann in Zusammenschau dieser Befunde eine Behandlungsentscheidung getroffen werden.</p> <p>Hierbei sollte auch die vorhandene wissenschaftliche Evidenz und die langfristigen Ergebnisse herangezogen werden, um ein optimales Ergebnis für den Patienten zu gewährleisten. Grundsätzlich sollte das für den Patienten geeignete Behandlungsverfahren mit der bestverfügbaren Langzeitevidenz gewählt werden. Die Knorpeltherapie soll die Beschwerden verbessern und weitere degenerative Veränderungen im Gelenk und eine frühzeitige Prothesenimplantation verhindern oder wenigstens verzögern. Die ACI, ist besonders bei größeren Defekten und nach längeren Verlaufszeiten hierzu eher in der Lage als Alternativverfahren wie die Mikrofrakturierung und andere Knochenmarkstimulationstechniken, bei denen sich häufig nur eine zeitlich begrenzt haltbare Narbe im Defekt bildet. Außerdem verschlechtern vorausgehende reparative Therapieversuche die Erfolgsaussichten einer nachfolgenden ACI drastisch. [2,8,9,11,12,14,]</p> <p>Daher ist die Wahl des geeigneten Verfahrens zur Behandlung eines vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpel (Knochen)-schadens von großer Bedeutung, da bis zum heutigen Tag keine Therapie existiert, mit der sich eine in der Folge entstandene destruktive Arthrose wieder heilen lässt [52,53]. Insbesondere sollten deshalb vor Allem bei größeren Defektgrößen ab 2,5cm<sup>2</sup> und vor Allem bei jungen Patienten wegen der Komplikationshäufigkeit und den negativen Einflüssen auf ein regeneratives Verfahren wie der ACI, knochenmarkstimulierende Verfahren, insbesondere die alleinige Mikrofrakturierung oder Pridie-Bohrung als Therapieversuche unbedingt vermieden werden [10/13]</p>
<b>QKG</b>	<p>Die klinische Behandlungsentscheidung beruht auf der Intensität der Beschwerden, (Schmerzen, Erguss, Bewegungseinschränkung, Blockaden), der körperlichen Untersuchung und dem Ergebnis der radiologischen Untersuchung.</p> <p>Obligat sind Röntgenbilder des betroffenen Knies in 2 Ebenen und Patella tangential-Aufnahme, sowie eine Ganzbeinstandaufnahme bei Femuro-Tibialen Defekten zur Beurteilung der Beinachse. Ergänzend können bei patellofemorale Pathologien Patella Defilee-Aufnahmen in 30°, 60° und 90° Beugstellung hilfreich sein. Obligat ist auch eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Defektgröße, Begleitverletzungen und eines Knochenmarködems. Zusätzliche Bildgebung mit Torsi-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>onsmessungen können in Sonderfällen hilfreich sein.  In Abhängigkeit der Ausprägung des Knorpelschadens, der Ursache, des Alters des Defektes und des Patienten, der Defektlokalisierung, Knochenbeteiligung, des Anspruchs des Patienten kann in Zusammenschau dieser Befunde eine Behandlungsentscheidung getroffen werden.  Hierbei sollte auch die vorhandene wissenschaftliche Evidenz und die langfristigen Ergebnisse herangezogen werden, um ein optimales Ergebnis für den Patienten zu gewährleisten.  Grundsätzlich sollte das für den Patienten geeignete Behandlungsverfahren mit der bestverfügbaren Langzeitevidenz gewählt werden. Die Knorpeltherapie soll die Beschwerden verbessern und weitere degenerative Veränderungen im Gelenk und eine frühzeitige Prothesenimplantation verhindern oder wenigstens verzögern. Die ACI, ist besonders bei größeren Defekten und nach längeren Verlaufszeiten hierzu eher in der Lage als Alternativverfahren wie die Mikrofrakturierung und andere Knochenmarkstimulationstechniken, bei denen sich häufig nur eine zeitlich begrenzt haltbare Narbe im Defekt bildet. Außerdem verschlechtern vorausgehende reparative Therapieversuche die Erfolgsaussichten einer nachfolgenden ACI drastisch. [2, 8,9,11,12,14,120,121,122]</p> <p>Daher ist die Wahl des geeigneten Verfahrens zur Behandlung eines vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpel (Knochen)-schadens von großer Bedeutung, da bis zum heutigen Tag keine Therapie existiert, mit der sich eine in der Folge entstandene destruktive Arthrose wieder heilen lässt [52,53]. Insbesondere sollten deshalb vor Allem bei größeren Defektgrößen ab 2,5cm<sup>2</sup> und vor Allem bei jungen Patienten wegen der Komplikationshäufigkeit und den negativen Einflüssen auf ein regeneratives Verfahren wie der ACI, knochenmarkstimulierende Verfahren, insbesondere die alleinige Mikrofrakturierung oder Pridie-Bohrung als Therapieversuche unbedingt vermieden werden [10/13,121,122]</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Dauer der Beschwerden, Schmerzen, Belastbarkeit, Funktionseinschränkungen
<b>Dr. Witwity</b>	Die beste Behandlungsentscheidung ist die arthroskopische, hier kann man die Beschaffenheit des Knorpels am besten erkennen, am Kniegelenk-Röntgenbild im Stehen. Die Aufhebung des Kniegelenkspaltes ist immer ein Zeichen für das Nichtvorhandensein des Knorpels, Chondromalazie Grad IV. MRT- Klassifizierung der Knorpelschäden ist auch möglich
<b>Vivantes</b>	Klinische Symptome z.B. Schmerzen, Ergußbildung, Funktionsbeeinträchtigung

### 3. Wie schätzen Sie die Häufigkeit und medizinische Relevanz der Erkrankung ein?

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Knorpeldefekte des Kniegelenkes sind sehr häufig und führen zum Teil zu erheblichen Beschwerden mit Funktionsbeeinträchtigungen
<b>Lukas-KH</b>	insges. eher seltener, aber gerade bei jungen Pat. sehr relevant
<b>DGOU</b>	Die Häufigkeit ist hoch; hohe Relevanz, da ein tiefgreifender Knorpelschaden zu fortschreitender Degeneration/Arthrose des Kniegelenkes führt [8, 9].
<b>BPI</b>	<p>Lokalisiert, vollschichtige Gelenkknorpelschäden gelten als Präarthrose [21] (ein lokalisierter Knorpeldefekt ist noch keine Arthrose, eine Arthrose ist jedoch immer mit einer Knorpelschädigung verbunden), können durch Verletzungen oder andere Ursachen entstehen und sind oft mit Beschwerden verbunden, wie sie bei Patienten mit destruktiver Arthrose vor Prothesenversorgung auftreten [22]. Mit zunehmender Größe, ausbleibender oder falscher Behandlung solcher Defekte und zusätzlicher Begleiterkrankungen (z.B. bestehende Gelenkinstabilität) nimmt das resultierende Arthroserisiko sowohl im Knie wie auch in anderen Gelenken (z.B. Hüfte) signifikant zu [1, 2, 23-26].</p> <p>Die Erfassung von Prävalenz und Inzidenz fokaler Knorpelläsionen oder bereits diffuser arthrotischer Knorpelschäden, auch mit Hilfe bildgebender Verfahren wie dem MRT, ist mit verschiedenen Problemen verbunden. Hierzu zählen z.B. die diagnostische Ungenauigkeit bei der Definition und Bestimmung von Knorpelschäden bzw. einer Arthrose [23, 27]. Die Prävalenz von Knorpelschäden wird in MRT-Untersuchungen, bei denen 1,5-Tesla-MRT-Geräte zum Einsatz kamen, mit 22,8% bis 43,5% angegeben. Werden die Gelenke mit einem 3,5-Tesla-MRT-Gerät untersucht, so finden sich in 56,2% bis 83,0% der erfassten Kniegelenke Schäden am Knorpel mit unterschiedlichem Schweregrad. In etwa 20% der untersuchten Kniegelenke wurden bei den Probanden in diesen Untersuchungen keine Kniegelenksbeschwerden erfasst. Insgesamt erhöht das Vorhandensein von Knorpelschäden das Risiko, auch an Kniebeschwerden zu leiden, signifikant (Odds Ratio [011 2,8 (95%-Konfidenzintervall [CI] 1,4-5,6; p = 0,034) [27].</p> <p>Die meisten epidemiologischen Untersuchungen auf der Basis einer MRT-Untersuchung wurden an Probanden im mittleren bis höheren Lebensalter (45-65 Jahre) durchgeführt. In einer MRT-Studie aus dem Jahr 2005 mit Altersadjustierung betrug die Prävalenz der Knorpelschäden im Altersabschnitt zwischen 20 und 45 Jahre 18,6%, während bei Probanden höheren Lebensalters die Prävalenz auf 26,3% anstieg.</p> <p>In einer anderen Untersuchung betrug die Prävalenz von Knorpelschäden bei Männern 42,6% und bei Frauen 43,5%. Der Unterschied war nicht signifikant [27]. In einer Auswertung des Deutschen Knorpelregisters zu den ersten 1.000 erfassten Fällen, wiesen im jungen und mittleren Erwachsenenalter häufiger Männer als Frauen Knorpelschäden auf [28].</p> <p>In den meisten publizierten Untersuchungen, in denen auch die einzelnen Gelenkabschnitte differenziert betrachtet wurden, wurden Knorpelschäden am häufigsten im Bereich der Patella, gefolgt vom medialen Femurkondylus, der Trochlea und dem medialen Tibiaplateau gefunden. Schäden im Bereich des lateralen Kompartiments sind seltener.</p> <p>Die Ermittlung der Prävalenz artikulärer Knorpelschäden ist in erster Linie durch bevölkerungsbasierte Querschnittuntersuchungen möglich. Aus Sektionsuntersuchungen ist bekannt, dass mehr als 60% aller Leichenkniegelenke in einer definierten Bevölkerungspopulation Knorpelschäden unterschiedlichen Schweregrads aufweisen. Die Häufigkeit dieser vorgefundenen Pathologien steigt mit zunehmendem Lebensalter. Ab dem 50. Lebensjahr weisen mehr als 70% aller Kniegelenke solche Veränderungen auf.</p> <p>Unabhängig vom Umstand, dass Arthroscopien in der Regel nur bei symptomatischen Kniegelenken durchgeführt werden, lassen sich aus großen Sammelstatistiken dennoch Schlüsse bezüglich der Verteilung der Knorpelschäden im Gelenk wie auch in Bezug auf assoziierte Faktoren ziehen. Die Limitation früherer Sammelstatistiken besteht darin, dass der Knorpelschaden oftmals per se als „cartilage injury“</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>erfasst und damit keine Differenzierung zwischen degenerativ und traumatisch bedingten Knorpelschäden vorgenommen wurde. Dennoch fanden diese Studien, ähnlich wie in den MRT-Untersuchungen, vorwiegend Knorpelschäden im Bereich der Patella und im medialen Gelenkkompartiment [27].</p> <p>In der Auswertung der ersten 1.000 Fälle des Deutschen Knorpelregisters konnte dieser Trend bestätigt werden [28].</p> <p>In einer retrospektiven Untersuchung erfassten Spahn et al. die Ergebnisse aus insgesamt 1.199 Kniearthroskopien von Patienten mit Kniebeschwerden die länger als drei Monate bestanden. Auch in dieser Untersuchung wurden hauptsächlich Schäden im Bereich der Patella und des medialen Kompartiments gefunden [29].</p> <p>In den letzten Jahren wurden mehrere größere arthroskopische Studien zur epidemiologischen Erfassung von Knorpelschäden des Kniegelenks veröffentlicht. Die Untersuchungen befassten sich vor allem mit der Häufigkeit, der Lokalisation, Größe und Tiefe des Defekts sowie mit möglichen Ursachen und Begleiterscheinungen.</p> <p>In einer retrospektiven Studie untersuchten Curl et al. 31.515 Arthroscopien des Kniegelenks, die im Zeitraum von Juni 1991 bis Oktober 1995 von 136 Chirurgen in den USA durchgeführt wurden. Bei 19.827 Patienten (62,9%) wurden insgesamt 53.569 Knorpelschäden gefunden, die am häufigsten an der Patella lokalisiert waren. Viertgradige Knorpelschäden nach Outerbridge wurden in 19% der Fälle entdeckt und befanden sich vorwiegend im Bereich der medialen Femurkondyle. Bei 5% aller Patienten unter 40 Jahren wurden viertgradige Knorpelschäden gefunden. 74% dieser Patienten hatten eine einzelne chondrale Läsion (4% der Arthroscopien). Bei 36,6% dieser Patienten wurde kein zusätzlich pathologischer Befund der Bänder oder des Meniskus diagnostiziert [30].</p> <p>In einer prospektiven Studie aus Norwegen und Schweden wurde aus 1.000 konsekutiven Kniegelenksarthroskopien berichtet [31]. Die gefundenen Defekte wurden nach dem Score der International Cartilage Regeneration &amp; Joint Preservation Society (ICRS, ehemals International Cartilage Repair Society) klassifiziert. Chondrale oder osteochondrale Läsionen wurden bei 61% der Patienten gefunden. Fokale chondrale oder osteochondrale Defekte wurden bei 19% der Patienten diagnostiziert. 61% der Patienten führten ihre aktuellen Knieprobleme auf ein vorausgegangenes Trauma zurück. Bei 42% bzw. 26% wurden begleitende Meniskus- oder vordere Kreuzbandschäden entdeckt. Die durchschnittliche Defektfläche der Knorpelschäden betrug 2.1 cm<sup>2</sup> (0.5 bis 12 cm<sup>2</sup>).</p> <p>In 58% der untersuchten Fälle befand sich der chondrale oder osteochondrale Defekt im Bereich der medialen Femurkondyle. Patella, laterale Femurkondyle und laterales Tibiaplateau waren in 11%, die Trochlea in 6 % und das mediale Tibiaplateau in 5 % der Fälle betroffen. Ein vollschichtiger Knorpeldefekt mit einer Größe von mindestens 1 cm<sup>2</sup> bei Patienten unter 40, 45, oder 50 Jahren wurde in 5,3%, 6,1% bzw. 7,1% aller Arthroscopien gefunden [31]. Hieraus ergeben sich für einen lokalisiert vollschichtigen Knorpelschaden ähnliche Prävalenzraten wie in der Studie von Curl et al. [30].</p> <p>In einer retrospektiven Studie von Widuchowsky et al. [32] mit 25.124 Arthroscopien wurden die Prävalenz, Epidemiologie und Ätiologie von Knorpelschäden des Kniegelenks untersucht. Bei 60% der Patienten wurden Knorpelschäden gefunden. Wie in den meisten anderen Studien auch, war am häufigsten die Patella gefolgt von der medialen Femurkondyle betroffen. Isolierte Läsionen lagen in 30% und nicht-isolierte in 70% der Fälle vor. Vollschichtige Knorpelschäden die lt. den Autoren mit einer biologischen Knorpelrekonstruktion behandelt werden könnten, wurden bei 7% der Patienten unter dem vierzigsten und bei 9% der Patienten unter dem fünfzigsten Lebensjahr gefunden.</p> <p>In einer norwegischen Studie wurden 993 Kniearthroskopien bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 35 Jahren ausgewertet [33]. Die Gelenkspiegelungen fanden in einem Zeitraum von 6 Monaten an drei verschiedenen Kliniken statt. Die Defekteinteilung erfolgte nach dem Score der ICRS. Bei 66% der untersuchten Kniegelenke wurde eine Knorpelläsion festgestellt. Ein fokaler Knorpeldefekt in Verbindung mit degenerativen Veränderungen wurde in 5% und einer ohne degenerative Veränderungen bei 20% der Patienten gefunden. Korrespondierende</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Knorpeldefekte auf der gegenüberliegenden Gelenkfläche (sogenannte „kissing lesions“), wurden bei 5 der 993 untersuchten Kniegelenke beobachtet. Drittgradige Knorpelschäden wurden bei 11% der untersuchten Kniegelenke gesehen. Die schwerwiegendsten Knorpelverletzungen befanden sich meistens im Bereich der medialen Femurkondyle und der Patella.</p> <p>Ein vollschichtiger Knorpelschaden mit einer Größe von mehr als 2 cm<sup>2</sup> wurde bei 6% aller Kniegelenke beobachtet. 31 dieser 62 Patienten wiesen als einzige Diagnose einen Knorpeldefekt auf. 50% der größeren Läsionen befanden sich an der medialen Femurkondyle, 13% im Bereich der Trochlea. Zehn Knorpelschäden wurden als Osteochondrosis dissecans (OD) klassifiziert. Patellare Dislokationen hatten die höchste Frequenz von assoziierten Knorpelläsionen (57%) gefolgt von älteren Rupturen des vorderen Kreuzbands (27%). Die meisten Patienten mit lokalisierten Knorpelschäden befanden sich in jüngeren Altersgruppen (durchschnittlich 30 Jahre). Eine akut traumatische Genese wurde bei 59% der 993 Patienten berichtet und eine mehr graduelle Entstehung ohne bekanntes Trauma bei 41% der Patienten. Sport und körperliche Betätigung waren die häufigsten Aktivitäten (49%), die im Zusammenhang mit einem Knorpelschaden standen. Kontaktsportarten wie Fußball oder Handball wurden dabei am meisten genannt, wobei die Prävalenz lokalisierter Knorpelschäden im Knie bei sportlich Aktiven höher ist als in der Allgemeinbevölkerung [34]. Aber auch bei Minderjährigen ist ein traumatisch bedingter Knorpelschaden nicht selten. So wurde für solche Läsionen als Folge einer Knieverletzung in einer MRT-Studie bei im Wachstum befindlichen eine Prävalenz von 34% und bei ausgewachsenen Jugendlichen eine Prävalenz von 41% gefunden [35]. Nach Ergebnissen früherer arthroskopischer Verlaufsstudien in Folge traumatischer Knorpelschäden, wurde angenommen, dass im Defekt das Potenzial zur spontanen Regeneration also Ausheilung besteht, was sich inzwischen als zweifelhaft erwiesen hat [27].</p> <p>Aufgrund der oben dargestellten, insbesondere arthroskopisch erhobenen Zahlen und Daten, der bestverfügbaren Evidenz und der daraus abgeleiteten Fachempfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU), dass nur lokalisiert vollschichtige Knorpelschäden ab 2.5 - 4 cm<sup>2</sup> ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen des Kniegelenks mit einer ACI behandelt werden sollten, ist bei einer jährlichen Zahl von ca. 420.000 Kniegelenksarthroskopien in Deutschland [36] davon auszugehen, dass zwischen 6.000 bis 12.000 geeignete Indikationen pro Jahr in der BRD für eine ACI im Knie bestehen und damit auch behandelt werden sollten.</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	Die Erkrankung (Knorpeldefekt) ist medizinisch sehr relevant da sie häufig auftritt.
<b>Dr. Ruhnau</b>	Ich schätze die klinische Relevanz als sehr hoch ein, da eine Vielzahl der Kniegelenkbeschwerden auf isolierte oder begleitende Knorpelschäden beruhen.
<b>DGOU (2)</b>	<p>Die Relevanz der Erkrankung ist sehr hoch, da die Einschränkungen, die Patienten durch symptomatische Knorpelschäden erleiden, vergleichbar sind mit Beschwerden, wie sie bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrose kurz vor Endoprothesenimplantation auftreten [61]. Dies ist insbesondere relevant, da Patienten, die von isolierten, symptomatischen Knorpelschäden betroffen sind, in aller Regel deutlich jünger sind und daher im beruflichen und privaten Alltag durch die Erkrankung stark eingeschränkt sind, so dass dies auch einen großen sozioökonomischen Faktor darstellt [82, 84].</p> <p>Jungmann und Mitarbeiter konnten 2019 zeigen, dass unbehandelte Knorpeldefekte am Knie im MRT zu einer beschleunigten Knie degenerieren und eine erfolgreiche Knorpelbehandlung weitere Knieverschleißveränderungen verhindern kann [4]</p> <p>Studien beschreiben eine Eignung von ca. 5% aller bei arthroskopischen Eingriffen am Knie gefunden Knorpelschäden, die für eine knorpelregenerative Therapie geeignet erscheinen. [57,64,101,65, 102]. Legt man eine Zahl von ca. 420.000 durch-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>geführten arthroskopischen Eingriffen pro Jahr in der BRD (AQUA 2013 – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH) [103] zu Grunde, so wären grundsätzlich 21.000 Patienten „behandelbar“. Diese Zahl lässt aber die oben aufgeführten indikationsrelevanten Parameter außer Acht. Zudem werden viele der in Deutschland durchgeführten Arthroskopien auch mit anderer gezielter Fragestellung durchgeführt und die ACI stellt nur eine der Therapien dar, welche für die Behandlung von Knorpelschäden zur Verfügung stehen.</p> <p>Daher und vor dem Hintergrund, dass die Zahl der durchgeführten ACI Anwendungen in Deutschland seit mehreren Jahren weitgehend konstant bleibt und eine Ausdehnung der Methode (auch bedingt durch die strengen Regularien) nicht zu beobachten ist, kann man davon ausgehen, dass jährlich zwischen 8000 und 15.000 geeignete Indikationen für eine ACI in BRD vorliegen (lokalisiert vollschichtige Knorpelschäden ab 2.5 - 4 cm<sup>2</sup> ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen = Fachempfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)) und aus oben genannten Gründen unbedingt auch behandelt werden sollten.</p>
<b>QKG</b>	<p>Die Relevanz der Erkrankung ist sehr hoch, da die Einschränkungen, die Patienten durch symptomatische Knorpelschäden erleiden, vergleichbar sind mit Beschwerden, wie sie bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrose kurz vor Endoprothesenimplantation auftreten [61]. Dies ist insbesondere relevant, da Patienten, die von isolierten, symptomatischen Knorpelschäden betroffen sind, in aller Regel deutlich jünger sind und daher im beruflichen und privaten Alltag durch die Erkrankung stark eingeschränkt sind, so dass dies auch einen großen sozioökonomischen Faktor darstellt [82, 84].</p> <p>Jungmann und Mitarbeiter konnten 2019 zeigen, dass unbehandelte Knorpeldefekte am Knie im MRT zu einer beschleunigten Knie degenerieren führen und eine erfolgreiche Knorpelbehandlung weitere Knieverschleißveränderungen verhindern kann [4]</p> <p>Studien beschreiben, dass ca. 5% aller bei arthroskopischen Eingriffen am Knie gefundenen Knorpelschäden für eine knorpelregenerative Therapie geeignet erscheinen. [57,64, 101,65, 102]. Legt man eine Zahl von ca. 420.000 durchgeführten arthroskopischen Eingriffen pro Jahr in der BRD (AQUA 2013 – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH) [103] zu Grunde, so wären grundsätzlich 21.000 Patienten „behandelbar“. Diese Zahl lässt aber die oben aufgeführten indikationsrelevanten Parameter außer Acht. Zudem werden viele der in Deutschland durchgeführten Arthroskopien auch mit anderer gezielter Fragestellung durchgeführt und die ACI stellt nur eine der Therapien dar, welche für die Behandlung von Knorpelschäden zur Verfügung stehen.</p> <p>Daher und vor dem Hintergrund, dass die Zahl der durchgeführten ACI Anwendungen in Deutschland seit mehreren Jahren weitgehend konstant bleibt und eine Ausdehnung der Methode (auch bedingt durch die strengen Regularien) nicht zu beobachten ist, kann man davon ausgehen, dass jährlich zwischen 8000 und 15.000 geeignete Indikationen für eine ACI in BRD vorliegen (lokalisiert vollschichtige Knorpelschäden ab 2.5 - 4 cm<sup>2</sup> ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen = Fachempfehlung der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)) und aus oben genannten Gründen unbedingt auch behandelt werden sollten</p>
<b>Dr. Schauf</b>	1% aller durchgeführten Arthroskopien
<b>Dr. Witwity</b>	10% der Knorpelschäden im jugendlichen Alter bis 50 Jahre sind sicherlich mit der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation gut zu behandeln, insbesondere, wenn es sich um kleine Defekte handelt, von 0 cm <sup>2</sup> bis 3 cm <sup>2</sup> . Aber auch Ältere über 50 Jahren können nach unserer Meinung damit noch gut behandelt werden. Es ist hier keine strikte Altersgrenze einzuhalten. Hier ist sicherlich das biologische Alter des Patienten entscheidend.
<b>Vivantes</b>	Prognose zunehmend (Trandsportarten), signifikante medizinische Relevanz, siehe Publikation Labs und Mitarbeiter, Arthroskopie 1998



4. Bitte beschreiben Sie derzeitige Standardbehandlungen bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose. Gibt es Alternativverfahren zu diesen Standardbehandlungen? Gibt es Subgruppen von Patientinnen und Patienten mit symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose, die eine andere Behandlung als die derzeitigen Standardbehandlungen erhalten? Bitte benennen Sie den therapeutischen Stellenwert der Methode der Mikrofrakturierung.

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	<p>Für die Behandlung von Knorpeldefekten gibt es mehrere Therapieoptionen, die sich nach der ICRS Klassifikation richten. Bei den vollschichtigen Knorpeldefekten Grad II-IV ICRS haben wir 3 Verfahren zur Auswahl:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mikrofrakturierung</li> <li>2. Osteochondraler Transfer</li> <li>3. kollagengedeckten und periostge-deckten autologen Chondrozyten-implantation (ACI)</li> <li>4. matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI)</li> </ol> <p>Während die Mikrofrakturierung und der Osteochondrale Transfer für kleiner Defekte geeignet sind &lt;2cm<sup>2</sup>: so ist die ACI das geeignete Verfahren zur Behandlung von größeren Knorpeldefekten &gt;2,5 cm<sup>2</sup>, da die Mikrofrakturierung und der Osteochondrale Transfer bei größeren Defekten zu schlechteren Ergebnissen führt [1]. Bezüglich der matrixassoziierten ACI wurden bessere klinische Ergebnisse mit leichter operativen Handhabung im Vergleich zur kollagengedeckten und periostgedeckten ACI.</p>
<b>Lukas-KH</b>	<p>Beachtung Pat.alter (i.d.R. ca. &lt; 55 Jahre); Pat.ansprüche + „biologisches“ Alter zu berücksichtigen; Kleinere Defekte ggf. OATS-Technik, Microfracturierung; Mittlere bis größere Defekte MAC, ab ca. 3 qcm ACI; Immer individuelle Entscheidung; Beachtung der Lokalisation („Hauptbelastungszone“) Osteochondr. diss.: ggf. retr-gr. Bohrung u.a.</p>
<b>DGOU</b>	<p>Bei kleinen Knorpel Schäden bis 2cm<sup>2</sup> die Mikrofrakturierung, bei großen Schäden über 2cm<sup>2</sup> die Chondrozytenimplantation (ACI). Diese Größe (2cm<sup>2</sup>) wird in vielen Zentren und Publikationen als Grenze gesehen [7]. In der Saris Arbeit von 2014 (prospektiv-randomisiert) wird eine solche Grenze bestätigt, aber etwas größer beschrieben (3cm<sup>2</sup>) [5]. Es gibt derzeit keine etablierten und validierten Alternativverfahren (keine Studien mit hoher Evidenz). Siehe z.B. pubmed.com. Es gibt keine definierten Subgruppen. Es gibt zellfreie, Matrix-gestützte Verfahren für Schäden größer 2cm<sup>2</sup> aber ohne eine durch Studien bewiesene Evidenz. Die höchste Evidenz nach Studienlage liegt für die Mikrofrakturierung und die ACI vor [5, 6].</p>
<b>BPI</b>	<p>In der modernen Gelenktherapie des Kniegelenks steht eine Vielzahl von konservativen und operativen Therapieoptionen zur Verfügung [12]. Eine einheitliche Standardbehandlung für alle Formen, Größen oder Defektlokalisationen fokaler chondraler oder osteochondraler Defekte ohne fortgeschrittene Arthrose existiert weder aus wissenschaftlicher Sicht noch in der klinischen Routineversorgung.</p> <p>Für die operative Behandlung lokalisiert vollschichtiger und klinisch symptomatischer Defekte werden derzeit im Wesentlichen drei unterschiedliche Methoden eingesetzt. Darunter die knochenmarkstimulierenden Techniken, wie die Anbohrung, Mikro- oder Nanofrakturierung ohne oder mit abdeckendem Biomaterial, der autologe (z.B. Mosaikplastik, OATS) oder allogene osteochondrale Transfer und die autologe Chondrozytenimplantation (ACI). Während die knochenmarkstimulierenden Techniken zu den reparativen Methoden zählen, werden der osteochondrale Transfer und die ACI als knorpelrestaurierende Methoden bezeichnet [37].</p> <p>Verfahren wie die Mikrofrakturierung oder Pridie-Bohrung induzieren überwiegend die Entstehung von Faserknorpel, der im Vergleich zu hyalinem Gelenkknorpel eine schlechtere Belastbarkeit aufweist. Zusammen mit der Tendenz zu Verknöcherungen ist dies der Grund, warum die Ergebnisse vor allem bei größeren Defekten und nach längeren Verlaufszeiten wieder schlechter werden [14, 38]. Aber auch bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm<sup>2</sup> wurden in mehrere Level I Studien teils signifikante Vorteile der ACI in Bezug auf die untersuchten Lebensqualitätsparameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [39-41]. In anderen Studien wurde im MRT eine konsistent bessere Defektauffüllung und histologisch auch eine signifikant bessere Regeneratqualität nach ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung festgestellt [42-44]. Beides gilt, insbesondere für gute Ergebnisse im Langzeitverlauf, als prognostisch bedeutsam [14, 45-47].</p> <p>Zusammenfassend ist der therapeutische Stellenwert der Mikrofrakturierung in der Behandlung von kleineren chondralen Läsionen zu sehen. Für die operative Erstbehandlung lokalisierter Knorpelschäden über 2-3 cm<sup>2</sup> wird die Mikrofrakturierung nicht mehr empfohlen [1, 3, 47].</p> <p>Ob die zusätzliche Verwendung eines abdeckenden Biomaterials die Ergebnisse der knochenmarkstimulierenden Techniken, insbesondere nach längeren Verlaufszeiten und im Vergleich zu restaurierenden Verfahren verbessern kann, ist noch unklar. Von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU, wird die Anwendung der matrixgekoppelten Mikrofrakturierung derzeit im Grenzbe- reich zwischen der Indikation zur ACI und der klassischen Mikrofrakturierung gesehen [48].</p> <p>Der autologe osteochondrale Transfer weist bei kleinen Läsionen der Femurkondylen auch nach längeren Verlaufszeiten meist gute klinische Ergebnisse auf. Bei größeren Defekten und der Verwendung von mehr als zwei Knorpel-Knochenstanzen wurde über zunehmende Komplikations- und Versagensraten berichtet [47, 49, 50]. Aber auch bei Knorpelschäden der Patella, ihres Gleitlagers und der tibialen Gelenkfläche hat sich der osteochondrale Transfer aus verschiedenen Gründen als problematisch erwiesen [51-53]. Methoden wie die Mosaikplastik werden daher überwiegend für die Behandlung von osteochondralen Defekten der Femurkondylen empfohlen, die eine Größe von 2-3 cm<sup>2</sup> nicht überschreiten sollten [1, 47, 49]. Der allogene Knorpel-Knochen-Transfer wird wegen seiner limitierten Verfügbarkeit und anderer Gründe in Europa eher selten eingesetzt [45].</p> <p>Für das Kniegelenk konnte in prospektiv randomisierten Studien, metaanalytischen Auswertungen und systematischen Reviews (darunter solche mit höchstem Evidenzniveau) gezeigt werden, dass zwischen den Ergebnissen einer ACI (besonders ACI-M und ACI-C), den knochenmarkstimulierenden Techniken oder auch dem osteochondralen Transfer, vor allem bei größeren Defekten (&gt; 3-4 cm<sup>2</sup>) und nach längeren Verlaufszeiten, statistisch signifikante und klinisch relevante Ergebnisunterschiede bestehen [14, 41, 43, 46, 51, 54-61].</p> <p>Wobei in diesem Zusammenhang noch anzumerken ist, dass sich die Zahl und Qualität, vor allem der kontrolliert randomisierten Studien (auch in Hinsicht auf die Nachbehandlung) in den letzten Jahren deutlich verbessert hat [1, 62].</p> <p>In der ersten prospektiv randomisierten und pivotalen Phase III Studie zu einer matrixgekoppelten Form der ACI vs. Mikrofrakturierung mit einer durchschnittlichen Größe der behandelten Defektflächen von 5,8 ± 5,1 cm<sup>2</sup> in der ACI-M Gruppe und 5,3 ± 2,5 cm<sup>2</sup> in der Gruppe mit Mikrofrakturierung wurden nach 2 und 5 Jahren signifikant bessere klinische Ergebnisse für die ACI-M gefunden (in dieser Studie wurden Defekte zwischen 3-20 cm<sup>2</sup> behandelt) [56, 60]. Daher und aufgrund der Ergebnisse aus Langzeitstudien zur ACI und Mikrofrakturierung wurde wegen ethischer Bedenken für nachfolgende Zulassungsstudien anderer ACI-M Produkte die Behandlung von Defekten über 4-6 cm<sup>2</sup> mit Mikrofrakturierung von vielen nationalen Behörden und Ethik-Kommissionen in Europa, der EMA und FDA nicht mehr befürwortet bzw. nicht mehr genehmigt [1, 2].</p> <p>In prospektiv randomisierten Phase III Studien in denen Knorpelschäden zwischen 1-4 cm<sup>2</sup> und 0,5-6 cm<sup>2</sup> Defektfläche behandelt wurden, war die ACI der Mikrofrakturierung im bisher nachverfolgten, kurzfristigen Verlauf nie unterlegen, sondern tendenziell überlegen [39, 40, 63].</p> <p>In einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse [14] mit 3.894 Patienten konnte für die Gruppe der Patienten mit ACI und einer durchschnittlichen Defektgröße von knapp 4 cm<sup>2</sup> auch im langfristigen Verlauf (≥ 10 Jahre) noch eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion (p &lt; 0.001) festgestellt werden, für die der Patienten mit Mikrofrakturierung bei einer durchschnittlichen Defektgröße von 3,17 cm<sup>2</sup> bereits im</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>mittelfristigen Verlauf (5-9 Jahre) hingegen nicht mehr (<math>p &lt; 0.001</math>). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Mikrofrakturierung im Gegensatz zur ACI auch bei kleineren und mittleren Defektgrößen im Laufe der Zeit ihre Wirksamkeit verliert.</p> <p>Die angenommenen Gründe hierfür, sind in Frage 10 und in Frage 12 zu den therapiespezifischen Aspekten beschrieben.</p> <p>Die ACI (darunter vor allem die ACI-M) wird daher von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU sowie von anderen Fachkreisen und Autoren, auch abhängig von der Größe des Kniegelenks, dem Alter und Aktivitätsgrad des Patienten, bei fokalen Knorpelschäden ab 2-4 cm<sup>2</sup> Defektfläche empfohlen, da sie für diese Indikationen die beste Langzeitevidenz aufweist.</p> <p>Knöcherner Substanzdefekte von mehr als 2-3 mm Tiefe (nach Resektion von erkranktem Knochen, z.B. der Sklerosezone bei Osteochondrosis dissecans (OD)) bedürfen vor ACI einer adjuvanten Defektauffüllung. Diese kann mit loser, impaktierter Spongiosa oder ossären Zylindern aus dem Tibiakopf oder dem vorderen Beckenkamm erfolgen. Die Implantation von einem individuell geformten Beckenkammblock ist besonders zum Aufbau von großen ossären Defekten geeignet, z.B. im Rahmen einer OD [1, 2, 12].</p> <p>Fortgeschrittene degenerative Veränderungen des zu behandelnden Kniegelenks oder andere Kontraindikationen sollten bei der Anwendung der ACI nicht bestehen. Das von der genannten Arbeitsgemeinschaft der DGOU empfohlene Behandlungsschema befindet sich als Abbildung 1 am Ende des Fragenkatalogs.</p> <p>Unabhängig vom verwendeten Verfahren der biologischen Knorpelrekonstruktion, müssen relevante Begleitpathologien (wie z.B. Achsfehlstellungen) zeitnah zum Knorpel Eingriff korrigiert werden [1-3, 7-12].</p> <div data-bbox="395 987 1385 1361" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <pre> graph TD     A[Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie] --&gt; B[symptomatischer Knorpelschaden Grad III/IV nach ICRS]     A --&gt; C[mit subchondraler Substanzdefekt]     B --&gt; D["≤ 3-4 cm²"]     B --&gt; E["&gt; 3-4 cm²"]     C --&gt; F[großer Durchmesser]     C --&gt; G[kleiner Durchmesser]     D --&gt; H["≤ 2,5 cm² niedriger oder mittlerer Aktivitätsgrad"]     D --&gt; I["&gt; 2,5 cm² hoher Aktivitätsgrad &amp; junger Patient"]     E --&gt; J[mit Knochenaugmentation]     F --&gt; J     G --&gt; J     H --&gt; K[BMS]     I --&gt; L[ACT]     J --&gt; L     J --&gt; M[OCT] </pre> </div> <p><b>Abbildung 1:</b> Indikationsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) für geeignete Verfahren zur operativen Sanierung isolierter und klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen (BMS: Bone Marrow Stimulation, z.B. Mikrofrakturierung; ACT: autologe Chondrozytentransplantation bzw. -implantation (ACI); OCT: osteochondrale Transplantation [1, 2]).</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Abhängig von den unter 1.) und 2.) genannten Faktoren wenden wir Knorpelregenerative Maßnahmen an.</p> <p>Knorpeldefekte mit einer Größe &lt; 2cm<sup>2</sup> werden mit Mikrofrakturierung (+/- Matrix augmentiert) behandelt.</p> <p>Bei Knorpeldefektgrößen zwischen 2-10cm<sup>2</sup> wenden wir die ACI an.</p> <p>Bei kleinen Knorpeldefekten ist die Methode der Mikrofrakturierung mit ggf. additiver Matrixaugmentation das Verfahren der Wahl. Bei großen Knorpeldefekten (&gt;2cm<sup>2</sup>) wurde in Studien allerdings die klinische Überlegenheit der ACI nachgewiesen.</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Die Standardbehandlung bei symptomatischen Knorpelschäden am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose richtet sich zunächst nach dem Alter und den Aktivitäten der Patienten. Je jünger der Patient, desto früher sollte interveniert werden, da lokale 3-4 gradige Knorpelschäden zur Progression neigen. Dann natürlich auch nach der Beschwerdesymptomatik. Die in den meisten Fällen zunächst anstehende konservative Therapie richtet sich nach dem Alter, Gewicht, Begleitschäden, Ne-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>benerkrankungen, Muskelstatus, Patientenanspruch usw.. Wenn ein operatives Verfahren ansteht, ist zunächst die Größe des Defektes, die Lokalisation, contained oder uncontained, das Alter der Patienten und die begleitenden Pathologien wie z.B. eine VKB-Ruptur von Bedeutung.</p> <p>Isolierte 3-4 gradige Knorpelschäden kleiner als 2-3cm<sup>2</sup> werden mit KM-stimulierender Technik Nanofrakturierung besser als Mikrofrakturierung versorgt, ggf. noch durch zellfreie Matrices abgedeckt. Größere Knorpeldefekte &gt;2-3 cm<sup>2</sup> bedürfen der MACT. Alternativ kann heute auch mit „Minced Cartilage“ sowohl bei den kleinen, als auch bei den größeren Knorpeldefekten behandelt werden, wobei hier die mittel- und langfristigen Ergebnisse noch fehlen. Die kurz- bis mittelfristigen Ergebnisse sind aber sehr vielversprechend.</p> <p>Die Mikrofrakturierung sollte der Vergangenheit angehören. Hierbei wird neben dem vorhandenen 3 u. 4 gradigen Knorpelschaden im Defektareal auch noch ein Knochendefekt hinzugefügt, dies mit dem Gedanken durch die in den Defekt einfließenden Knochenmarkzellen einen positiven Einfluss auf die Knorpelheilung zu erzielen, Dies gelingt aber <b>mindestens</b> so gut, in dem man zum Beispiel aus der Notch Knochenmarkspirat gewinnt und unbehandelt in den Defekt als Blood-Clot positioniert, gegebenenfalls mit einer zellfreien Matrix gedeckt. Bei dieser Technik bleibt der Knochen im Defektareal ungeschädigt. Die Komplikationen wie Knochenzysten oder überschießendes Knochengewebe oder Rarefizierung der Knochenbälckchenstruktur können somit weitgehend vermieden werden.</p>
<p><b>DGOU (2)</b></p>	<p>Es gibt einen inzwischen sogar weitgehend internationalen Konsens, dass sich die Standardbehandlungen an den Leitlinien der AG Geweberegeneration DGOU und deren Ergänzungen orientieren (siehe Abb. Am Ende der Stellungnahme) [2]</p> <p>Eine Behandlung orientiert sich individuell nach dem Patienten. Hierbei berücksichtigt die Entscheidung zunächst das Alter und die Aktivitäten der Patienten. Je jünger der Patient, desto früher sollte interveniert werden, da lokale 3-4 gradige Knorpelschäden die Belastung des umgebenden Knorpels erhöhen [67] und zur Progression neigen [30,60,68,69] Dann natürlich auch nach der Beschwerdesymptomatik. Die in den meisten Fällen zunächst anstehende konservative Therapie richtet sich nach dem Alter, Gewicht, Begleitschäden, Nebenerkrankungen, Muskelstatus, Patientenanspruch usw. Wenn ein operatives Verfahren ansteht, ist zunächst die Größe des Defektes, die Lokalisation, Begrenzung (contained oder uncontained), das Alter der Patienten und die begleitenden Pathologien wie z.B. eine Kreuzband-Ruptur oder Beinachsenabweichung von Bedeutung.</p> <p>Als Knorpelersatzverfahren gibt es im Wesentlichen 3 verschiedene Techniken. Die Knochenmarkstimulierenden Verfahren (Nanofrakturierung bzw. Mikrofrakturierung, ggfs. Unter zusätzlicher Abdeckung mit einer Matrix, den osteochondralen Transfer (OATS; OCT) und die autologe Chondrozytentransplantation (ACI-P, ACI-M, ACI-C).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften (z.B. AG klinische Geweberegeneration der DGOU) beinhalten, dass isolierte 3-4 gradige Knorpelschäden kleiner als 2-3cm<sup>2</sup> mit Knochenmark-stimulierender Technik (Nanofrakturierung besser als Mikrofrakturierung) versorgt, ggf. noch durch zellfreie Matrices abgedeckt werden können. Als weitere Option, vor allem für osteochondrale Defekte bietet sich hier der osteochondrale Transfer an [2].</p> <p>Größere Knorpeldefekte &gt;2-3 cm<sup>2</sup> bedürfen der ACI. Ggf ist bei Knochenbeteiligung auch eine Knochenrekonstruktion begleitend erforderlich.</p> <p>Diese Empfehlungen beruhen darauf, dass bei den knochenmarksstimulierenden Verfahren vorwiegend Faserknorpel entsteht, der mechanisch nicht so belastbar ist, wie hyaliner Knorpel. Zusätzlich wird neben dem vorhandenen 3. u. 4 gradigen Knorpelschaden im Defektareal auch noch ein Knochendefekt hinzugefügt, dies mit dem Gedanken durch die in den Defekt einfließenden Knochenmarkzellen einen positiven Einfluss auf die Knorpelheilung zu erzielen. Daher kommt es häufiger zu knöchernen Veränderungen, wie intraläsionale Osteophyten, Verdickung der Knochenlamelle oder Rarefizierung der Knochenbälckchenstruktur. Aufgrund dieser Nachteile der Methode zeigt sich eine Verschlechterung der Ergebnisse im längeren Verlauf insbesondere bei größeren Defekten [71, 17]. Daher wird die Mikrofrak-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>turierung bei Defekten über 2-3 cm<sup>2</sup> nicht mehr empfohlen [2,45,30]. Der größte Nachteil der Knochenmarkstimulationstechniken ist, dass bei einem Versagen dieser Technik die Erfolgsrate einer nachfolgenden ACI auf lediglich 1/3 vermindert ist. Deshalb muss die Anwendung der reinen Mikrofrakturierung vor dem Hintergrund verfügbarer nachgewiesener besserer Knorpelverfahren und wegen der Komplikationsraten sehr streng abgewogen werden [10/13].</p> <p>Ob die zusätzliche Abdeckung der Mikrofrakturierung mit einer Membran einen zusätzlich positiven Effekt hat, kann bisher nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der Vielzahl der vorhandenen Matrices und der geringen Datenlage an wissenschaftlichen Publikationen wird die Indikation derzeit im Grenzbereich zwischen Mikrofrakturierung und ACI gesehen [72].</p> <p>Auch beim osteochondralen Transfer besteht eine Größenlimitation. Zum Einen ist die Anzahl der Zylinder, die man gewinnen kann, begrenzt und auch mit einer Entnahmemorbidität verbunden. Weiterhin zeigten sich deutlich höhere Komplikations- und Versagerraten bei zunehmenden Defektgrößen [30,68,73,74]. Zusätzlich verbinden sich die Knorpelanteile der Zylinder untereinander und mit dem Umgebungsknorpel nicht – es bleiben Lücken-, so dass aktuell maximal 1-2 Zylinder empfohlen werden [2,30,73].</p> <p>In den Jahren 2018 und 2019 fand zusätzlich die Technik des “minced Cartilage” Anwendung, bei dem kleine zubereitete Knorpelchips, aus wenig belasteten Knie-regionen gewonnen, ohne Zellisolierung über Matrices im Defekt verteilt werden. Bislang liegen hierzu nur wenige Fallserien vor, die aber bei geringen Fallzahlen vielversprechend sind. Unklar ist, ob diese Technik den regenerativen oder eher reparativen Behandlungen zuzuordnen ist, da sie manchmal in Kombination mit Knochenmarkstimulationstechniken verwendet wird [43,75,76].</p> <p>Im Gegensatz dazu konnten für die ACI gute Ergebnisse auch bei höheren Defektgrößen nachgewiesen werden und dabei auch statistisch signifikante Überlegenheit der ACI im Vergleich zu knochenmarkstimulierenden Techniken oder dem osteochondralen Transfer gezeigt werden [68,77,78,79,80,81,82,84,87]. Auch im Langzeitverlauf scheint die ACI der Mikrofrakturierung überlegen, so dass sie ab einer Defektgröße ab 2-3 cm<sup>2</sup> als Standardtherapie und als First-Line-Therapy also Ersttherapie empfohlen wird, wegen der negativen Folgen von Vortherapien wie der Mikrofrakturierung [2,45].</p>
<b>QKG</b>	<p>Es gibt einen inzwischen sogar weitgehend internationalen Konsens, dass sich die Standardbehandlungen an den Leitlinien der AG Geweberegeneration DGOU und deren Ergänzungen orientieren (siehe Abb. Am Ende der Stellungnahme) [2]</p> <p>Eine Behandlung orientiert sich individuell nach dem Patienten. Hierbei berücksichtigt die Entscheidung zunächst das Alter und die Aktivitäten der Patienten. Je jünger der Patient, desto früher sollte interveniert werden, da lokale 3-4 gradige Knorpelschäden die Belastung des umgebenden Knorpels erhöhen [67] und zur Progression neigen [ 30,60,68,69]. Dann natürlich auch nach der Beschwerdesymptomatik. Die in den meisten Fällen zunächst anstehende konservative Therapie richtet sich nach dem Alter, Gewicht, Begleitschäden, Nebenerkrankungen Muskelstatus, Patientenanspruch usw. Wenn ein operatives Verfahren ansteht, ist zunächst die Größe des Defektes, die Lokalisation, Begrenzung (contained oder uncontained), das Alter der Patienten und die begleitenden Pathologien wie z.B. eine Kreuzband-Ruptur oder Beinachsenabweichung von Bedeutung.</p> <p>Als Knorpelersatzverfahren gibt es im Wesentlichen 3 verschiedene Techniken. Die Knochenmarkstimulierenden Verfahren (Na-nofrakturierung bzw. Mikrofrakturierung, ggfs. Unter zusätzlicher Abdeckung mit einer Matrix, den osteochondralen Transfer (OATS; OCT) und die autologe Chondrozytentransplantation (ACI-P, ACI-M, ACI-C).</p> <p>Die aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften (z.B. AG klinische Geweberegeneration der DGOU) beinhalten, dass isolierte 3.-4. gradige Knorpelschäden kleiner als 2-3cm<sup>2</sup> mit Knochenmarkstimulierender Technik (Nanofrakturierung besser als Mikrofrakturierung) versorgt, ggf. noch durch zellfreie Matrices abgedeckt werden können. Als weitere Option, vor allem für osteochondrale Defekte bietet sich hier der osteochondrale Transfer an [2].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Größere Knorpeldefekte &gt;2-3 cm<sup>2</sup> bedürfen der ACI. Ggfs. ist bei Knochenbeteiligung auch eine Knochenrekonstruktion begleitend erforderlich.</p> <p>Diese Empfehlungen beruhen darauf, dass bei den knochenmarksstimulierenden Verfahren vorwiegend Faserknorpel entsteht, der mechanisch nicht so belastbar ist, wie hyaliner Knorpel. Zusätzlich wird neben dem vorhandenen 3. u. 4. gradigen Knorpelschaden im Defektareal auch noch ein Knochendefekt hinzugefügt, dies mit dem Gedanken durch die in den Defekt einfließenden Knochenmarkzellen einen positiven Einfluss auf die Knorpelheilung zu erzielen. Daher kommt es häufiger zu knöchernen Veränderungen, wie intraläsionale Osteophyten, Verdickung der Knochenlamelle oder Rarefizierung der Knochenbälkchenstruktur. Aufgrund dieser Nachteile der Methode zeigt sich eine Verschlechterung der Ergebnisse im längeren Verlauf insbesondere bei größeren Defekten [71, 17]. Daher wird die Mikrofrakturierung bei Defekten über 2-3 cm<sup>2</sup> nicht mehr empfohlen [2,45,30,121,122]. Der größte Nachteil der Knochenmarkstimulationstechniken ist, dass bei einem Versagen dieser Technik die Erfolgsrate einer nachfolgenden ACI auf lediglich 1/3 vermindert ist. Deshalb muss die Anwendung der reinen Mikrofrakturierung vor dem Hintergrund verfügbarer nachgewiesener besserer Knorpelverfahren und wegen der Komplikationsraten sehr streng abgewogen werden [10/13].</p> <p>Ob die zusätzliche Abdeckung der Mikrofrakturierung mit einer Membran einen zusätzlich positiven Effekt hat, kann bisher nicht abschließend beantwortet werden. Aufgrund der Vielzahl der vorhandenen Matrices und der geringen Datenlage an wissenschaftlichen Publikationen wird die Indikation derzeit im Grenzbereich zwischen Mikrofrakturierung und ACI gesehen [72].</p> <p>Auch beim osteochondralen Transfer besteht eine Größenlimitation. Zum einen ist die Anzahl der Zylinder die man gewinnen kann begrenzt und auch mit einer Entnahmemorbidität verbunden. Zum anderen zeigten sich deutlich höhere Komplikations- und Versagerraten bei zunehmenden Defektgrößen [30,68,73,74]. Zusätzlich verbinden sich die Knorpelanteile der Zylinder untereinander und mit dem Umgebungsknorpel nicht – es bleiben Lücken, so dass aktuell maximal 1-2 Zylinder empfohlen werden [2,30,73].</p> <p>In den Jahren 2018 und 2019 fand zusätzlich die Technik des "minced Cartilage" Anwendung, bei dem kleine zubereitete Knorpelchips, aus wenig belasteten Knie-regionen gewonnen, ohne Zellisolierung über Matrices im Defekt verteilt werden. Bislang liegen hierzu nur wenige Fallserien vor, die aber bei geringen Fallzahlen vielversprechend sind. Unklar ist, ob diese Technik den regenerativen oder eher reparativen Behandlungen zuzuordnen ist, da sie manchmal in Kombination mit Knochenmarkstimulationstechniken verwendet wird [43,75,76].</p> <p>Im Gegensatz dazu konnten für die ACI gute Ergebnisse auch bei höheren Defektgrößen nachgewiesen werden und dabei auch statistisch signifikante Überlegenheit der ACI im Vergleich zu knochenmarksstimulierenden Techniken oder dem osteochondralen Transfer gezeigt werden [68,77,78,79,80,81,82,84,87]. Auch im Langzeitverlauf scheint die ACI der Mikrofrakturierung überlegen, so dass sie ab einer Defektgröße ab 2-3 cm<sup>2</sup> als Standardtherapie und als First-Line-Therapy also Ersttherapie empfohlen wird, wegen der negativen Folgen von Vortherapien wie der Mikrofrakturierung [2,45].</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Bei Knorpeldefekten < 2cm <sup>2</sup> Grad III – IV, Patienten <50 Jahre, Symptombdauer <1 Jahr, ist die MACHT als ursächliche Behandlung indiziert. Mikrofrakturen bei Defekten <1cm <sup>2</sup> , wegen Komplikationen aber zunehmend weniger
<b>Dr. Witwity</b>	Ohne fortgeschrittene Arthrose, Chondromalazie I. bis II. nach Outerbridge ist sicherlich die Chondroplasty mittels Thermo-Kauter die gängige Methode, wobei die Chondroplasty mit Thermo-Kauter auch chondroprotektiv sein kann, bei I. Grades. Die Mikrofrakturierung ist meiner Meinung nach obsolet. Hier wachsen bei Mikrofrakturierung nur Bindegewebe, keine suffizienten Knorpel oder Faserknorpelregenerat. Bei umschriebenen Chondromalazien III. – IV. Grades ist sicherlich die Chondrozytentransplantation, ggf. Abrasions-Chondroplastik, gegeben. Es gibt aber auch andere Verfahren, die sicherlich noch gut eingesetzt werden können, wie AMIC. Es gibt Subgruppen, die mit marixassozierten autologen Chondrozytenimplantationen am Kniegelenk behandelt werden, aber auch mit Abrasions-Chondroplastik. Die Mikrofrakturierung hat keinen Stellenwert mehr, sie ist meiner Meinung und anderer

Einschätzende(r)	Antwort
	Autoren nach, obsolet.
<b>Vivantes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Konservativ – NSAR, Bandagen, Orthesen, Injektionen, Nahrungsergänzungsmittel, Muskelaufbau</li> <li>2. Operativ – Knorpeldebridement, AAA, Mikrofrakturierung, osteochondrale Zylindertransplantation, Matrixassoziierte Knorpelzelltransplantation, Transplantation von azellulärer matrix</li> </ol> <p>Bei mechanischer Achsdeviation - Korrekturosteotomie.  Mikrofrakturierung nur bei jungen Patienten mit kleinen defekten geeignet. Bildung von faserersatzknorpel, kein hyaliner Knorpel (biomechanisch minderwertig!)</p>

5. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der derzeitigen Standardbehandlungen bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z.B. Morbidität, Lebensqualität).

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Verbesserung der Lebensqualität, Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung
<b>Lukas-KH</b>	Verhinderung frühzeitige Arthrose mit Prothesenimplantationsnotwendigkeit; Verhinderung Defektvergrößerung; Beschwerdeverringern
<b>DGOU</b>	Füllung des Defektes, Vermeidung oder Verzögerung einer Arthrose, Erhalt der Beweglichkeit, Schmerztherapie [7].
<b>BPI</b>	<p>Das Ziel der Therapie eines symptomatischen Knorpelschadens, ob konservativ oder operativ behandelt, ist die wirkungsvolle und möglichst (lang) anhaltende Beseitigung oder klinisch bedeutsame Linderung bestehender Schmerzen, anderer Symptome (z.B. Gelenkschwellung) und funktioneller Beeinträchtigungen und damit eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Auch soll durch die Behandlung das Auftreten degenerativer Veränderungen mit Entstehung einer frühzeitigen Arthrose als Konsequenz des primären Knorpelschadens vermieden oder reduziert werden [1, 20].</p> <p>Die Therapie sollte dabei möglichst keine oder nur geringe unerwünschte Nebenwirkungen verursachen, d.h. insgesamt ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen.</p> <p>Dem Gelenkerhalt kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu, da die Prothesenversorgung unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten Lebensjahr, aufgrund der unter diesen Bedingungen auftretenden, hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten, mit die bedeutendste Konsequenz einer frühzeitigen Arthrose ist [64-69]. So sind die Sterblichkeitsraten nach Revision einer infizierten Hüft- oder Knieprothese als hoch bis sehr hoch zu bezeichnen, wobei jüngere Patienten nicht nur ein höheres Risiko für aseptische Prothesenlockerungen sondern auch ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen aufweisen [70-72]. In der Fachwelt besteht daher Einigkeit darüber, dass der frühe künstliche Gelenkersatz soweit als möglich verhindert oder wenigstens verzögert werden sollte [1, 20].</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	Return to Sport, Schmerzfreiheit, Verbesserung der Lebensqualität, Arthroseprävention beschriebene Behandlungsziele sind insbesondere im Langzeitergebnis relevant.
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Behandlungsziel ist derzeit:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Linderung der klinischen Beschwerden</li> <li>2) Wiederherstellung eines möglichst langfristig belastbaren Regeneratknorpels und Gelenkhomöostase</li> <li>3) Verhinderung einer Zunahme des Knorpelschadens mit kataboler Homöostase in Richtung Arthrose</li> </ol>
<b>DGOU (2)</b>	<p>In wissenschaftlichen Studien s.u. gezeigte gewünschte Behandlungsziele sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Linderung der klinischen Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität, Gelenkfunktion und Arbeitsfähigkeit.</li> <li>2) Wiederherstellung eines möglichst langfristig belastbaren Regeneratknorpels und normaler Gelenkhomöostase.</li> <li>3) Verhinderung einer Zunahme des Knorpelschadens mit kataboler Homöostase in Richtung Arthrose</li> </ol>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>4) Verzögerung und Vermeidung eines durch Fortschreiten der Gonarthrose später notwendigen Gelenkersatzes mit allen möglichen Konsequenzen bei Komplikationen.</p> <p>Dem Gelenkerhalt kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu und ist unbedingt bei jüngeren Patienten anzustreben. Ein Gelenkersatz unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten Lebensjahr ist aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten - als bedeutenste Konsequenz einer frühzeitigen Arthrose - unbedingt möglichst zu vermeiden. [104-109].</p> <p>So sind die Sterblichkeitsraten nach Revision einer infizierten Hüft- oder Knieprothese als hoch bis sehr hoch zu bezeichnen, wobei jüngere Patienten nicht nur ein höheres Risiko für aseptische Prothesenlockerungen sondern auch ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen aufweisen [110,111,112]. In der Fachwelt besteht daher Einigkeit darüber, dass der frühe künstliche Gelenkersatz soweit als möglich verhindert oder wenigstens verzögert werden sollte</p> <p>Hingegen sind lebensbedrohliche oder gar tödliche Komplikationen bei der ACI bislang nicht beschrieben worden.</p> <p>Die aktuelle SK2 Leitlinie Gonarthrose Zitat: „Knorpelersatztechniken wie Mikrofrakturierung, Pridiebohrung, autologe Chondrozytentransplantation, osteochondraler Transfer und Mosaikplastik sind bei Gonarthrose nicht indiziert. Dies gilt umso mehr, je höher der Grad der Schädigung ist. Es kann jedoch sinnvoll sein, in frühen Stadien der Arthrose (Early Osteoarthritis/Früharthrose) regenerative Knorpeltherapie einzusetzen, wenn es sich um fokale Defekte handelt. Die fokale Früharthrose kann dabei von der diffusen klinisch und radiologisch gesicherten Gonarthrose getrennt werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei der fokalen Früharthrose regenerative Maßnahmen effektiv sind, jedoch das Versagenrisiko im Vergleich zu traumatischen Defekten verdoppelt ist.“[27].</p> <p>Sowohl die Verbesserung des Schmerzes, als auch der Funktion konnte bei ACI-Therapie in Studien mit Evidenzlevel 1 aktuell nachgewiesen werden [24,53,98,90,89,99,97,100].</p>
<b>QKG</b>	<p>In wissenschaftlichen Studien s.u. gezeigte gewünschte Behandlungsziele sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Linderung der klinischen Beschwerden und Verbesserung der Lebensqualität, Gelenkfunktion und Arbeitsfähigkeit.</li> <li>2) Wiederherstellung eines möglichst langfristig belastbaren Regeneratknorpels und normaler Gelenkhomöostase.</li> <li>3) Verhinderung einer Zunahme des Knorpelschadens mit kataboler Homöostase in Richtung Arthrose</li> <li>4) Verzögerung und Vermeidung eines durch Fortschreiten der Gonarthrose später notwendigen Gelenkersatzes mit allen möglichen Konsequenzen bei Komplikationen.</li> </ol> <p>Dem Gelenkerhalt kommt in diesem Zusammenhang eine besondere Bedeutung zu und ist unbedingt bei jüngeren Patienten anzustreben. Ein Gelenkersatz unter dem sechzigsten oder gar fünfzigsten Lebensjahr ist aufgrund der hohen Komplikations- und Revisionsraten mit ihren häufig schlechten Langzeitergebnissen und erheblichen potenziellen gesundheitlichen Risiken bis hin zum frühzeitigen Tod des Patienten - als bedeutenste Konsequenz einer frühzeitigen Arthrose - wenn irgend möglich zu vermeiden. [104-109].</p> <p>So sind die Sterblichkeitsraten nach Revision einer infizierten Hüft- oder Knieprothese als hoch bis sehr hoch zu bezeichnen, wobei jüngere Patienten nicht nur ein höheres Risiko für aseptische Prothesenlockerungen sondern auch ein erhöhtes Risiko für periprothetische Infektionen aufweisen [110,111,112]. In der Fachwelt besteht daher Einigkeit darüber, dass der frühe künstliche Gelenkersatz soweit als möglich verhindert oder wenigstens verzögert werden sollte.</p> <p>Hingegen sind lebensbedrohliche oder gar tödliche Komplikationen bei der ACI</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>bislang nicht beschrieben worden.</p> <p>Die aktuelle SK2 Leitlinie Gonarthrose Zitat: „Knorpelersatztechniken wie Mikrofrakturierung, Pridiebohrung, autologe Chondrozytentransplantation, osteochondraler Transfer und Mosaikplastik sind bei Gonarthrose nicht indiziert. Dies gilt umso mehr, je höher der Grad der Schädigung ist. Es kann jedoch sinnvoll sein, in frühen Stadien der Arthrose (Early Osteoarthritis/Früharthrose) regenerative Knorpeltherapie einzusetzen, wenn es sich um fokale Defekte handelt. Die fokale Früharthrose kann dabei von der diffusen klinisch und radiologisch gesicherten Gonarthrose getrennt werden. Es konnte gezeigt werden, dass bei der fokalen Früharthrose regenerative Maßnahmen effektiv sind, jedoch das Versagensrisiko im Vergleich zu traumatischen Defekten verdoppelt ist“ [27].</p> <p>Sowohl die Verbesserung des Schmerzes als auch der Funktion konnte bei ACI-Therapie in Studien mit Evidenzlevel 1 aktuell nachgewiesen werden [24,53,98,90,89,99,97,100].</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Volle Belastbarkeit, freies Bewegungsausmaß, Ausheilung des Knorpeldefektes
<b>Dr. Witwity</b>	<p>Insbesondere bei jungen Patienten mit Erkrankungen des Knorpels im jugendlichen Alter mit Osteochondritis dissecans, bei posttraumatischen Läsionen, wie osteochondrale Läsion, bei Sportlern und bei umschriebenen Chondromalazien III. – IV. Grades nach Outerbridge sind die Zielgrößen insbesondere auf die Lebensqualität und Morbidität: Die Patienten können nach ½ Jahr wieder ihren ursprünglichen Sport betreiben, welches ohne diese Methode sicherlich in eine prothetische Versorgung geht.</p>
<b>Vivantes</b>	Behandlungsziele – verbesserte Kniegelenkfunktion, geringere Symptomatik, keine progression des Knorpelschadens, natürlich dadurch verbesserte Lebensqualität.

6. Anhand welcher Kriterien erfolgt die Indikationsstellung zur Anwendung der autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk? Welches Arthrosestadium stellt eine Kontraindikation für die ACI dar? Welche weiteren Kontraindikationen gibt es? Gibt es für die Verfahren der ACI (ACI-C, ACI-P, ACI-M) unterschiedliche Indikationsstellungen?

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Anamnese, ICRS Klassifikation, Defektgröße, Patientenalter und Komorbiditäten. Fortgeschrittene Arthrose mit korrespondierenden Knorpeldefekten stellen eine Kontraindikation dar. Weitere Kontraindikationen sind valgische oder varische Beinachse, fehlender Meniskus oder septische Arthritiden. Aufgrund der besseren Ergebnisse der matrixassoziierten ACI gibt es keine Indikationsstellung für die kollagen- bzw. periostgedeckte ACI aufgrund des derzeitigen Kenntnisstandes.
<b>Lukas-KH</b>	s.o.; Stad. II
<b>DGOU</b>	Kriterien: Symptomatischer Schaden, Schaden größer als 2cm <sup>2</sup> , Alter, Beinachse, Bandstabilität. Arthrosestadium: Diese Frage ist nicht abschließend geklärt. Im Rahmen einer geplanten AGA Studie (prospektiv) soll geklärt werden, ob bei Früharthrose (bis Stadium II nach Kellgren) eine Therapie mit ACI sinnvoll ist. Lehrmeinung ist aktuell, dass zumindest der Grad IV (Grad III) eine Kontraindikation darstellt.
<b>BPI</b>	<p>Vor dem Hintergrund der aktuellen Evidenz ist die ACI bei lokalisiert vollschichtigen und klinisch symptomatischen Knorpelschäden des Kniegelenks bei Defekten ab 3-4 cm<sup>2</sup> Defektfläche als primäres Verfahren zur operativen Defektsanierung indiziert [1, 2].</p> <p>Aber auch bei Defekten von durchschnittlich 2 bis 2,5 cm<sup>2</sup> wurden in mehreren Level I Studien teils signifikante Vorteile der ACI in Bezug auf die untersuchten klinischen Parameter im Vergleich zur Mikrofrakturierung gefunden [39-41], wobei für die knochenmarkstimulierenden Techniken, als reparative im Vergleich zu restaurierenden Methoden [37], auch schlechtere histologische und strukturmorphologische Ergebnisse bekannt sind, was sich klinisch mittel- bis langfristig als problematisch erwiesen hat [14, 38, 46]. Ferner gelten der hyaline Knorpel und seine intakte subchondrale Lamelle als funktionelle Einheit [1, 2] und die Perforation der subchondralen Strukturen, durch Mikrofrakturierung oder Anbohrung, können zu deren irreparabler Schädigung führen (siehe hierzu auch Antwort zu Frage 12).</p> <p>Vor allem Letzteres ist der in der Fachliteratur angenommene Grund, warum die ACI nach zuvor fehlgeschlagener Mikrofrakturierung höhere Versagensraten (Faktor 3 bis 6) [73-76] und schlechtere funktionelle Ergebnisse im Vergleich zu ihrem Einsatz als primäres Behandlungsverfahren aufweist [77]. Da der frühen Wahl des optimalen Therapieverfahrens somit eine entscheidende Bedeutung für die weitere Prognose zukommt, wird die ACI von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU und anderen Autoren bei jüngeren und aktiven Patienten bereits ab 2 bis 2,5 cm<sup>2</sup> Defektfläche als First-Line-Therapie für rein chondrale Läsionen empfohlen [1-3].</p> <p>Dabei stellen ein intaktes Umgebungsgewebe, fehlende fortgeschrittene degenerative Veränderungen, ein intakter Meniskus, sowie eine intakte Gelenkfläche nach wie vor die besten Kriterien für die erfolgreiche Durchführung einer ACI dar. Sind diese Voraussetzungen gegeben erscheint die ACI nicht größenlimitiert, da insbesondere für die größeren Defekte keine adäquate Behandlungsalternative zur Knorpeldefektsanierung mit dem Ziel des Gelenkerhalts zur Verfügung steht [1, 2].</p> <p>Die Indikationen der ACI als primäres Behandlungsverfahren bei Kindern und Jugendlichen decken sich im Wesentlichen mit denen junger Erwachsener [1, 2]. Auch für adoleszente Patienten wurden ähnliche Defizite für die Mikrofrakturierung bei Defekten über 3 cm<sup>2</sup> [78] und überwiegend gute Ergebnisse der ACI bei größeren Knorpelschäden und im Langzeitverlauf berichtet [79-84].</p> <p>Eine gesicherte obere Altersgrenze kann nicht festgelegt werden, da das numerische nicht zwangsläufig mit dem biologischen Patientenalter bzw. Gelenkzustand korreliert [1, 85]. Da das Schädigungsmuster jedoch einen wichtigen Indikationsparameter darstellt und gerade bei älteren Patienten häufig limitierende arthrotische</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Veränderungen des Gelenks vorliegen, existieren nur wenige Patienten, die sich ab der sechsten Lebensdekade noch für eine ACI eignen. Bestehen jedoch noch geeignete Bedingungen, kann auch der ältere Patient oder ein lokalisiert degenerativer Knorpelschaden erfolgreich mit einer ACI behandelt werden [1, 2].</p> <p>In Hinsicht auf die Knorpelschichtdicke diffus ausgedünnte Gelenkflächen, multiple Defekte und korrespondierende (auch als bipolare Läsionen oder „kissing lesions“ bezeichnet), degenerativ bedingte Knorpelschäden stellen ungünstige meist nicht mehr geeignete Verhältnisse für eine ACI dar. Für bipolare Knorpeldefekte ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen wurden in letzter Zeit überwiegend gute Ergebnisse auch für den Langzeitverlauf und mit dem Ziel des Gelenkerhalts bzw. der Vermeidung einer frühzeitigen Prothesenimplantation publiziert, so dass sie unter diesen Bedingungen auch nicht mehr grundsätzlich als Kontraindikation anzusehen sind [86-88].</p> <p>Als wichtige Ausschlusskriterien für eine ACI gelten degenerative Veränderungen größer Grad 2 in der radiologischen Einteilung nach Kellgren und Lawrence, für die Knorpelschädigung ursächlich nicht zeitnah zur Knorpeltherapie behandelte Begleitpathologien (z.B. Achsfehlstellung), subtotal resezierter Meniskus im betroffenen Gelenkkompartiment, BMI &gt; 35, bestimmte systemische Erkrankungen, entzündliche Gelenkerkrankungen, wie eine akute rheumatoide Arthritis mit relevanter Synovialitis, Hämophilie assoziierte Arthropathie, bestehende Tumorerkrankungen oder eine unbehandelte, nicht ausgeheilte Borreliose [1, 2]. Da für in der BRD rechtmäßig in Verkehr befindliche ACI-Produkte eine zugehörige Fachinformation bestehen muss, können alle relevanten Ein- und Ausschlusskriterien auch der jeweiligen Fachinformation entnommen werden.</p> <p>Erfolgreiche Knorpeltherapie ist nur bei gleichzeitiger Behandlung der zugrundeliegenden Ursache (z.B. Kreuzbandriss, Meniskusschaden, etc.) zu erwarten. Daher sind das Erkennen und die Behandlung der auslösenden Ursache unbedingt erforderlich, um eine Regeneration des Knorpelschadens und damit eine langfristige Wiederherstellung der Knorpel- und Gelenkfunktion zu ermöglichen. Ein wesentliches Ziel hierbei ist die Wiederherstellung möglichst physiologischer Druckverhältnisse im Gelenk. Bestehende Achsfehlstellungen müssen zeitnah zur Knorpeltherapie korrigiert und Kollateralschäden, wie Meniskus- und Bandverletzungen, ggf. saniert werden [1-3, 7-12].</p> <p>Wie bereits erwähnt, sollten auch nur symptomatische Knorpelschäden behandelt werden. Beschwerdefreie Patienten mit zufällig radiologisch festgestellter chondraler oder osteochondraler Läsion sollten nicht operiert werden [1, 3, 12]. Große grundsätzliche Unterschiede hinsichtlich möglicher Indikationen für eine ACI-P, ACI-C oder ACI-M bestehen nicht. Da die ACI-P jedoch mit signifikant höheren Komplikations- und Re-Operationsraten verbunden ist [1, 2, 46], wird sie in der BRD und in anderen Ländern auch nicht mehr oder nur noch selten angewendet.</p> <p>Nachfolgend eine kurze Zusammenfassung wichtiger Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur ACI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tragfähiger, nicht diffus ausgedünnter Umgebungsknorpel</li> <li>- keine degenerativen Gelenkveränderungen größer Grad 2 nach Kellgren und Lawrence</li> <li>- nicht diffus fortgeschritten degenerativ veränderte korrespondierende Gelenkfläche (arthroskopisch keine Chondromalazie &gt; Grad 1 in der modifizierten Klassifikation nach Outerbridge)</li> <li>- maximal zwei unabhängige Defekte</li> <li>- keine korrespondierenden Defekte („kissing lesions“) aufgrund degenerativer Veränderungen</li> <li>- intakter Meniskus (Teilresektion bis max. ein Drittel der Gesamtvolumens ist zulässig)</li> <li>- intakte oder zeitnah zum Knorpel Eingriff wiederhergestellte Bandführung</li> <li>- physiologische Beinachse oder zeitnah zum Knorpel Eingriff korrigierte Beinachse</li> <li>- freie Gelenkbeweglichkeit (Ausnahme: temporär bestehende Bewegungsein-</li> </ul>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>schränkung aufgrund eines zuvor durchgeführten rekonstruktiven Eingriffs, z.B. VKB-Plastik)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- keine bestehende Gelenkentzündung unterschiedlicher Ursache, wie z.B. eine rheumatoide Arthritis im akuten Stadium</li> </ul>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Die Indikationsstellung zur ACI erfolgt bei Knorpeldefekten der Klassifikation &gt; ICRS III° und einer Größe &gt; 2cm<sup>2</sup>.</p> <p>Zur Anwendung der ACI bedarf es einem isolierten Knorpelschaden ohne Arthrose. (Relative) Kontraindikationen sind: Knorpeldefekt Größe &gt; 10cm<sup>2</sup>, Kinder, hohes Patientenalter, Kniegelenksinstabilitäten, knöcherne Fehlstellung, Osteochondrale Läsionen.</p> <p>Aus unserer Sicht gibt es für die verschiedenen Verfahren (ACI-C, ACI-P oder A-CIM) die gleiche Indikationsstellung.</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Die Indikation zur Anwendung der autologen Chondrozytenimplantation erfolgt nach den Kriterien der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU</p> <p>Die Stadien III u. IV nach Kellgren und Lawrence stellen eine Kontraindikation dar. Ursächliche Begleitpathologien die nicht gleichzeitig behandelt werden</p> <p>Funktionell subtotal resezierter Meniskus im betroffenen Kompartiment Rheumatoide Arthritis mit relevanter Synovitis</p> <p>Hämophilie assoziierte Arthropathie</p> <p>Für mich gibt es keine unterschiedliche Indikationsstellung für die verschiedenen ACI_Verfahren. Die ACI-P sollte jedoch wegen des größeren Traumas und der deutlich höheren Komplikationsrate der Vergangenheit angehören.</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Die Indikation zur Anwendung der autologen Chondrozytenimplantation erfolgt nach den Kriterien der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU [2].</p> <p>Hierbei ist ein intakter Umgebungsknorpel ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen, eine intakte Meniskusfunktion, ein bandstabiles Gelenk und einer gerade Beinachse notwendig. Sollten Begleitpathologien wie z.B. eine VKB Ruptur oder eine Achsabweichung bestehen, können diese jedoch gleichzeitig oder zeitnah behoben werden. Ab einer Defektgröße von 2-2,5 cm<sup>2</sup> wird die ACT als Primärtherapie empfohlen, da die Erfolgsrate bei fehlgeschlagener Knochenmarksstimulierender Technik deutlich abnimmt [30,10/13,81,113]. Wegen dieser Komplikationsraten muss eine rein knochenmarkstimulierende Therapie mit Verletzung der meist intakten Knochenschicht im Knorpeldefekt sehr streng abgewogen werden, da mittlerweile Alternativtherapien mit möglicherweise besserem Outcome und niedrigeren Komplikationsraten vorliegen.</p> <p>Die Stadien III u. IV nach Kellgren und Lawrence stellen eine Kontraindikation dar.</p> <p>Weitere Kontraindikationen beinhalten:</p> <p>Ursächliche Begleitpathologien die nicht gleichzeitig behandelt werden (können):</p> <p>Funktionell subtotal resezierter Meniskus im betroffenen Kompartiment</p> <p>Rheumatoide Arthritis mit relevanter Synovitis</p> <p>Hämophilie assoziierte Arthropathie</p> <p>Infektionskrankheit (HIV, Hepatitis, Syphilis)</p> <p>Für ACI-M und ACI-C gibt es in der Literatur keine gesicherte unterschiedliche Indikationsstellung oder Wirksamkeit. Die ACI-P sollte jedoch wegen höherer Revisionsraten wegen Hypertrophien und größerer Zugangsmorbidität der Vergangenheit angehören.</p>
<b>QKG</b>	<p>Die Indikation zur Anwendung der autolo-gen Chondrozytenimplantation erfolgt nach den Kriterien der AG Klinische Gewebere-generation der DGOU [2].</p> <p>Hierbei ist ein intakter Umgebungsknorpel ohne fortgeschrittene degenerative Veränderungen, eine intakte Meniskusfunktion, ein bandstabiles Gelenk und einer gerade Beinachse notwendig. Sollten Begleitpathologien wie z.B. eine VKB Ruptur oder eine Achsabweichung bestehen, können diese jedoch gleichzeitig oder zeitnah behoben werden. Ab einer Defektgröße von 2-2,5 cm<sup>2</sup> wird die ACI als Primärtherapie empfohlen, da die Erfolgsrate bei fehlgeschlagener Knochenmarkssti-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>mulierender Technik deutlich abnimmt [30,10/13,81,113]. Wegen dieser Komplikationsraten muss eine rein knochenmarkstimulierende Therapie mit Verletzung der meist intakten Knochenschicht im Knorpeldefekt sehr streng abgewogen werden, da mittlerweile Alternativtherapien mit möglicherweise besserem Outcome und niedrigeren Komplikationsraten vorliegen.</p> <p>Die Stadien III u. IV nach Kellgren und Lawrence stellen eine Kontraindikation dar. Weitere Kontraindikationen beinhalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ursächliche Begleitpathologien die nicht gleichzeitig behandelt werden (können):</li> <li>• Funktionell subtotal resezierter Meniskus im betroffenen Kompartiment</li> <li>• Rheumatoide Arthritis mit relevanter Synovitis</li> <li>• Hämophilie assoziierte Arthropathie</li> <li>• Infektionskrankheit (HIV, Hepatitis, Syphilis)</li> </ul> <p>Für ACI-M und ACI-C gibt es in der Literatur keine gesicherte unterschiedliche Indikationsstellung oder Wirksamkeit. Die ACI-P sollte jedoch wegen höherer Revisionsraten wegen Hypertrophien und größerer Zugangsmorbidität der Vergangenheit angehören.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	<p>ICRS Grad III-IV, &gt;2cm<sup>2</sup> Patienten &lt;55 Jahre, ø Arthrose. Ich führe <u>nur</u> ACI-M durch. Achsfehlstellung und/oder Bandinsuffizienzen müssen mit behandelt werden.</p>
<b>Dr. Witwity</b>	<p>Alter der Patienten Größe des Defektes Radium des Arthrose, Chondromalazie I., II., keine Chondrozytentransplantation III. und IV. ja, bei umschriebenen Defekten Kontraindikationen stellen z.Zt. Fehlstellung im Kniegelenk im Sinne von X- und O-Beinstellung. Diese müssen primär mitgerichtet werden im Sinne von valgisierenden Umstellungs-Osteotomien. Ausgedehnte Defekte, d.h. trikompartimentäre Gonarthrosen kommen nicht in Frage. Zustand nach Chemotherapie, bis zu 2 Jahren präoperativ. Herzinfarkt. Massives Übergewicht.</p>
<b>Vivantes</b>	<p>Lage und Größe des Knorpelschadens, traumatisch oder degenerativ, Vorhandensein einer sogenannten Knorpelschulter oder Osteonekrose (z.B. Osteochondrosis dissecans, M. Ahlbäck). Kontraindikation Beinachsdeviation und korrespondierender Knorpelschaden Stadium IV. Es liegen nur Erfahrungen zur MACI vor.</p>

## B Methode und Nutzen

7. Bitte benennen Sie die Behandlungsziele der Anwendung der ACI bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose in Bezug auf patientenrelevante Zielgrößen (z. B. Morbidität, Lebensqualität). Welche Verbesserungen werden jeweils als klinisch relevant für diese Zielgrößen angesehen?

Einschätzende(r)	Antwort
LMU	Verbesserung der Lebensqualität, Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung
Lukas-KH	s.o.; Verhinderung/ Verzögerung frühzeitig notwendig werdende weitere, invasivere (operative) Maßnahmen bis zur Prothesenimplantation; Beweglichkeit, Schmerzarmut/-freiheit; Belastbarkeit
DGOU	Siehe Punkt 5. Die gleichen Ziele. Klinisch relevant: Füllung des Defektes im MRT, Schmerzverbesserung, Funktionsverbesserung (klinische Scores).
BPI	Die Behandlungsziele der ACI bei einem klinisch symptomatischen Knorpelschaden des Kniegelenks ohne fortgeschrittene Arthrose sind die gleichen, wie die, die in der Antwort zu Frage 5 bereits genannt wurden. Klinische Zielgrößen sind dabei die Wiederherstellung der Gelenkfunktion mit Schmerzfreiheit (bei Belastung und in Ruhe) und Verbesserung der Lebensqualität sowie der langfristige Gelenkerhalt. Idealerweise sollten diese Zielgrößen auch für Patienten mit höherer Belastung, wie z.B. sportlich aktive Patienten, erreicht werden. Im Zusammenhang mit einer guten Langzeitprognose wird angenommen, dass neben den bereits genannten morphologischen Aspekten (wie z.B. gute Defektauffüllung und Regeneratqualität) einer anhaltenden Schmerzreduktion eine große Bedeutung zukommt, da der chronische Gelenkschmerz als Zeichen der Arthroseentstehung und als Prädiktor für den künstlichen Gelenkersatz gilt [89, 90].
Diakovere Annastift	Return to Sport, Schmerzfreiheit, Verbesserung der Lebensqualität, Arthroseprävention
Dr. Ruhnau	Schmerzfreiheit, gute Gelenkfunktion, verzögerung der Arthroseentwicklung
DGOU (2)	Ziel der Behandlung mit einer ACI ist, wie bereits beschrieben die Reduktion der funktionellen Einschränkungen (u.a. Schmerzen, Beweglichkeit, Erguss), Verbesserung der Lebensqualität, Gelenkfunktion und nach Möglichkeit der Rückkehr zu sportlicher Aktivität. Ersteres wird in der Regel mit einem standardisierten Score erfasst. Für die Beurteilung der Einschränkungen von Knorpelschäden am Kniegelenk hat sich hier in der wissenschaftlichen Literatur der KOOS Score etabliert. Eine Verbesserung von mehr als 7 Punkten wird in der Regel als klinisch relevant eingestuft. Auch im Knorpel- Register DGOU wird diese Definition zur Eingruppierung als „Responder“ genutzt. Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt in der Regel ebenfalls mit einem Gelenk- und Pathologie unabhängigen Score. Hier sind SF-36 und EQ-5D etabliert. Letzterer wird auch zur Beurteilung im KnorpelRegister DGOU verwendet. Empfehlungen zur Beurteilung des Behandlungserfolgs nach ACI sind von internationalen Fachgesellschaften publiziert [114]. Patienten mit symptomatischen Knorpelschäden sind häufig nicht in der Lage Sport zu treiben und in Ihrer Beweglichkeit so eingeschränkt, dass die Selbstversorgung um 25-55% eingeschränkt ist [54,56,84]. Dies führt auch zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität und ggfs. zur Unfähigkeit der beruflichen Tätigkeit [35,88]. Die Wiederherstellung der Gelenkfunktion äußert sich in der schmerzfreien Steigerung der Mobilität und kann anhand der klinisch angewandten Scores (u.a. KOOS

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Score, IKDC Score) beurteilt werden.</p> <p>Hierbei hat die ACI insbesondere in den Subscores Lebensqualität, Sport und Tätigkeiten des alltäglichen Lebens eine Überlegenheit in prospektiv randomisierten Studien gegenüber der Mikrofrakturierung gezeigt [82,84,86,90]. Bei größeren Defekten auch eine Gesamtüberlegenheit [87]</p>
<b>QKG</b>	<p>Ziel der Behandlung mit einer ACI ist, wie bereits beschrieben die Reduktion der funktionellen Einschränkungen (u.a. Schmerzen, Beweglichkeit, Erguss), Verbesserung der Lebensqualität, Gelenkfunktion und nach Möglichkeit der Rückkehr zu sportlicher Aktivität.</p> <p>Ersteres wird in der Regel mit einem standardisierten Score erfasst. Für die Beurteilung der Einschränkungen von Knorpel-schäden am Kniegelenk hat sich hier in der wissenschaftlichen Literatur der KOOS Score etabliert. Eine Verbesserung von mehr als 7 Punkten wird in der Regel als klinisch relevant eingestuft. Auch im Knorpel-Register DGOU wird diese Definition zur Eingruppierung als „Responder“ genutzt. Die Beurteilung der Lebensqualität erfolgt in der Regel ebenfalls mit einem Gelenk- und Pathologie unabhängigen Score. Hier sind SF-36 und EQ-5D etabliert. Letzterer wird auch zur Beurteilung im KnorpelRegister DGOU verwendet. Empfehlungen zur Beurteilung des Behandlungserfolgs nach ACI sind von internationalen Fachgesellschaften publiziert [114].</p> <p>Patienten mit symptomatischen Knorpel-schäden sind häufig nicht in der Lage Sport zu treiben und in Ihrer Beweglichkeit so eingeschränkt, dass die Selbstversorgung um 25-55% eingeschränkt ist [54,56,84]. Dies führt auch zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität und ggfs. zur Unfähigkeit der beruflichen Tätigkeit [35,88].</p> <p>Die Wiederherstellung der Gelenkfunktion äußert sich in der schmerzfreien Steigerung der Mobilität und kann anhand der klinisch angewandten Scores (u.a. KOOS Score, IKDC Score) beurteilt werden.</p> <p>Hierbei hat die ACI insbesondere in den Subscores Lebensqualität, Sport und Tätigkeiten des alltäglichen Lebens eine Überlegenheit in prospektiv randomisierten Studien gegenüber der Mikrofrakturierung gezeigt [82,84,86,90]. Bei größeren Defekten auch eine Gesamtüberlegenheit [87].</p>
<b>Dr. Schauf</b>	<p>Zielgrößen: Verbesserte Belastbarkeit, schmerzfrei, Vermeidung einer Arthrose. Verbesserung &gt;50% ist relevant</p>
<b>Dr. Witwity</b>	<p>Die patientenrelevanten Zielgrößen (Morbidität, Lebensqualität) ist auf alle Fälle wieder eine Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, insbesondere bei Feuerwehr, Polizei, welche ohne Knorpeltransplantation sicherlich eine prothetische Versorgung brauchen. Die Patienten selbst können dann in ihren angestammten Beruf wieder arbeiten. Sportler können ½ Jahr postoperativ wieder zu ihrer Sportart zurückkehren</p>
<b>Vivantes</b>	<p>Schmerzreduktion (geringerer VAS) und verbesserte Funktion, verbesserter Knie-score (KOOS, WOMAC, ICRS u.a.)</p> <p>Verbesserte Kniegelenkfunktion (verbesserte Belastbarkeit z.B. Laufstrecke, Kraftparameter u.a.)</p>



**8. Wie bewerten Sie den therapeutischen Nutzen der Anwendung der ACI bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ohne fortgeschrittene Arthrose im Vergleich zu anderen in der Versorgung angewandten Behandlungsmethoden? Wie bewerten Sie hierbei den Nutzen unter Berücksichtigung der verschiedenen Verfahren der ACI, nämlich der kollagen- und periostgedeckten ACI (ACI-C und ACI-P) sowie der matrixassoziierten ACI (ACI-M)?**

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Für große Knorpeldefekte des Kniegelenkes ist die ACI das Verfahren der Wahl und weist gute langfristige Ergebnisse auf [2,3]. Dies gilt für alle Arten der ACI Verfahren.
<b>Lukas-KH</b>	Gute Ergebnisse, Vergleich aber schwierig, da wir bei großen defekten ACI bevorzugen. Bevorzugen ACI-C
<b>DGOU</b>	<p>Bei Knorpelschäden über 2cm<sup>2</sup> ist die ACI das aktuell erfolgreichste Verfahren. Die einzige gut untersuchte Alternative ist die Mikrofrakturierung. Diese ist aber nur sinnvoll für kleine Schäden.</p> <p>Ich verstehe die Frage nicht gänzlich. Die Kollagen-gedeckte ACI ist auch eine Matrixgestützte ACI. Entscheidend ist der Vergleich mit oder ohne Periost. Periost führte nachgewiesen häufiger zu behandlungsbedürftigen Knorpelhypertrophien [10] und hat eine eigene Entnahmemorbidität. Zwischen den Matrix-gestützten ACI Verfahren gibt es keine validen Vergleichsstudien. Aktuell sind 2 Verfahren in Deutschland anwendbar. Beide wurden bisher nicht miteinander verglichen.</p>
<b>BPI</b>	<p>Im Gegensatz zu den knochenmarkstimulierende Techniken entsteht nach ACI meist ein Knorpelgewebe, das nach einer gewissen Reifungszeit hyaline oder hyalin-ähnliche Eigenschaften aufweist [1, 44, 91]. In einer Metaanalyse klinischer Studien, in denen im postoperativen Verlauf histologische Untersuchungen nach Mikrofrakturierung, osteochondralem Transfer und ACI durchgeführt wurden, konnte eine signifikante Korrelation zwischen guten klinischen und guten histologischen Befunden festgestellt werden, wobei die schlechtesten histologischen Ergebnisse nach Mikrofrakturierung gefunden wurden [44].</p> <p>In einer Langzeitstudie war die Bildung von Faserknorpel statt Knorpel mit hyalinen Eigenschaften oder auch Gefäßentstehung im Defekt mit vermehrten Schmerzen und funktioneller Beeinträchtigung verbunden [92]. Ähnliche Zusammenhänge wurden von anderen Autoren und nicht nur für das Kniegelenk beschrieben [14, 38, 46, 93, 94].</p> <p>Die ACI ist eine häufig noch recht zuverlässige Methode, selbst bei schwierigen Indikationen über viele Jahre hinweg signifikante Beschwerdereduktion zu ermöglichen und den künstlichen Ersatz des Kniegelenks zu verhindern oder zumindest zu verzögern [1, 14-18, 75, 76, 86, 95-100]. In einer Untersuchung von Versorgungsdaten in den USA nach Mikrofrakturierung, ACI und osteochondralem Transfer wurde eine signifikant höhere Prothesenrate für Patienten nach Behandlung mit Mikrofrakturierung festgestellt [101]. Andererseits wies die ACI im Beobachtungszeitraum von zwei Jahren die höchste Rate für einen erneuten operativen Eingriff auf, der in der überwiegenden Zahl der Fälle wegen einer höhergradigen Implantathypertrophie (Grad 3 oder 4) notwendig wurde. Die Daten der Studie stammen aus einer Zeit, in der in den USA noch keine ACI der zweiten oder dritten Generation verfügbar war (also keine ACI-C oder ACI-M), so dass es sich in der Studie um Ergebnisse der periostgedeckten ACI (ACI-P) handelt.</p> <p>Bei ACI-Verfahren der zweiten und dritten Generation, also einer ACI unter Verwendung eines Biomaterials, treten klinisch relevante Hypertrophien nur noch selten auf [1, 2], was mit ein Grund dafür ist, warum sich deren klinische Ergebnisse und die Wirtschaftlichkeit im Vergleich zur ACI-P verbessert haben [47, 61]. In einer Netzwerk-Metaanalyse von 19 klinischen Studien mit höchstem Evidenzniveau waren die Re-Operationsraten einer matrixgedeckten ACI im 10-Jahresverlauf dann auch signifikant niedriger als die der Mikrofrakturierung und des osteochondralen Transfers [46]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einem anderen systematischen Review publiziert [59].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>In einer kürzlich in Deutschland durchgeführten Versorgungsforschungsstudie auf Basis einer repräsentativen GKV Routinedatenbank von 4 Millionen Versicherten wurden aus den Jahren 2012 bis 2013 152 ACI-M Patienten bzw. 6.273 Patienten mit Mikrofrakturierung erfasst und als primärer Endpunkt Re-Operationsraten über einen Zeitraum von 2 Jahren analysiert [102]. 19 ACI-M Patienten (12,5%) bzw. 1271 Patienten nach Mikrofrakturierung (20,3%) wurden erneut operiert.</p> <p>Somit lag die Rate an Re-Operationen in der Gruppe mit Mikrofrakturierung signifikant höher (<math>p=0.0199</math>). Auch in der adjustierten Analyse nach Propensity Score Matching (je 127 Patienten) blieb der Vorteil hinsichtlich weniger Re-Operationen in der ACI-M Gruppe bestehen (<math>p=0.0498</math>).</p> <p>Ferner konnte in der bereits zitierten Metaanalyse [14] von 89 Studien mit 3.894 Patienten für die Gruppe der Patienten mit ACI (darunter verschiedene ACI-Verfahren mit unterschiedlicher arzneimittelrechtlicher Zulassung) auch im langfristigen Verlauf (<math>\geq 10</math> Jahre) noch eine klinisch bedeutsame Schmerzreduktion festgestellt werden (<math>p &lt; 0.001</math>). Für die Patientengruppe mit Mikrofrakturierung hingegen, war dies schon im mittelfristigen Verlauf nicht mehr der Fall (<math>p &lt; 0.001</math>), wobei der chronische Knieschmerz als Zeichen der Arthroseentstehung und als Prädiktor für den künstlichen Gelenkersatz gilt [89, 90].</p> <p>Diese Ergebnisse werden durch eine andere Metaanalyse klinischer Studien mit Evidenzlevel 1 und 2 unterstützt, in der gezeigt werden konnte, dass nach Anwendung der Mikrofrakturierung, auch unabhängig von der behandelten Defektgröße, ab 5 Jahren mit einem Therapieversagen und arthrotischen Veränderungen zu rechnen ist [103]. Ähnliche Daten für asiatische Patienten im mittleren Lebensalter wurden kürzlich von Kim et al. [104] publiziert.</p> <p>Ob neuere Methoden, wie Minced Cartilage unter Verwendung von zerkleinertem autologen Knorpelgewebe (ohne oder mit zusätzlicher Mikrofrakturierung), im Gegensatz zur Mikrofrakturierung, ähnlich zuverlässige Langzeitergebnisse wie die ACI ermöglichen, ist noch nicht geklärt. In den wenigen zu Minced Cartilage publizierten Studien wurden für den kurzfristigen Verlauf zwar überwiegend gute klinische Ergebnisse berichtet, die Ergebnisse im MOCART Score nach 6 und 12 Monaten, die in einer klinischen Studie zur ACI nach 12 Monaten für gute Langzeitergebnisse prädiktiven Charakter gezeigt haben [92], sind bisher jedoch als unbefriedigend zu bezeichnen [105, 106].</p> <p>Zusammenfassend weisen Methoden, wie ACI-C und ACI-M, besonders bei größeren Läsionen und längeren Verlaufszeiten die besten mittel- bis langfristigen Ergebnisse unter den genannten Verfahren der biologischen Knorpelrekonstruktion mit den geringsten Komplikations- und Re-Operationsraten auf [1, 3, 14, 46, 57-61], worin ihr therapeutischer Nutzen im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden zu sehen ist.</p> <p>Aufgrund der oben und der unter Punkt 10 beschriebenen Probleme und Aspekte wird die ACI-P nach unserer Kenntnis in der BRD nicht mehr oder kaum noch angewendet.</p>
<b>Diakovere Anastift</b>	<p>Die Erfahrung aus der Klinik zeigt: Der therapeutische Nutzen ist insbesondere bei großen Knorpeldefekten (<math>&gt; 2\text{cm}^2</math>) relevant und in Studien nachgewiesen.</p> <p>Wir haben aus dem klinischen Alltag weder Erfahrung mit der matrixassoziierten ACI noch mit der periostrgedeckten ACI.</p>
<b>Dr. Ruhнау</b>	<p>Im Vergleich zu anderen Verfahren zur Versorgung symptomatischer Knorpelschäden ohne fortgeschrittene Arthrose besitzt die ACI die mit großem Abstand die beste Studienlage mit 16 Level I Studien sowie mehreren Langzeitstudien. Für Knorpeldefekte <math>&gt; 4\text{cm}^2</math> sind die Ergebnisse auch eindeutig besser als für die knochenmarkstimulierenden Techniken. Leider wurden die meisten Studien mit relativ kleinen Defektgrößen durchgeführt, sodass die Überlegenheit der ACI bei großen und sehr großen Defekten gegenüber der MIF nicht zum Tragen kommt. Außerdem besteht die Stärke der ACI im mittel- und langfristigen Ergebnis und die meisten Studien wurden und werden im Kurzzeitergebnis über 1-maximal 3 Jahre ausgewertet. In diesem Zeitraum kommt die Überlegenheit der ACI noch nicht zum Tra-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>gen.“ Minced Cartilage“ erreicht im kurzfristigen Zeitraum ähnlich gute Ergebnisse wie die ACI, was sie aber für den mittel- und langfristige Zeitraum erst noch beweisen muss.</p> <p>Der Nutzen der ACI ist immens, da er bei jungen Patienten meist langfristig hervorragende Ergebnisse erzielen kann, die mit keiner anderen bisher auf dem Markt befindlichen Therapie zu erreichen ist und diesen Patienten möglicherweise eine Endoprothese im Verlauf erspart oder diese zumindest um 10-20 Jahre hinauschiebt, was die Lebensqualität und letztendlich auch die Folgekosten erheblich reduziert.</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Im Vergleich zu anderen Verfahren zur Versorgung symptomatischer Knorpelschäden ohne fortgeschrittene Arthrose besitzt die ACI die mit großem Abstand beste Studienlage mit 16 Level I Studien sowie mehreren Langzeitstudien [24,38,89,90,99,97,100]. Für Knorpeldefekte &gt; 4cm<sup>2</sup> sind die Ergebnisse auch eindeutig besser als für die knochenmarkstimulierenden Techniken [87,84].</p> <p>Auch bei kleineren Defekten konnte insbesondere Überlegenheit in den Subscores der Lebensqualität gezeigt werden [82,84,86,90].</p> <p>Dies ist wahrscheinlich unter anderem durch die bessere Qualität des Regeneratgewebes bedingt. Wie oben bereits ausgeführt entsteht bei der Mikrofrakturierung ein Faserknorpel, der mechanisch nicht so belastbar ist, wie der hyaline Knorpel. Außerdem wird die subchondrale Knochenlamelle verletzt. Bei der ACI entsteht jedoch ein hyalin-ähnliches Gewebe [89,90]. Leider wurden die meisten Studien mit relativ kleinen Defektgrößen durchgeführt, sodass die Überlegenheit der ACI bei großen und sehr großen Defekten gegenüber der Mikrofrakturierung nicht zum Tragen kommt. Jedoch konnten auch bei kleineren Defekten (ca. 2cm<sup>2</sup>) zuletzt auch Level I Studien zumindest in den Subscores signifikant bessere Ergebnisse der ACT im Vergleich zur Mikrofrakturierung zeigen [79,84,86]. Außerdem besteht die Stärke der ACI im mittel- und langfristigen Ergebnis und die meisten Studien wurden und werden im Kurzeitergebnis über 1-maximal 3 Jahre ausgewertet. In diesem Zeitraum kommt die Überlegenheit der ACI noch nicht zum Tragen. Jedoch konnte eine Metaanalyse eine langfristige Schmerzreduktion nach ≥10 Jahren bei der ACI zeigen, wohingegen bei der Mikrofrakturierung diese schon im mittelfristigen Verlauf nicht mehr gegeben war [17].</p> <p>Der Nutzen der ACI (ACI-C, ACI-M) ist immens, da er bei jungen Patienten meist langfristig hervorragende Ergebnisse erzielen kann, die mit keiner anderen bisher auf dem Markt befindlichen Therapie zu erreichen ist und diesen Patienten möglicherweise eine Endoprothese im Verlauf erspart oder diese zumindest um 10-20 Jahre hinauschiebt, was die Lebensqualität und letztendlich auch die Folgekosten erheblich reduziert. Bei größeren Knorpeldefekten über 3-4cm<sup>2</sup> stellt sie nach heutigem wissenschaftlichem Stand die einzig in BRD verfügbare effektive regenerative gelenkerhaltende Behandlungsmethode dar.</p> <p>Die ACI-P wurde aufgrund der häufigeren Komplikationsraten mit Implantathypertrophie und der Notwendigkeit zur Revisionsoperation mittlerweile zunehmend verlassen. Die ACI-C Und ACI-M zeigen deutlich geringere Komplikationsraten und eine Revisionsrate, die signifikant niedriger als die der Mikrofrakturierung ist [17,84,9]</p>
<b>QKG</b>	<p>Im Vergleich zu anderen Verfahren zur Versorgung symptomatischer Knorpelschäden ohne fortgeschrittene Arthrose besitzt die ACI die mit großem Abstand beste Studienlage mit 16 Level I Studien sowie mehreren Langzeitstudien [24,38,89,53,98,90,89,99,97,100]. Für Knorpeldefekte &gt; 4cm<sup>2</sup> sind die Ergebnisse auch eindeutig besser als für die knochenmarkstimulierenden Techniken [87,84].</p> <p>Auch bei kleineren Defekten konnte insbesondere Überlegenheit in den Subscores der Lebensqualität gezeigt werden [82,84,86,90].</p> <p>Dies ist wahrscheinlich unter anderem durch die bessere Qualität des Regeneratgewebes bedingt. Wie oben bereits ausgeführt entsteht bei der Mikrofrakturierung ein Faserknorpel, der mechanisch nicht so belastbar ist, wie der hyaline Knorpel. Außerdem wird die subchondrale Knochenlamelle verletzt. Bei der ACI entsteht jedoch ein hyalin-ähnliches Gewebe [89,90]. Leider wurden die meisten Studien mit relativ kleinen Defektgrößen durchgeführt, sodass die Überlegenheit der ACI bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>großen und sehr großen Defekten gegenüber der Mikrofrakturierung nicht zum Tragen kommt. Jedoch konnten auch bei kleineren Defekten (ca. 2cm<sup>2</sup>) zuletzt auch Level I Studien zumindest in den Subscores signifikant bessere Ergebnisse der ACT im Vergleich zur Mikrofrakturierung zeigen [79,84,86]. Außerdem besteht die Stärke der ACI im mittel- und langfristigen Ergebnis und die meisten Studien wurden und werden im Kurzzeitergebnis über 1-maximal 3 Jahre ausgewertet. In diesem Zeitraum kommt die Überlegenheit der ACI noch nicht zum Tragen. Jedoch konnte eine Metaanalyse eine langfristige Schmerzreduktion nach ≥10 Jahren bei der ACI zeigen, wohingegen bei der Mikrofrakturierung diese schon im mittelfristigen Verlauf nicht mehr gegeben war [17]. Der Nutzen der ACI (ACI-C, ACI-M) ist immens, da er bei jungen Patienten meist langfristig hervorragende Ergebnisse erzielen kann, die mit keiner anderen bisher auf dem Markt befindlichen Therapie zu erreichen ist und diesen Patienten möglicherweise eine Endoprothese im Verlauf erspart oder diese zumindest um 10-20 Jahre hinausschiebt, was die Lebensqualität und letztendlich auch die Folgekosten erheblich reduziert. Bei größeren Knorpeldefekten über 3-4cm<sup>2</sup> (&gt; 2,5cm<sup>2</sup> bei jungen aktiven Patienten [2]) stellt sie nach heutigem wissenschaftlichem Stand die einzig in BRD verfügbare effektive regenerative gelenkerhaltende Behandlungsmethode dar. Die ACI-P wurde aufgrund der häufigeren Komplikationsraten mit Implantathypertrophie und der Notwendigkeit zur Revisionsoperation mittlerweile zunehmend verlassen. Die ACI-C und ACI-M zeigen deutlich geringere Komplikationsraten und eine Revisionsrate, die signifikant niedriger als die der Mikrofrakturierung ist [17,84,9]</p>
<b>Dr. Schauf</b>	<p>Aufgrund der guten Langzeitergebnisse und weniger lokalen Komplikationen (Osteophytenbildung nach Mikrofrakturierung) ist die ACI-M die Methode der Wahl. ACI-C + ACI-P haben schlechtere Ergebnisse.</p>
<b>Dr. Witwity</b>	<p>Der therapeutische Nutzen der Anwendung der ACI ist eine hohe Rekonvaleszenz, Erhaltung einer guten Lebensqualität, Rückkehr zu Sportarten im Vergleich zu anderen Methoden, z.B. prothetische Versorgung.</p> <p>Auch die anderen Verfahren, wie kollagen- und periostgedeckten ACI, (ACI-C und ACI-P) sowie der matrixassoziierten ACI zeigen gute, postoperative Ergebnisse mit einer sehr gut erhöhten Lebensqualität</p>
<b>Vivantes</b>	<p>Methode ist evaluiert, klinische Ergebnisse liegen vor, geeignet für größere Knorpeldefekte, auch in Kombination mit Spongiosaplastik. Membran kann sicher am gesunden Knorpel befestigt werden.</p> <p>Matrixassoziiertes Verfahren am sichersten. Keine Entnahmemorbidität, keine überschießende Proliferation.</p>

**9. Welche methodenspezifischen Risiken/ unerwünschte Wirkungen sehen Sie bei der Anwendung der ACI? Gibt es unterschiedliche Risiken/unerwünschte Wirkungen hinsichtlich der ACI-C, ACI-P sowie der ACI-M?**

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Transplantatversagen, Schmerzpersistenz, Transplantathypotrophie, Transplantathypertrophie, Arthrofibrose [4]
<b>Lukas-KH</b>	Generell postop. Reizerscheinungen des Gelenkes möglich; selten unzureichende Einheilung
<b>DGOU</b>	ACI-M/C: Transplantatversagen (selten), Hypertrophien (selten behandlungsbedürftig). ACI-P: siehe oben Punkt 10.
<b>BPI</b>	<p>Da die ACI für die Knorpelentnahme und spätere Zelltransplantation zwei operative Eingriffe erfordert, ist der Patient den potenziell auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen von zwei Eingriffen ausgesetzt.</p> <p>Als weitere methodenspezifische Risiken sind Unverträglichkeitsreaktionen zu nennen, die gegen einen der Inhaltsstoffe einer ACI auftreten können, wie z.B. bei einer ACI-C oder ACI-M im Zusammenhang mit dem verwendeten Bio- bzw. Trägermaterial. Derartige Komplikationen sind selten und können auch nach Mikrofrakturierung oder ähnlichen Methoden unter zusätzlicher Verwendung eines Biomaterials entstehen.</p> <p>Ein anderes methodenassoziiertes Risiko der ACI besteht in einer Implantatverwechslung, die zu Unverträglichkeits- oder Abstoßungsreaktionen führen kann und auch die mögliche Verwechslung von Seren bei der Implantatherstellung kann zu allen hiermit verbundenen Risiken führen. Ein solcher Fall ist nach unserer Kenntnis bisher allerdings noch nicht beschrieben.</p> <p>Bei eingetretener Kontamination der Knorpelzellen mit Keimen während ihrer Entnahme oder der Phase der Zellkultivierung kann keine Implantatauslieferung erfolgen und die Entnahme der Chondrozyten für eine ACI war umsonst. Gleiches gilt für den Fall, dass sich die Zellen nicht ausreichend vermehren lassen, sie die in den Spezifikationen festgelegten Qualitätskriterien nicht erfüllen oder der Patient zum geplanten Zeitpunkt der ACI nicht operabel ist.</p> <p>Bei einer Implantatablösung kann es zum Therapieversagen und/oder zur Bildung eines freien Gelenkkörpers kommen, was allerdings auch bei anderen Methoden möglich ist. Klinisch relevante Implantathypertrophien (Grad 3 und 4) sind vor allem für die ACI-P bekannt und müssen ggf. in einem arthroskopischen Revisionseingriff abgetragen werden, was dann sekundär in einem erhöhten Risiko für ein Implantatversagen resultiert [107].</p> <p>Die zellbasierte Regeneration von Knorpel mit hyalinen Eigenschaften wird nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand durch die Verwendung noch gut differenzierter Chondrozyten und weniger durch stromale Knochenmarkzellen oder mesenchymale Stammzellen (MSC) vermittelt [108-111]. Aber nicht nur in-vitro, sondern auch in klinischen Studien ist eine gute chondrozytäre Genexpression mit einer besseren Regeneratqualität und besseren klinischen Ergebnissen verbunden [94, 112].</p> <p>In präklinischen Studien zur Produktcharakterisierung konnte in diesem Zusammenhang gezeigt werden, dass in der BRD im Verkehr befindliche ACI-M Produkte und daraus entstehendes Knorpelgewebe, überwiegend differenzierte Chondrozyten mit einer guten Aggrekan- und Kollagen-Typ-II Synthese enthalten [113-116].</p> <p>Verschiedene extrazelluläre Matrixmoleküle die von differenzierten artikulären Chondrozyten synthetisiert werden, wie z.B. die wasserbindenden Proteoglykane des hyalinen Knorpels oder auch das N-terminale Propeptid von Kollagen-Typ-II, die beide in Faserknorpel ja nur gering bis gar nicht enthalten sind, wirken antiangiogen und damit inhibierend auf die Endothelinvasion und Knochenbildung [117-120]. In Verbindung mit seinen schlechteren biomechanischen Eigenschaften erklärt dies auch, warum fibröser im Vergleich zu Knorpel mit hyalinen Eigenschaften häufiger wieder einer frühzeitigen Degeneration unterliegt und warum nach klassischer oder matrixgekoppelter Mikrofrakturierung (AMIC) regelmäßig teils er-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>hebliche Verknöcherungen entstehen [1, 108, 121-128].</p> <p>Eine wesentliche Ursache hierfür wird in der intrinsisch bestehenden Programmierung mesenchymaler Stammzellen zur hypertrophen Differenzierung mit Neigung zur enchondralen Ossifikation (Knochenbildung) gesehen [109, 110], was in dieser Form selbst bei expandierten Chondrozyten in der Regel nicht beobachtet wird [110, 129]. Für alle in der BRD rechtmäßig in Verkehr befindlichen ACI-Produkte, müssen neben Untersuchungen zur Sterilität auch solche zur Zahl, Vitalität und Qualität der Chondrozyten vor Auslieferung an die Kliniken durchgeführt werden. Produkte, die die hierfür mit den Behörden zuvor in Spezifikationen festgelegten Qualitätskriterien nicht erfüllen, dürfen auch nicht für die Behandlung von Patienten freigegeben werden.</p> <p>Für die ACI wurde in mehr als 25 Jahren klinischer Anwendung bei Zehntausenden von Patienten noch nie eine maligne Entartung oder ein ähnlich schwerwiegendes Risiko beschrieben [130]. Die Kultivierung der Chondrozyten mit den von den Arzneimitteln überwachenden Behörden für die Transplantatherstellung genehmigten Methoden führt nicht zu tumorigenen Veränderungen ihres Genoms, was für alle ACI-Produkte vor Erlangung ihrer Verkehrsfähigkeit von den Antragstellern geprüft werden muss [130-132].</p> <p>Der aus in-vitro angezüchteten Chondrozyten entstehende Knorpel weist – im Gegensatz zu dem, der aus mesenchymalen Stammzellen des Knochenmarks entsteht – eine hohe epigenetische Vergleichbarkeit bzw. Identität (99%) mit nativem Gelenkknorpel auf [133]. Neben der Wirksamkeit, sprechen diese Daten auch für die hiermit assoziierten Sicherheitsaspekte der ACI und andererseits gegen die der Mikrofrakturierung und ähnlicher Methoden, wobei Wirksamkeit und Sicherheit der ACI auch in mehreren klinischen Studien (darunter prospektiv randomisierte mit Evidenzlevel 1) und metanalytischen Auswertungen im kurz- bis langfristigen Verlauf gezeigt werden konnte [1, 13, 14, 39-41, 43, 46, 47, 51, 54-56, 60, 134].</p> <p>In randomisierten und anderen Untersuchungen (mit teils großen Patientenkollektiven und besonders bei minimalinvasiver Anwendung), zeigen sich für ACI-C und ACI-M im Vergleich zur ACI-P eindeutig niedrigere Komplikationsraten, kürzere Rehabilitationszeiten, bessere histologische und klinische Ergebnisse und im Langzeitverlauf auch eine bessere Wirtschaftlichkeit [46, 47, 86, 95, 135-144].</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Es gibt keine methodenspezifische Risiken/unerwünschte Wirkungen der ACI, folglich gibt es auch keine Risiken/unerwünschte Wirkungen der ACI-C,ACI-P oder ACI-M.</p> <p>Es muss beachtet werden, dass für die Anwendung der ACI 2 Operationen notwendig sind (Entnahme + Transplantation)</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Für die ACI gibt es kein nachweisbares Risiko im Sinne einer erhöhten Entartungsrate. Allergische Reaktionen sind bei Chondrosphere und Spheroc, da rein autolog, ausgeschlossen und bei Novocart 3D relativ selten, bei Novocart Inject sehr selten bei, Bioceed C selten. Das Infektionsrisiko ist bei allen ACI-Verfahren nicht größer als bei einer Arthroskopie bzw. einer Miniarthrotomie. Das Risiko der Implantathypertrophie ist bei der ACI-P am höchsten.</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Für die ACI gibt es kein nachweisbares Risiko im Sinne einer erhöhten Entartungsrate. Das Infektionsrisiko ist bei allen ACI-Verfahren nicht größer als bei einer Arthroskopie bzw. einer Miniarthrotomie. Weiterhin ist die ACI mit zwei operativen Eingriffen assoziiert. Die ACI erscheint dennoch – auch in Abgrenzung zu anderen knorpelregenerativen Verfahren – sehr sicher. Typische Komplikationen sind die Transplantathypertrophie (in klinisch relevanter Form mit der ACI-P assoziiert), die Delamination und die insuffiziente Regeneratbildung. Eine erneute ACI ist dann jedoch möglich bei Beachtung der Indikationskriterien. Abstoßungsreaktionen gegen die autologen Zellen oder die derzeit zur Applikation eingesetzten Biomaterialien sind entweder nicht bekannt oder nur sehr selten. Die Komplikationsrate der ACI weist jedoch insgesamt eine geringe Komplikationsrate auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit der ACI wurde auch in den Level I Studien zur europäischen Arzneimittelzulassung bestätigt [93,99].</p>

Einschätzende(r)	Antwort
<b>QKG</b>	Für die ACI gibt es kein nachweisbares Risiko im Sinne einer erhöhten Entartungsrate. Das Infektionsrisiko ist bei allen ACI-Verfahren nicht größer als bei einer Arthroskopie bzw. einer Mini-arthrotomie. Weiterhin ist die ACI mit zwei operativen Eingriffen assoziiert. Die ACI erscheint dennoch – auch in Abgrenzung zu anderen knorpelregenerativen Verfahren – sehr sicher. Typische Komplikationen sind die Transplantathypertrophie (in klinisch relevanter Form mit der ACI-P assoziiert), die Delamination und die insuffiziente Regeneratbildung. Eine erneute ACI ist dann jedoch möglich bei Beachtung der Indikationskriterien. Abstoßungsreaktionen gegen die autologen Zellen oder die derzeit zur Applikation eingesetzten Biomaterialien sind entweder nicht bekannt oder nur sehr selten. Die Komplikationsrate der ACI weist jedoch insgesamt eine geringe Komplikationsrate auf. Die Sicherheit und Wirksamkeit der ACI wurde auch in den Level I Studien zur europäischen Arzneimittelzulassung bestätigt [93,99].
<b>Dr. Schauf</b>	Die OP-spezifischen Risiken der ACI-M sind gering. Teilweise passagere Knochenödem für 3-6 Monate postop.
<b>Dr. Witwity</b>	Bei Entnahme von Knorpel und Anzüchten können sich nicht suffiziente Chondrozyten bilden. Nichtanwachsen der Chondrozyten.
<b>Vivantes</b>	Bei ungünstiger Lage und schlechter Befestigung kann das Implantat sich lösen.

## C Medizinische Notwendigkeit

### 10. Bitte benennen Sie erkrankungsspezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der ACI am Kniegelenk begründen können.

Einschätzende(r)	Antwort
LMU	Vermeidung einer Arthroseentstehung bei symptomatischen Knorpeldefekten bei jungen Patienten
Lukas-KH	Große Defekte, s.o.
DGOU	Großer, symptomatischer (Schmerzen, Schwellung) Knorpelschaden bei sonst guter Knorpelsituation. Patient unter 50 Jahren.
BPI	<p>Hinsichtlich der Größe eines vollschichtigen Knorpelschadens des Kniegelenks konnte gezeigt werden, dass bei Defekten über 2 cm<sup>2</sup> Flächenausdehnung der angrenzende Knorpel bei Belastung signifikant höheren biomechanischen Kräften ausgesetzt wird, als dies bei kleineren Läsionen der Fall ist [145]. In einer Studie [24] mit 221 Patienten (Ø Alter bei Diagnose: 26,1 Jahre), bei denen aufgrund einer Osteochondrosis dissecans (OD) ein aus der Kniegelenkfläche ausgelöstes Knorpel-Knochen-Fragment chirurgisch entfernt werden musste (Ø Defektgröße: 2,9 cm<sup>2</sup>), wurde im weiteren Spontanverlauf eine kontinuierlich ansteigende Arthroserate (12% nach 5 Jahren, 17% nach 10 Jahren, 26% nach 15 Jahren, 39% nach 20 Jahren und 70% nach 30 Jahren) gefunden.</p> <p>Als Konsequenz hiervon, trat mit der Zeit auch eine zunehmende Konversionsrate zum künstlichen Gelenkersatz ein. Auch in dieser Studie war eine Defektgröße über 2 cm<sup>2</sup> mit einem signifikant erhöhten Arthrose- und Prothesenrisiko im Spontanverlauf verbunden [24]. Ähnlich größenabhängige Zusammenhänge und Arthroserisiken für chondrale und osteochondrale Defekte wurden von anderen Autoren und nicht nur für das Knie publiziert [25, 26, 145-151].</p> <p>In Anbetracht der beschriebenen klinischen und grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisse, besteht in der Fachliteratur daher Konsens darüber, dass lokalisierte Knorpelschäden des Kniegelenks, vor allem nach dem Schluss der Wachstumsfugen, die Entstehung einer frühzeitigen Arthrose begünstigen und dass dieses Risiko mit dem Ausmaß, der Lokalisation und Chronifizierung der initialen Knorpelschädigung und dem Alter der Patienten zunimmt [1, 23-27, 152-156].</p> <p>Wie oben vor dem Hintergrund der bestverfügbaren Evidenz dargestellt, sollte die Indikation für Methoden wie der Mikrofrakturierung oder auch Mosaikplastik als primäres Behandlungsverfahren besonders bei größeren Knorpelschäden wohl abgewogen werden, da bei ausbleibendem Therapieerfolg die Wahrscheinlichkeit zunimmt, dass eine frühzeitige Arthrose die Versorgung mit einer Endoprothese notwendig macht [1, 2], was gerade bei Patienten vor der siebten Lebensdekade mit erheblichen Risiken verbunden ist.</p> <p>Bei lokalisierten Defekten über 2-4 cm<sup>2</sup> Flächenausdehnung, weisen Methoden wie die ACI-C und ACI-M, die besten Langzeitergebnisse mit den geringsten Komplikations- und Revisionsraten auf [1, 3, 14, 46, 57-61], weshalb sie hinsichtlich der gefragten erkrankungsspezifischen Aspekte die medizinische Notwendigkeit der ACI am Kniegelenk für diese Indikationen begründen.</p>
Diakovere Annastift	Größe des Knorpeldefektes
Dr. Ruhnau	Isolierte Knorpeldefekte III u. IV Grades besitzen bekanntlich keine Selbstheilungstendenz, sondern eher die Tendenz zur Progression oder der sekundären Beteiligung des Knochens über ein KM-Ödem und Zysten. Ab 4cm <sup>2</sup> gibt es bis heute kein knorpelregeneratives Verfahren, das ähnlich gute klinisch und histologische Ergebnisse wie die ACI liefert
DGOU (2)	Isolierte Knorpeldefekte III u. IV Grades und Osteochondrale Läsionen (Knorpel-Knochen-Defekte) besitzen bekanntlich keine Selbstheilungstendenz, sondern eher die Tendenz zur Progression oder der sekundären Beteiligung des Knochens über



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>ein KM-Ödem und Zysten [32,60,67]. Dies führt im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer frühzeitigen Arthrose mit der Notwendigkeit der Endoprothesenimplantation bereits im frühen Alter. Ab 4cm<sup>2</sup> gibt es bis heute kein knorpelregeneratives Verfahren, das ähnlich gute klinisch und histologische Ergebnisse wie die ACI liefert [17,30,87]. Besonders vor dem Hintergrund, dass eine Chronifizierung der Beschwerden mit schlechteren Ergebnissen vergesellschaftet ist, sollte eine möglichst frühzeitige Behandlung von vollschichtigen, symptomatischen Knorpeldefekten erfolgen, um eine Progredienz und Chronifizierung zu vermeiden [ 79]. Eine zu späte Therapie mit der ACI bei größeren Defekten kann über die Konsequenz früheren Verschleißes und einer Gelenkersatzoperation das Invaliditäts- und auch konsekutiv Mortalitätsrisiko erhöhen.</p> <p>Ein Therapieversuch mit Knochenmarkstimulierenden Verfahren sollte bei jungen Patienten mit Defekten &gt; 2-3cm<sup>2</sup> wegen der Komplikationen und nachfolgend verminderter Effektivität einer ACI unbedingt vermieden werden.[10/13]</p>
<b>QKG</b>	<p>Isolierte Knorpeldefekte III u. IV Grades und Osteochondrale Läsionen (Knorpel-Knochen-Defekte) besitzen bekanntlich keine Selbstheilungstendenz, sondern eher die Tendenz zur Progression oder der sekundären Beteiligung des Knochens über ein KM-Ödem und Zysten [32,60,67].</p> <p>Dies führt im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer frühzeitigen Arthrose mit der Notwendigkeit der Endoprothesenimplantation bereits im frühen Alter. Ab 4cm<sup>2</sup> gibt es bis heute kein knorpelregeneratives Verfahren, das ähnlich gute klinisch und histologische Ergebnisse wie die ACI liefert [17,30,87].</p> <p>Besonders vor dem Hintergrund, dass eine Chronifizierung der Beschwerden mit schlechteren Ergebnissen vergesellschaftet ist, sollte eine möglichst frühzeitige Behandlung von vollschichtigen, symptomatischen Knorpeldefekten erfolgen, um eine Progredienz und Chronifizierung zu vermeiden [79]. Eine zu späte Therapie mit der ACI bei größeren Defekten kann über die Konsequenz früheren Verschleißes und einer Gelenkersatzoperation das Invaliditäts- und auch konsekutiv Mortalitätsrisiko erhöhen.</p> <p>Ein Therapieversuch mit Knochenmarkstimulierenden Verfahren sollte bei jungen Patienten mit Defekten &gt; 2-3cm<sup>2</sup> wegen der Komplikationen und nachfolgend verminderter Effektivität einer ACI unbedingt vermieden werden.[10/13]</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Schmerzen, verminderte Belastbarkeit, Schwellung, Arbeitsunfähigkeit
<b>Dr. Witwity</b>	Osteochondritis dissecans. Osteochondrale Läsion. Knorpelverletzungen bei Jugendlichen und Sportlern, bei welchen eine prothetische Versorgung noch nicht indiziert ist
<b>Vivantes</b>	Biologisch-anatomisches Verfahren. nachweis von hyalinprodizierenden Zellen. Gute bionechanische Eigenschaften. Vermeidung der Krankheitsprogression!

**11. Bitte benennen Sie therapiespezifische Aspekte, welche die medizinische Notwendigkeit der Anwendung der ACI am Kniegelenk begründen können.**

Einschätzende(r)	Antwort
LMU	Kein adäquates alternatives Therapieverfahren für große Knorpeldefekte
Lukas-KH	Ggf. bei tief reichenden Defekten zusätzlich autologe Spongiosaplastik erforderlich
DGOU	Füllung des Defektes (>2cm <sup>2</sup> ), Abnahme von Aktivierungen/Ergüssen, Verzögerung/Vermeidung einer Arthrose.
BPI	<p>Die wichtigsten therapiespezifischen Aspekte, von denen nach dem derzeitigen Kenntnisstand angenommen wird, dass die ACI bei größeren Läsionen zu besseren Langzeitergebnissen führt, müssen im Kontext mit den Konsequenzen eines Knorpelschadens und den Eigenschaften und Limitationen der anderen zur Verfügung stehenden Methoden der biologischen Knorpelrekonstruktion gesehen werden.</p> <p>Pathologische Druckbelastungen beim chondralen oder osteochondralen Defekt verursacht durch eine Reduktion der Last übertragenden Flächen, können zu einer Veränderung der Gelenk- bzw. Knorpelhomöostase führen [23]. Mit zunehmendem Defektausmaß nimmt die Stresswirkung zu und die Kompensationsfähigkeit der noch intakten Knorpel- bzw. Gelenkfläche ab [145, 150], was der angenommene Grund dafür ist, warum mit der Größe eines Knorpelschadens auch das resultierende Arthroserisiko im Spontanverlauf zunimmt [1, 2].</p> <p>Nach Eröffnung des Knochenmarkraums durch Mikrofrakturierung oder Anbohrung entsteht meist biomechanisch minderwertiger Faserknorpel und nicht selten eine unvollständige Defektauffüllung.</p> <p>Auch folgt der Perforation der subchondralen Knochenlamelle oft ihre reaktive Verdickung mit Vaskularisation und Sklerose, intraläsionaler Osteophyten- und subchondraler Zystenbildung. Als Konsequenz hiervon kann ein irreparabler Schaden entstehen, der zum einen mit einer fortschreitenden Ausdünnung und Degeneration des darüber gelegenen Knorpelgewebes und zum anderen mit Langzeitveränderungen im Knochen, ähnlich wie bei manifester Osteoporose, assoziiert ist [42, 122, 125, 157-159].</p> <p>Die beschriebenen degenerativen Veränderungen treten mit einer gewissen Latenzzeit ein. So nimmt auch die Inzidenz adverser intraläsionaler Verknöcherungen nach Mikrofrakturierung mit der Zeit zu und erreicht häufig nach 4 bis 5 Jahren einen Höhepunkt [45]. In einer prospektiven Studie zur Mikrofrakturierung bestand dieses Problem bei über 90% der Patienten mit Therapieversagen. Auch wurde bei diesen Patienten im Vergleich zu solchen ohne vermehrte Knochenbildung ein zehnfach höheres Versagensrisiko (<math>p &lt; 0.01</math>) beobachtet [126]. Insgesamt können die beschriebenen Defizite kurz- bis mittelfristig dazu führen, dass nach anfänglicher Schmerz- und Beschwerdereduktion die Ergebnisse der Mikrofrakturierung wieder schlechter werden, besonders bei Defekten über 2-3 cm<sup>2</sup> [7, 14, 42, 103, 122, 123, 125-128, 160-165].</p> <p>Ferner scheint die Entstehung von Faserknorpel im behandelten Defekt mit signifikant geringeren Raten hinsichtlich der Wiederaufnahme sportlicher, also gelenkbelastender Aktivitäten assoziiert zu sein [166-169]. Für die ACI hingegen, werden ähnlich wie bei größeren Knorpelschäden auch beim sportlich aktiven Patienten noch überwiegend gute Ergebnisse nach längeren Verlaufszeiten berichtet [170-172], was indirekt auch für die Belastbarkeit des nach ACI entstandenen Knorpelgewebes spricht [1, 2].</p> <p>Zusammenfassend muss daher angenommen werden, dass Faserknorpel, wie er nach Mikrofrakturierung entsteht, die im Defektareal verlorengegangene lasttragende Funktion des gesunden hyalinen Knorpels auf Dauer nicht ersetzen kann und dass dieses Problem mit der Größe des Knorpelschadens, dem Ausmaß der Gelenkbelastung und dem Faktor Zeit zunimmt.</p> <p>Osteochondrale Transfervverfahren, wie die Mosaikplastik, gehen oft mit einer Entnahmemorbidität im Spenderareal und einer mangelnden Integration und der Bildung von Faserknorpel zwischen den in den Knorpeldefekt eingebrachten Knorpel-Knochenzylindern und dem Umgebungsknorpel im Empfängerlager einher. Das</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Press-fit-Einbolzen der Spenderzylinder und die verursachte Inkongruenz durch Stufenbildung zwischen den Oberflächen der einzelnen Zylinder und dem Umgebungs-knorpel resultiert in abnormalen Belastungsdrücken, beeinträchtigt die Integrität der beteiligten Knorpeloberflächen und kann so zu degenerativen Veränderungen der beteiligten Strukturen führen [173-175].</p> <p>Selbst bei makroskopisch optimaler Niveaueinpassung der Knorpel-Knochenzylinder in das Empfängerlager kann wegen der vorgegebenen und diskontinuierlichen Transplantatstrukturen keine ideale Oberflächenkongruenz erreicht werden, wobei dieses Problem mit der Zahl der eingebrachten Zylinder bzw. der Defektgröße naturgemäß zunimmt [47, 49, 50, 174, 175].</p> <p>Nach Anwendung der ACI hingegen ist dies möglich, da die von den transplantierten Knorpelzellen neu gebildete Knorpelgrundsubstanz anfänglich noch weich und formbar ist und sie sich somit auch während der Matrixreifung durch biomechanische Einflüsse der Gelenkoberfläche anpassen kann [174].</p> <p>Auch in Studien zur ACI hat sich eine gute Auffüllung des Knorpelschadens mit guter Regeneratqualität und Oberflächenintegrität bei fehlender Defektvaskularisation als wichtig für gute klinische Ergebnisse mit anhaltender Beschwerde- und Schmerzreduktion erwiesen [44, 91-94].</p> <p>Zusammenfassend sind also eine gute Defektauffüllung mit hyalinen statt fibrösen Eigenschaften des Regenerats in Verbindung mit einer guten Oberflächenkongruenz und Regeneratintegration bei fehlenden pathologischen Vaskularisations- und Verknöcherungsproblemen im Defekt bzw. Gelenk wichtige Voraussetzungen für langfristig gute klinische Ergebnisse.</p> <p>Die oben beschriebenen, therapiespezifischen Aspekte sind die in der Fachwelt angenommenen Gründe, warum die ACI bei Defekten über 2-4 cm<sup>2</sup> den anderen Methoden meist überlegen ist und warum sie in diesen Fällen, bei geeigneter Indikation und fehlenden Ausschlusskriterien, medizinisch notwendig und begründet ist.</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	Der zeitliche Aspekt könnte gegen die ACI sprechen (für Fälle bei denen man nicht auf die Anzüchtung warten kann).
<b>Dr. Ruhnau</b>	Wenn man einem Patienten die derzeit beste und den größtmöglichen Erfolg versprechende Therapie anbieten will, kommt man um die ACI nicht herum. Mit 80-85% guter und sehr guter Ergebnisse bei korrekter Indikationsstellung liegt sie besser als die Ergebnisse der Implantation einer Knie totalendoprothese
<b>DGOU (2)</b>	<p>Wenn man einem Patienten die derzeit beste in Deutschland verfügbare und den größtmöglichen Erfolg versprechende Therapie anbieten will, bleibt die ACI die aktuell erfolgreichste Methode bei größeren Knorpeldefekten. Mit 80-85% guter und sehr guter Ergebnisse bei korrekter Indikationsstellung liegt sie beispielsweise deutlich besser als die Ergebnisse der Implantation einer Knie totalendoprothese. Dies bei deutlich geringerer Komplikationsrate und deutlich besserer Kniegelenksfunktion. Die medizinische Notwendigkeit der ACI wird dabei auch vor allem durch die Nachteile der Alternativverfahren begründet. Wie bereits beschrieben, bildet sich im Rahmen der Mikrofrakturierung ein Faserknorpelgewebe, das mechanisch nicht ausreichend belastbar ist. Außerdem wird die eigentlich gesunde subchondrale Knochenlamelle im Defektgrund verletzt. Daher kann es nach initial guter Symptomreduktion im mittelfristigen Verlauf wieder zu einer Verschlechterung der Ergebnisse kommen (11,84,117, 115,116).</p> <p>Dieser Verlauf besteht bei der ACI nicht, oder im deutlich geringeren Ausmaß, da die Gewebequalität besser ist und ein hyalin-ähnliches Gewebe gebildet wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein gutes histologisches Gewebe zu einem besseren Ergebnis führt und die schlechtesten histologischen Ergebnisse nach Mikrofrakturierung gefunden wurden [30,97].</p> <p>Zusätzlich entstehen durch die Verletzung des Knochens im Rahmen der Mikrofrakturierung im Verlauf knöcherne Veränderungen, die ihrerseits die Bildung eines Regeneratknorpels verhindern können oder eine sekundäre Verschmälerung des Regenerates verursachen (Brown, Gobbi, Bert, Beck). Auch zeigte sich ein Zu-</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>sammenhang zwischen knöchernen Veränderungen und Häufigkeit von Therapieversagern [94]</p> <p>Im Vergleich zu Methoden wie der Mikrofrakturierung führt die ACI in der Regel zu einer besseren Defektauffüllung und biomechanisch höherwertigeren Strukturqualität des gebildeten Regeneratgewebes (also Knorpel mit hyalinen statt überwiegend fibrösen Eigenschaften). Im Vergleich zu Methoden wie der Mosaikplastik ermöglicht die ACI meist auch eine bessere Regeneratintegration und Oberflächenkongruenz. In präklinischen Untersuchungen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass diesen Aspekten, insbesondere bei größeren Knorpelschäden für gute mittel- bis langfristige Ergebnisse eine wichtige Bedeutung zukommt. Aus dieser strukturmorphologischen Überlegenheit heraus ergibt sich der jeweils verfahrens- bzw. therapiespezifische Stellenwert der ACI bei größeren Defekten, bei welchen die Kompensationsfähigkeit der noch verbliebenen, nicht geschädigten Gelenkfläche mit dem Umfang bzw. der Größe der Knorpelschadens auch zunehmend reduziert ist.</p> <p>Diese erwähnten Limitationen der Alternativverfahren in Kombination mit den sehr guten klinischen und histologischen Ergebnissen der ACI begründen die Notwendigkeit der ACI, insbesondere für größere Defekte. Weiterhin konnte die ACI bereits für viele Indikationen eine Überlegenheit im Vergleich zu den Alternativverfahren zeigen was die Wichtigkeit der ACI weiter unterstreicht.</p>
<b>QKG</b>	<p>Wenn man einem Patienten die derzeit beste in Deutschland verfügbare und den größtmöglichen Erfolg versprechende Therapie anbieten will, bleibt die ACI die aktuell erfolgreichste Methode bei größeren Knorpeldefekten. Mit 80-85% guter und sehr guter Ergebnisse bei korrekter Indikationsstellung liegt sie beispielsweise deutlich besser als die Ergebnisse der Implantation einer Knieendoprothese. Dies bei deutlich geringerer Komplikationsrate und deutlich besserer Kniegelenkfunktion.</p> <p>Die medizinische Notwendigkeit der ACI wird dabei auch vor allem durch die Nachteile der Alternativverfahren begründet. Wie bereits beschrieben, bildet sich im Rahmen der Mikrofrakturierung ein Faserknorpelgewebe, das mechanisch nicht ausreichend belastbar ist. Außerdem wird die eigentlich gesunde subchondrale Knochenlamelle im Defektgrund verletzt. Daher kann es nach initial guter Symptomreduktion im mittelfristigen Verlauf wieder zu einer Verschlechterung der Ergebnisse kommen [11,84,117, 115,116,120,121,122].</p> <p>Dieser Verlauf besteht bei der ACI nicht, oder im deutlich geringeren Ausmaß, da die Gewebequalität besser ist und ein hyalin-ähnliches Gewebe gebildet wird. Es konnte auch gezeigt werden, dass ein gutes histologisches Gewebe zu einem besseren Ergebnis führt und die schlechtesten histologischen Ergebnisse nach Mikrofrakturierung gefunden wurden [30,97].</p> <p>Zusätzlich entstehen durch die Verletzung des Knochens im Rahmen der Mikrofrakturierung im Verlauf knöcherne Veränderungen, die ihrerseits die Bildung eines Regeneratknorpels verhindern können oder eine sekundäre Verschmälerung des Regenerates verursachen [115, 120, 121, 122].</p> <p>Auch zeigte sich ein Zusammenhang zwischen knöchernen Veränderungen und Häufigkeit von Therapieversagern [94]. Im Vergleich zu Methoden wie der Mikrofrakturierung führt die ACI in der Regel zu einer besseren Defektauffüllung und biomechanisch höherwertigeren Strukturqualität des gebildeten Regeneratgewebes (also Knorpel mit hyalinen statt überwiegend fibrösen Eigenschaften). Im Vergleich zu Methoden wie der Mosaikplastik ermöglicht die ACI meist auch eine bessere Regeneratintegration und Oberflächenkongruenz.</p> <p>In präklinischen Untersuchungen und klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass diesen Aspekten, insbesondere bei größeren Knorpelschäden für gute mittel- bis langfristige Ergebnisse eine wichtige Bedeutung zukommt. Aus dieser strukturmorphologischen Überlegenheit heraus ergibt sich der jeweils verfahrens- bzw. therapiespezifische Stellenwert der ACI bei größeren Defekten, bei welchen die Kompensationsfähigkeit der noch verbliebenen, nicht geschädigten Gelenkfläche mit dem Umfang bzw. der Größe der Knorpelschadens auch zunehmend reduziert ist.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Diese erwähnten Limitationen der Alternativverfahren in Kombination mit den sehr guten klinischen und histologischen Ergebnissen der ACI begründen die Notwendigkeit der ACI, insbesondere für größere Defekte.</p> <p>Weiterhin konnte die ACI bereits für viele Indikationen eine Überlegenheit im Vergleich zu den Alternativverfahren zeigen was die Wichtigkeit der ACI weiter unterstreicht.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Wiedererlangen der Arbeitsfähigkeit, Vermeidung der Arthroseentwicklung
<b>Dr. Witwity</b>	Frühfunktionelle Behandlung. Die Muskulatur bleibt erhalten, 90 % des Kniegelenkes bleibt dem Patienten erhalten
<b>Vivantes</b>	Einsetzbar für größere Defekte >2cm <sup>2</sup> . Problemlose Zellgewinnung und Zellaufbereitung.

**12. Wie schätzen Sie die Relevanz der ACI-C und ACI-P sowie der ACI-M in der Versorgung von symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk ein?**

<b>Einschätzende(r)</b>	<b>Antwort</b>
<b>LMU</b>	Es besteht eine sehr hohe Relevanz für die ACI für die Behandlung von symptomatische Knorpeldefekte
<b>Lukas-KH</b>	hoch
<b>DGOU</b>	Sehr hohe Relevanz für Schäden größer als 2cm <sup>2</sup> (siehe oben).
<b>BPI</b>	<p>Besonders bei größeren Läsionen, weisen Methoden wie die ACI-C und ACI-M die besten mittel- bis langfristigen Ergebnisse unter den Verfahren der biologischen Knorpelrekonstruktion mit den geringsten Komplikations- und Re-Operationsraten und im Langzeitverlauf auch eine bessere Wirtschaftlichkeit auf [1, 3, 14, 46, 47, 55, 57-61], worin ihre Relevanz in der Versorgung lokalisiert vollschichtiger und klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks zu sehen ist.</p> <p>Im Vergleich zur ACI-P zeigen sich in randomisierten und anderen Untersuchungen (mit teils großen Patientenkollektiven und besonders bei minimalinvasiver Anwendung), für ACI-C und ACI-M eindeutig niedrigere Komplikationsraten, kürzere Rehabilitationszeiten und auch bessere histologische und klinische Ergebnisse [46, 47, 86, 95, 135-143]. Die ACI-P besitzt in der klinischen Routineversorgung daher keine große Bedeutung mehr.</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	Die Relevanz der ACI (unabhängig von ACI-C, ACI-P oder ACI-M) bei insbesondere bei Knorpeldefekten > 2cm <sup>2</sup> ist groß.
<b>Dr. Ruhnau</b>	Über 3-4cm <sup>2</sup> gibt es aktuell keine Alternative zur ACI, da sie mittel bis langfristig die besten Ergebnisse liefert. Im Übergangsbereich 2-3 cm <sup>2</sup> gibt es Alternativen wie Nanofrakturierung OCT oder auch zellfreie Implantate und Minced Cartilage, mittel- und langfristig ist aber auch hier die ACI bis auf die OCT den anderen Verfahren überlegen.
<b>DGOU (2)</b>	<p>Die Relevanz der ACI zeigt sich insbesondere bei größeren vollschichtigen Knorpelschäden, da hier die ACI die besten mittel- bis langfristigen Ergebnisse mit den geringsten Komplikations- und Re- Operationsraten aufweist [38,68,77,78,80,82,84,90,117,118].</p> <p>Weiterhin hat die ACI auch insbesondere bei Kindern oder Jugendlichen eine sehr hohe Relevanz, da besonders in diesem Patientenkollektiv eine biologische Rekonstruktion des Knorpels zwingend erforderlich ist, um einen weiteren Gelenkverschleiß aufzuhalten. Die Ergebnisse der ACI in diesem Kollektiv bestätigen die exzellenten Ergebnisse des Erwachsenen und unterstreichen damit die Relevanz für diese Patientengruppe [86,119].</p> <p>Die ACI-P hat aufgrund der höheren Komplikationsraten allenfalls eine geringe Relevanz und wird in der BRD deshalb weitestgehend nicht mehr eingesetzt.</p>
<b>QKG</b>	<p>Die Relevanz der ACI zeigt sich insbesondere bei größeren vollschichtigen Knorpelschäden, da hier die ACI die besten mittel- bis langfristigen Ergebnisse mit den geringsten Komplikations- und Re-Operationsraten aufweist [38,68,77,78,80,82,84,90,117,118]. Weiterhin hat die ACI auch insbesondere bei Kindern oder Jugendlichen eine sehr hohe Relevanz, da besonders in diesem Patientenkollektiv eine biologische Rekonstruktion des Knorpels zwingend erforderlich ist, um einen weiteren Gelenkverschleiß aufzuhalten. Die Ergebnisse der ACI in diesem Kollektiv bestätigen die exzellenten Ergebnisse des Erwachsenen und unterstreichen damit die Relevanz für diese Patientengruppe [86,119].</p> <p>Die ACI-P hat aufgrund der höheren Komplikationsraten allenfalls eine geringe Relevanz und wird in der BRD deshalb weitestgehend nicht mehr eingesetzt.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Deutlich größer als die bisherigen Fallzahlen, ca. 1% der Arthroskopien
<b>Dr. Witwity</b>	10%
<b>Vivantes</b>	Alle Verfahren haben eine hohe klinische Relevanz!

**13. Derzeit wird die Anwendung der ACI-C, der ACI-P sowie der ACI-M bei symptomatischen Knorpeldefekten am Kniegelenk stationär durchgeführt. Könnte sie auch ambulant erfolgen?**

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Eine ambulante Durchführung ist prinzipiell möglich
<b>Lukas-KH</b>	Generell ja, ausreichende Compliance + Mobilisierbarkeit des Patienten erforderlich
<b>DGOU</b>	Eine ambulante Versorgung ist nicht sinnvoll. Postoperativ erfolgt ein standardisiertes Protokoll. Dieses beinhaltet eine gelockerte Bettruhe/Ruhigstellung des Gelenkes für 36h (Integration des Implantates, Gefahr der Lösung). Anschließend erfolgt unter Beurteilung der Aktivierung/Schwellung des Gelenkes die adaptierte Bewegung auf einer CPM Schiene. Dazu ist die mehrmalige tägliche ärztliche Kontrolle wichtig. Valide Studien zu ambulant versus stationär liegen jedoch nicht vor.
<b>BPI</b>	<p>Die ACI ist in vielen Fällen mit einer Arthrotomie und zusätzlichen Begleiteingriffen, wie z.B. einer Umstellungsosteotomie (bei relevanter Achsfehlstellung), Korrektur eines Fehlgleitens der Patella oder einer adjuvanten Knochenauffüllung (im Rahmen der Behandlung eines osteochondralen Defekts z.B. als Folge einer Osteochondrosis dissecans) verbunden.</p> <p>In diesem Zusammenhang lassen die bisherigen klinischen Ergebnisse nicht erkennen, dass eine einzeitige im Vergleich zur zweizeitigen Vorgehensweise mit höheren Komplikationsraten oder schlechteren klinischen Ergebnissen verbunden ist. Aufgrund dessen wird die einzeitige Vorgehensweise mittlerweile von den meisten Autoren empfohlen, da sie dem Patienten ja auch einen weiteren operativen Eingriff mit Nachbehandlung erspart [176-180].</p> <p>Die ambulante Durchführung dieser zusätzlichen Eingriffe besonders am Knochen, gelenknah oder intraartikulär, kann häufig allein schon aufgrund des höheren Risikos für Nachblutungen mit der Entstehung eines Hämarthros nicht empfohlen werden.</p> <p>Neben den bereits genannten Einflussgrößen ist die Art und Weise der Nachbehandlung von weiteren Faktoren, wie der Defektlokalisierung und -größe abhängig. Obwohl aufgrund der Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zur Rehabilitation nach ACI mittlerweile eine progressivere Form der Nachbehandlung empfohlen werden kann [181, 182], bleibt eines der bedeutendsten unerwünschten Ereignisse der ACI die frühe Implantatdelamination, wobei dieses Problem, sofern es auftritt, oft innerhalb der ersten postoperativen Woche entsteht und als Folge zu einem partiellen oder auch vollständigen Therapieversagen führen kann [41]. Die Implantatabscherung aus dem Defektbett kann dabei durch zu frühe und/oder falsche Belastung des operierten Gelenks verursacht werden, weshalb vorbeugend entsprechende Maßnahmen zur Prävention einer Delamination durch die Art und Weise der Nachbehandlung erforderlich sind [6, 181].</p> <p>Auch zur Minimierung dieses Risikos wird von der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU und von anderen Autoren nach ACI die Einhaltung verschiedener Rehabilitationsphasen und Therapiemaßnahmen im Rahmen der Nachbehandlung empfohlen [6, 181, 183]. So sollte das Gelenk für 12 bis 24 Stunden, bei Markraumeröffnung oder Drainageneinlage, ggf. auch länger ruhiggestellt werden. In der ersten Phase der Rehabilitation (der sog. Schutzphase) ist dann vorübergehend Teilbelastung erforderlich, um gefährdende Kräfte, wie v.a. Scherkräfte und Scherkräfte unter Kompression zu vermeiden [6, 181].</p> <p>Zur Gang- und Verhaltensschulung nach OP und Ruhigstellung ist dann wenigstens ein weiterer stationärer Behandlungstag zu empfehlen (manchmal auch mehr und vor allem dann, wenn eine relevante Unsicherheit mit den Gehhilfen oder eine Gangbildstörung besteht). Eine weniger kontrollierte Form der Nachbehandlung kann aus den genannten Gründen nicht empfohlen werden, weshalb die ambulante Anwendung der ACI in vielen Fällen kritisch gesehen werden muss.</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	Potentiell ist es denkbar. Jedoch aufgrund des komplexen organisatorischen Aufwandes (Motorschiene, Schmerztherapie, Teilbelastung) unpraktikabel
<b>Dr. Ruhnau</b>	In Einzelfällen kann die ACI vielleicht auch ambulant durchgeführt werden, aber der

Einschätzende(r)	Antwort
	weitgehend größte Teil der ACI-Operationen Bedarf der stationären Behandlung mit Bettruhe für mindestens 24 Stunden postoperativ in einer Streckeschiene um die Adhäsion der Implantate sicher zu gewährleisten.
<b>DGOU (2)</b>	Die ACI erfolgt in der überwiegenden Zahl der Fälle in offener Technik mittels Arthrotomie. Zudem werden in mehr als 50% (Daten aus dem KnorpelRegister der DGOU) Begleiteingriffe, wie z.B. eine bandstabilisierende Maßnahme oder Achskorrektur, simultan durchgeführt. Hieraus ergibt sich eine stationäre Behandlungsnotwendigkeit, die noch zusätzlich dadurch untermauert wird, dass das implantierte Produkt einer sorgsamten Behandlung, besonders auch innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff bedarf. Hier besteht i.d.R. gelockerte Bettruhe, da die Adhärenz der Zellen abgewartet werden muss.
<b>QKG</b>	Die ACI erfolgt in der überwiegenden Zahl der Fälle in offener Technik mittels Arthrotomie. Zudem werden in mehr als 50% (Daten aus dem KnorpelRegister der DGOU) Begleiteingriffe, wie z.B. eine bandstabilisierende Maßnahme oder Achskorrektur, simultan durchgeführt. Hieraus ergibt sich eine stationäre Behandlungsnotwendigkeit, die noch zusätzlich dadurch untermauert wird, dass das implantierte Produkt einer sorgsamten Behandlung, besonders auch innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff bedarf. Hier besteht i.d.R. gelockerte Bettruhe, da die Adhärenz der Zellen abgewartet werden muss.
<b>Dr. Schauf</b>	Entnahme: ja, Implantation: nein
<b>Dr. Witwity</b>	Meiner Meinung nach ist die stationär durchgeführte Chondrozytentransplantation die richtige Wahl. Es gibt hier Nachblutungen. Es bedarf einiger Ruhe, um die Zellen zum Anwachsen zu bringen
<b>Vivantes</b>	Zellentnahme – via arthroskopisch, ambulant Zellimplantation – via Miniarthrotomie, stationär

## D Wirtschaftlichkeit

### 14. Bitte machen Sie Angaben zu den direkten und indirekten Krankheitskosten bei symptomatischen Knorpeldefekten im Bereich des Kniegelenks unter Berücksichtigung der möglichen Therapieoptionen.

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Durch die bestehenden Schmerzen und Funktionseinschränkungen, die durch die symptomatischen Knorpeldefekte entstehen kommt es zu vermehrten Arbeitsunfähigkeiten bzw. Berufsunfähigkeiten. Zudem wird die sportliche Betätigung eingeschränkt, so dass es zu weiteren gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen kann. Des Weiteren gelten Knorpeldefekte als Präarthrose, so dass die folgende Arthrose zu weiteren Kosten führen kann.
<b>Lukas-KH</b>	Günstig, z.B. Abwendung einer teuren vorzeitigen Prothetik, aber auch einer längeren AU etc.
<b>DGOU</b>	Direkt: Konservative und operative Therapieformen. Die ACI ist kostenintensiver als die Mikrofrakturierung (2 Operationen, Zellherstellung). Jedoch ist die ACI bei größeren Schäden die Methode mit den besseren Ergebnissen. Langzeitfolge eines nicht adäquat therapierten Knorpelschadens ist die Arthroseentwicklung mit hohen indirekten Kosten (Arbeitsunfähigkeit, Berufsunfähigkeit, Kosten für symptomatische Behandlung/ Schmerztherapie/ggf. Psychotherapie, operative Kosten (Prothese, ggf. teure Wechseloperationen in der Folge)). Eine „Review“ Analyse zur Wirtschaftlichkeit der ACI von Mistry et al. von 2017 kommt zu dem Schluss, dass die Kosten der ACI im Verhältnis zur Mikrofrakturierung wirtschaftlich durchaus zu akzeptieren seien. „Economic modelling suggested that ACI was cost-effective compared with MF across a range of scenarios.“ [11].



Einschätzende(r)	Antwort
<b>BPI</b>	<p>In einer kürzlich durchgeführten Untersuchung von Niemeyer et al. [184] auf Basis einer repräsentativen GKV Routinedatenbank von 4 Millionen Versicherten aus den Jahren 2012 bis 2018 wurden Krankheitskostenanalysen von Patienten mit symptomatischen Knorpeldefekten im Kniegelenk durchgeführt, die mit einer ACI-M bzw. Mikrofrakturierung behandelt wurden. Erhoben wurden die initialen Therapiekosten sowie Verlaufskosten über einen Zeitraum von 5 Jahren.</p> <p>Von den auf Basis der eindeutigen Kodierung im Zeitraum 01.01.2012 bis 31.12.2013 erfassten 152 Patienten mit ACI-M und 6.273 Patienten mit Mikrofrakturierung verblieben nach Propensity Score Matching je 127 Patienten pro Patienten-Gruppe. Demnach lagen die direkten Krankheitskosten über 5 Jahre im Mittel bei den ACI-M Patienten um den Faktor 1.6 höher als bei Patienten mit Mikrofrakturierung (23.450 € vs. 14.563 €). Die initialen Therapiekosten im Indexjahr variieren um den Faktor 2,7 zugunsten der Mikrofrakturierung (14.804 € vs. 5.459 €), was im Wesentlichen durch die unterschiedlich hohen Vergütungen im DRG begründet ist. Die Folgekosten in den Jahren 2 bis 3 sind vergleichbar, während die Therapiekosten in den Jahren 4 bis 5 zugunsten der ACI-M ausfallen (2.155 € und 1.478 € ACI-M vs. 2.233 € und 2.062 €) [184].</p> <p>In der Metaanalyse von Jones et al. [14] mit 3.894 Patienten war in der Gruppe mit Mikrofrakturierung bei einer durchschnittlichen Defektgröße von 3,17 cm<sup>2</sup> bereits im mittelfristigen Verlauf (5-9 Jahre) keine klinisch relevante Schmerzreduktion mehr vorhanden (<math>p &lt; 0.001</math>), wobei dies in der Gruppe der Patienten mit ACI auch langfristig (<math>\geq 10</math> Jahre) noch der Fall war (<math>p &lt; 0.001</math>). Gelenkschmerz ist eine der häufigsten Ursachen warum Patienten in westlichen Industrieländern einen Arzt aufsuchen [185], wodurch (weitere) direkte und indirekte Kosten, insbesondere auch nach dem Eintreten einer Arthrose entstehen [23, 186, 187].</p> <p>In diesem Zusammenhang sollte auch nochmals erwähnt werden, dass gerade bei größeren primären Knorpelschäden, also dem Hauptindikationsbereich der ACI, die Gefahr einer resultierenden, sekundären Arthroseentstehung im unbehandelten Spontanverlauf oder als Folge einer falschen Defektbehandlung besonders hoch ist [1, 2, 23-26].</p> <p>In Anbetracht der Ergebnisse von Jones et al. [14] in Verbindung mit der Erkenntnis, dass die Mikrofrakturierung meist nur zur Bildung von biomechanisch minderwertigem Ersatzknorpel führt [122, 125, 157, 158, 165] und der chronische Gelenkschmerz als Arthrose- und letztlich Prothesenprädictor gilt [89, 90], ist es auch nicht erstaunlich, dass besonders ab dem fünften Jahr nach Mikrofrakturierung mit zunehmenden arthrotischen Veränderungen und der Entstehung einer Arthrose zu rechnen ist [103, 104]. In anderen Studien hingegen, war die Anwendung restaurativer Verfahren selbst nach längeren Verlaufszeiten nicht mit diesem Problem verbunden [18, 24]. Des Weiteren wurden in zwei systematischen Reviews (einer davon auf höchstem Evidenzniveau) im langfristigen Verlauf (<math>\geq 10</math> Jahre) für die Mikrofrakturierung aber auch Mosaikplastik im Vergleich zur ACI (ACI-C und ACI-M) signifikant höhere Komplikations- (einschließlich Therapieversagen) und Re-Operationsraten gefunden [46, 59].</p> <p>Zusammenfassend beschreibt die oben zitierte Analyse von Niemeyer et al. [184], dass sich die Therapiefolgekosten zwischen ACI-M und Mikrofrakturierung über den beobachteten Zeitraum von 5 Jahren annähern, wobei in Anbetracht der beschriebenen Langzeitevidenz davon auszugehen ist, dass sich das Kosten-Nutzen-Verhältnis in den nächsten Jahren bzw. im weiteren Verlauf weiterhin zu Gunsten der ACI (ACI-M- und ACI-C) entwickeln wird.</p> <p>Genau dies zeigt ein systematischer Review prospektiver Studien, in dem die Kosteneffizienz verschiedener Methoden über einen Zeitraum von 10 Jahren (auch unter Berücksichtigung eines Therapieversagens mit Revision und Prothesenversorgung) ermittelt wurde.</p> <p>In dieser Analyse wurde die initial zunächst preisgünstige Mikrofrakturierung als primäres Behandlungsverfahren von Knorpelschäden über 3 cm<sup>2</sup> im 10-Jahresverlauf im Gegensatz zur ACI-M dann als höchst unwirtschaftlich bewertet [47].</p> <p>Auch andere Autoren [188] beschreiben die ACI als Methode für kosteneffektiv und</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>damit als wirtschaftliche Therapieoption, so auch das NICE auf der Grundlage einer Metaanalyse mit Evidenzbewertung und Kosten-Wirksamkeits-Analyse. In den Berechnungen der NICE wurde ein Implantatpreis von maximal 16.000 britischen Pfund („the recommendations are based on a maximum cell cost of £ 16.000“) zu Grunde gelegt [189], also ein Betrag der ca. Dreifache dessen beträgt, was derzeit in der BRD dafür vorgesehen ist. In einer weiteren Stellungnahme der NICE wurde auf Basis der bestverfügbaren Evidenz, die darin bewertete ACI-M als kosteneffektive Therapie eingestuft und mit einem Produktpreis einschließlich Transportkosten von 10.000 £ empfohlen [190].</p> <p>Daten zu indirekten Krankheitskosten symptomatischer Knorpeldefekte am Kniegelenk sind nicht bekannt.</p> <p>Ergänzend sollte jedoch noch erwähnt werden, dass die frühe Prothesenimplantation nicht nur aus therapeutischer (siehe hierzu auch Antwort zu Frage 5) sondern auch aus wirtschaftlicher Sicht kritisch gesehen werden muss und keine kostengünstige Lösung als Folge eines nicht oder falsch behandelten Knorpelschadens mit frühzeitiger Arthroseentstehung darstellt [64-68].</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Konservative Therapie: Analgetika, Langzeitphysiotherapie, Orthesenversorgung, Injektionen, Wiederholte Arztbesuche, Verfahrenswechsel auf TEP Versorgung</p> <p>Mikrofrakturierung +/- Matrix augmentiert: Op-Kosten, Krankenhauskosten, Physiotherapie, +/- Implantatkosten</p> <p>ACI: Op-Kosten, Krankenhauskosten, Physiotherapie, +/- Implantatkosten</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Die Kosteneffizienz konnte durch 2 gute amerikanische Studien, eine aktuelle deutsche und eine englische Studie hinreichend belegt werden.</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Ein systematischer Review aus prospektiven Studien zur Kosteneffizienz verschiedener Knorpelregenerationsmethoden über einen Zeitraum von 10 Jahren hat die Mikrofrakturierung für Knorpelschäden &gt;3 cm<sup>2</sup> als unwirtschaftlich bewertet [30].</p> <p>Die Wirtschaftlichkeit der ACI ist – bei deutlichen höheren Produktpreisen – in einer umfassenden Analyse des NICE in Großbritannien zuletzt eindeutig festgestellt worden [100]. Die Analyse der NICE basiert dabei auf einem Produktpreis von 10.000 Pfund. Der aktuelle Produktpreis in D liegt zwischen 4.000 und 5.000 Euro. Weitere Analysen zeigen eine ähnliche Effizienz der Methode, insbesondere auch unter Berücksichtigung der Langzeitergebnisse.</p> <p>Auch wenn die initial zunächst preisgünstige Mikrofrakturierung als primäres Behandlungsverfahren von Knorpelschäden eingesetzt wird, kommt es im weiteren Verlauf durch höhere Reoperationsraten und höheren Versagensraten zu einer Kostensteigerung der Mikrofrakturierung.</p> <p>Daten zu indirekten Krankheitskosten symptomatischer Knorpeldefekte am Kniegelenk sind nicht bekannt. Jedoch wie in der Metaanalyse von Jones et al. [46] beschrieben bestand bereits nach 5-9 Jahren bei Mikrofrakturierung keine klinisch relevante Schmerzreduktion mehr, wohingegen dies in der Gruppe der Patienten mit ACI auch langfristig (≥ 10 Jahre) noch der Fall war. Da Gelenkschmerz eine der häufigsten Ursachen von Arztbesuchen ist, werden hier deutliche Folgekosten entstehen.</p> <p>Die Kostenerstattung der ACI in der BRD ist dringend zu verbessern und dem internationalen Standard anzupassen, um die aktuell bestehende Unterversorgung der Bevölkerung zu verbessern, die u.a. auf die Unterfinanzierung der Methode zurückzuführen ist.</p>
<b>QKG</b>	<p>Ein systematischer Review aus prospektiven Studien zur Kosteneffizienz verschiedener Knorpelregenerationsmethoden über einen Zeitraum von 10 Jahren hat die Mikrofrakturierung für Knorpelschäden &gt;3 cm<sup>2</sup> als unwirtschaftlich bewertet [30].</p> <p>Die Wirtschaftlichkeit der ACI ist – bei deutlichen höheren Produktpreisen – in einer umfassenden Analyse des NICE in Großbritannien zuletzt eindeutig festgestellt worden [100]. Die Analyse der NICE basiert dabei auf einem Produktpreis von</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>10.000 Pfund. Der aktuelle Produktpreis in D liegt zwischen 4.000 und 5.000 Euro. Weitere Analysen zeigen eine ähnliche Effizienz der Methode, insbesondere auch unter Berücksichtigung der Langzeitergebnisse.</p> <p>Auch wenn die initial zunächst preisgünstige Mikrofrakturierung als primäres Behandlungsverfahren von Knorpelschäden eingesetzt wird, kommt es im weiteren Verlauf durch höhere Reoperationsraten und höheren Versagensraten zu einer Kostensteigerung der Mikrofrakturierung. Daten zu indirekten Krankheitskosten symptomatischer Knorpeldefekte am Kniegelenk sind nicht bekannt. Jedoch wie in der Metaanalyse von Jones et al. [46] beschrieben bestand bereits nach 5-9 Jahren bei Mikrofrakturierung keine klinisch relevante Schmerzreduktion mehr, wohingegen dies in der Gruppe der Patienten mit ACI auch langfristig (<math>\geq 10</math> Jahre) noch der Fall war. Da Gelenkschmerz eine der häufigsten Ursachen von Arztbesuchen ist, werden hier deutliche Folgekosten entstehen.</p> <p>Die Kostenerstattung der ACI in der BRD ist dringend zu verbessern und dem internationalen Standard anzupassen, um die aktuell bestehende Unterversorgung der Bevölkerung zu verbessern, die u.a. auf die Unterfinanzierung der Methode zurückzuführen ist.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	<p>Lange Arbeitsunfähigkeit und Risiko der Erwerbsunfähigkeit ohne Therapie. Es handelt sich um junge Patienten, die <u>ohne</u> Therapie dauerhaft Schmerzen, Bewegungseinschränkungen haben.</p>
<b>Dr. Witwity</b>	<p>Bezüglich der Kosten ist hier sicherlich die Marge der Industrie für die Produktion der Chondrozyten als kritisch anzusehen. Die Produktionskosten sind zu hoch. Es ist sicherlich ein Verfahren, bei dem die Patienten wieder vollzeitig in ihrem angestammten Beruf arbeiten können, welches bei einer prothetischen Versorgung nicht gegeben ist, insbesondere bei jungen Patienten.</p>
<b>Vivantes</b>	<p>Verschleißerkrankungen des Halte- Stütz- und Bewegungssystem habe nach Herz-Kreis-Lauf-Erkrankungen die zweithäufigste Prävalenz. Es sehr hohe Therapiekosten bei fortgeschrittenen Gelenkerkrankungen erforderlich.</p>

## E Voraussetzungen und Anwendung

15. Welche Voraussetzungen wie z.B. Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen (auch in Bezug auf den Laborbereich) müssen aus Ihrer Sicht für die Behandlung mit der ACI erfüllt sein?

Einschätzende(r)	Antwort
<b>LMU</b>	Häufige Durchführung der ACI im Zentrum, so dass der technisch anspruchsvolle operative Vorgang möglichst routiniert durchgeführt wird. Zudem ist die engmaschige Kontrolle der Patientin mittels MRT empfehlenswert um Komplikationen oder Therapieversager möglichst frühzeitig zu detektieren
<b>Lukas-KH</b>	Intensive Methodenschulung + große Erfahrung des Operateurs mit ggf. Methodenzertifizierung; Schulung OP-Personal
<b>DGOU</b>	Standardisierte Abläufe, eingewiesenes und zertifiziertes OP Team (Operateur/Pflege), zugelassener OP Saal, stand. Abläufe der Lieferung der ACI und Versendung von Entnahmen; Laborbereich ist Aufgabe des Herstellers.
<b>BPI</b>	<p>Zunächst einmal kann festgestellt werden, dass die ACI die am besten evaluierte und am strengsten regulierte Methode unter den Verfahren der biologisch Knorpelrekonstruktion ist. Die von den zuständigen Europäischen und nationalen Behörden sowie dem G-BA zur ACI bzw. den ATMPs bereits implementierten und überwachten Qualitätsanforderungen zur Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität sowie die geforderten Qualifikationen (auch in Bezug auf den Labor- bzw. Herstellungsbereich und die Gewebe entnehmenden und ACI anwendenden Kliniken) sind hoch und nach unserer Einschätzung auch ausreichend.</p> <p>Von verschiedenen Fachkreisen bestehen aufgrund der klinisch-wissenschaftlichen Datenlage Empfehlungen und von überwachenden Behörden und vom G-BA verbindliche Anforderungen an die Indikationsstellung, Durchführung und Dokumentation einer ACI, wobei Indikationen und Kontraindikationen entsprechend der bestverfügbaren Evidenz auch in regelmäßigen Abständen angepasst werden sollten.</p> <p>Wichtig ist auch, dass die Knorpel entnehmenden und ACI anwendenden Kliniken über geeignete Räumlichkeiten und geschultes Personal verfügen, was sowohl von den Herstellern, den zuständigen Überwachungsbehörden und zunehmend vom MDK regelmäßig geprüft und durch die verbindlichen Anforderungen des G-BA bereits mit geregelt ist. Zusätzlich wäre eine Teilnahme der Kliniken am Deutschen Knorpelregister bzw. auf internationaler Ebene am Register der International Cartilage Repair and Joint Preservation Society (ICRS) sinnvoll, was in Anbetracht der Evidenzlage aber auch für die anderen Methoden der biologischen Knorpelrekonstruktion und nicht nur für die ACI gilt.</p> <p>Ferner sollte der behandelnde Arzt nicht nur ausreichend Erfahrung in der Anwendung der ACI besitzen, sondern auch über ausreichende Kenntnisse und Erfahrungen (bezüglich Indikation und Durchführung) in anderen Techniken der gelenkerhaltenden Chirurgie verfügen (wie z.B. Umstellungsosteomien oder welche Methode bei welchem Knorpelschaden). Nach unserer Kenntnis wird die AG „Klinische Geweberegeneration“ der DGOU hierzu etwas ausführlicher Stellung nehmen.</p> <p>Für alle ACI-Produkte wird bzw. wurde vor Erteilung einer Herstellungserlaubnis mit Verkehrsfähigkeit (ob durch zentrale Zulassung oder nationale Genehmigung) die Datenlage zur Qualität, Sicherheit und den klinischen Studien eines ACI-Produkts einschließlich geeigneter Ein- und relevanter Ausschlusskriterien von den zuständigen Behörden geprüft, um sicherzustellen, dass ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis besteht.</p> <p>Die Herstellung und Qualitätssicherung rechtmäßig in Verkehr befindlicher ACI-Produkte muss mit Hilfe validierter Methoden, qualifizierter technischer Ausrüstung und Personal in überwachten Reinraumanlagen unter GMP-Bedingungen erfolgen, was ebenfalls vor Erteilung einer Herstellungserlaubnis mit Verkehrsfähigkeit von den zuständigen Überwachungsbehörden geprüft wird. Auch werden von den Behörden regelmäßige Audits bei den Herstellern und Gewebe entnehmenden Stellen durchgeführt.</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Für alle einzeln hergestellten ACI-Produkte müssen entsprechende Untersuchungen hinsichtlich ihrer Qualität und Sicherheit vor Auslieferung an die anwendenden Kliniken durchgeführt werden. Darunter auch solche zur Zahl, Vitalität und Qualität der Chondrozyten. Produkte, die die hierfür mit den Behörden zuvor in Spezifikationen festgelegten Qualitätskriterien nicht erfüllen, dürfen auch nicht für die Behandlung von Patienten freigegeben werden. Wir sind daher der Ansicht, dass dieser Teil der Regulierung bereits ausreichend von den Vorgaben der Arzneimittel zulassenden und überwachenden Behörden abgedeckt ist und diesbezüglich von anderer Seite keine weitere oder zusätzliche Regulierung erforderlich oder sinnvoll ist.</p> <p>Ferner muss für alle verkehrsfähigen Produkte ein System zu Pharmakovigilanz (PV) etabliert sein, das regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (sog. <b>Periodic Safety Update Reports, PSUR</b>) an die überwachenden Behörden beinhaltet. Im Rahmen der PV werden neben den aus der Routineversorgung gemeldeten unerwünschten Nebenwirkungen auch alle sicherheitsrelevanten Informationen aus publizierten, laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien dokumentiert und bewertet. Sollte sich in der Datenlage zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit eine bedeutende Veränderung im Nutzen-Risiko-Verhältnis zu Ungunsten des Nutzens ergeben, erlischt die Zulassung und als Folge davon die Verkehrsfähigkeit des betroffenen Produkts.</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Diesbezüglich gibt es klare gesetzliche Vorgaben, die die Benutzung von ATMPs (wie ACI) regelt und durch das Gewerbeaufsichtsamt kontrolliert wird.</p> <p><a href="https://dejure.org/gesetze/AMG/4b.html">https://dejure.org/gesetze/AMG/4b.html</a></p> <p>Aus Sicht des Leistungserbringers hätten wir lieber ein einfacheres Verfahren.</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Die bisher erforderlichen Voraussetzungen Qualitätsanforderungen (Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität) und Qualifikationen (auch in Bezug auf den Laborbereich) sind sehr hoch und wichtig für eine gute Ergebnisqualität. Gut wäre eine Verpflichtung der Teilnehmer an der ACI, die eine entsprechende Qualifikation besitzen sollten, seine Ergebnisse in das Knorpelregister DGOU einzugeben und kontinuierliche Weiterbildung auf dem Gebiet der regenerativen Gelenkchirurgie praktizieren</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Sinnvolle und wichtige strukturelle Voraussetzungen zur Anwendung der ACI wurden bereits in den vorausgehenden Beschlüssen des GBA gefordert und von diesem festgelegt. Die teils verbindlichen Vorgaben basieren auch auf Empfehlungen und der Einschätzung der Fachgesellschaften und haben sich in den letzten Jahren etabliert und auch aus medizinischer Sicht als wertvoll erwiesen. Darüberhinausgehend, wäre insbesondere in Bezug auf den Parameter der Ergebnisqualität eine Teilnahme an einer zentralen Datenerfassung zu diskutieren. Hier käme das KnorpelRegister der DGOU in Frage, das mit dem Ziel der Ergebniskontrolle von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) im Jahr 2013 initiiert und ins Leben gerufen wurde. Dieses Register wird ab dem Jahr 2020 auf der Plattform des deutschsprachigen Arthroskopieregisters (DART) eingebunden, so dass auch hier die generelle Möglichkeit besteht, ergänzende Therapien zu erfassen und Aussagen über die Effektivität der Methoden auch im direkten Vergleich vornehmen zu können.</p> <p>Eine verpflichtende regelmäßige Weiterbildung von ACI-Anwendern im Bereich der knorpelregenerativen Techniken wäre hinsichtlich einer verbesserten Strukturqualität ebenfalls eine mögliche und sinnvolle Ergänzung zu den bereits bestehenden Empfehlungen.</p>
<b>QKG</b>	<p>Sinnvolle und wichtige strukturelle Voraussetzungen zur Anwendung der ACI wurden bereits in den vorausgehenden Beschlüssen des GBA gefordert und von diesem festgelegt. Die teils verbindlichen Vorgaben basieren auch auf Empfehlungen und der Einschätzung der Fachgesellschaften und haben sich in den letzten Jahren etabliert und auch aus medizinischer Sicht als wertvoll erwiesen. Darüberhinausgehend, wäre insbesondere in Bezug auf den Parameter der Ergebnisqualität eine Teilnahme an einer zentralen Datenerfassung der ACI, aber auch aller anderen</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>Knorpeltherapien des betreffenden Knorpeltherapiezentrum zu diskutieren. Hier käme das KnorpelRegister der DGOU in Frage, das mit dem Ziel der Ergebniskontrolle von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) im Jahr 2013 initiiert und ins Leben gerufen wurde. Dieses Register wird ab dem Jahr 2020 auf der Plattform des deutschsprachigen Arthroskopieregisters (DART) eingebunden, so dass auch hier die generelle Möglichkeit besteht, ergänzende Therapien zu erfassen und Aussagen über die Effektivität der Methoden auch im direkten Vergleich vornehmen zu können.</p> <p>Eine verpflichtende regelmäßige Weiterbildung von ACI-Anwendern im Bereich der knorpelregenerativen Techniken wäre hinsichtlich einer verbesserten Strukturqualität ebenfalls eine mögliche und sinnvolle Ergänzung zu den bereits bestehenden Empfehlungen.</p>
<b>Dr. Schauf</b>	Facharztstandard, Prozesse wie bisher (Zulassung durch Landesbehörde ggf. Mindestfallzahlen).
<b>Dr. Witwity</b>	Dieses kann nur in spezifischen Zentren erfolgen, welche sich auf arthroskopische Chirurgie spezialisiert haben. Es müssen die Voraussetzungen für ein Transplantationszentrum gegeben sein. Dieses wird ja auch von Gewerbeaufsichtsamt und der Industrie gefordert, aus diesem Grunde kann diese Art der Operation auch nicht ambulant durchgeführt werden.
<b>Vivantes</b>	Anerkanntes Labor mit Zulassung zur Gewebezüchtung. Sowohl in den Landesbehörden genehmigt und vom Paul Ehrlich Institut anerkannt. Ständige Audits zur Qualitätssicherung. Personalschulung und zugelassene OP-säle.

## F Sonstige Aspekte

16. Bitte benennen Sie ggf. Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht adressiert werden und zu denen Sie Stellung nehmen möchten.

Einschätzende(r)	Antwort
<b>BPI</b>	<p>Die von uns zusammengefasste Evidenz gilt für die ACI als Methode und nicht für einzelne ACI-Produkte unterschiedlicher Hersteller, wie unter anderem auch die Metaanalyse von Jones et al. [14] oder der systematische Review von Wylie et al. [57] erkennen lassen (beide Studien beinhalten verschiedene ACI-M Produkte mit unterschiedlicher arzneimittelrechtlicher Zulassung).</p> <p>Eine Ausnahme hiervon bildet die ACI-P als erste Generation der ACI, die aufgrund ihrer höheren Komplikations- und Revisionsraten der ACI-C und ACI-M unterlegen ist. Zu den momentan in der BRD rechtmäßig in Verkehr befindlichen ACI-M Produkten mit nationaler § 4b AMG Genehmigung bzw. Europäischer Zulassung existiert bisher keine prospektiv randomisierte Studie, metaanalytische Auswertung oder andere belastbare Studie, die die Überlegenheit eines der ACI-M Produkte hinsichtlich Wirksamkeit oder Sicherheit über ein anderes gezeigt hätte [1, 2].</p>
<b>Diakovere Annastift</b>	<p>Wir befinden uns in der schwierigen Situation, dass es ein medizinisch überlegenes Verfahren mit klarer Evidenz gibt, welches sich nach Berechnungen unseres Krankenhauscontrollings nicht kostendeckend anwenden lässt.</p>
<b>Dr. Ruhnau</b>	<p>Seitdem die ACI Verordnung vom September 2008 ATMP (EG) Nr.1394/2007 werden enorm hohe Anforderungen an die Durchführung einer ACI durch die EMA gestellt, und Studien gefordert, die die mindestens Gleichwertigkeit gegenüber den knochenmarkstimulierenden Verfahren nachweisen sollen. Das in einem Indikationsbereich, der gerade einmal im Übergangsbereich zur eigentlich sinnvollen Indikation zur ACI liegt, nämlich ca.3-4cm<sup>2</sup>. Dabei kommt die Stärke der ACI, nämlich die größeren Defekte von 4-8cm<sup>2</sup> überhaupt nicht zum Tragen und in der Diskussion wird dann argumentiert, dass ja kein wesentlicher Unterschied im Ergebnis besteht. Das gleiche gilt für die untersuchten Zeiträume. Im Langzeitverlauf ist die ACI den knochenmarkstimulierenden Verfahren deutlich überlegen, die geforderten Studien untersuchen aber meist nur die klinischen Ergebnisse nach 1-3 Jahren. Durch den hohen administrativen und damit auch zeitlichen Aufwand der bei einer ACI geleistet werden muss, und der zum Teil größer ist als der operative Zeitaufwand, wird die ACI nur noch von Operateuren durchgeführt, die idealistisch und mit großer Überzeugung diesen Verfahren gegenüberstehen. Der wirtschaftliche Erfolg zum notwendigen Aufwand ist aber kaum gegeben. Für die Indikation zur ACI bestehen große Hürden und die Wahrscheinlichkeit einer Überprüfung durch den MDK ist relativ hoch. Bei der Indikation zur Knieendprothese muss man jedenfalls eine Überprüfung durch den MDK nicht zu befürchten</p>
<b>DGOU (2)</b>	<p>Seit der ACI Verordnung vom September 2008 ATMP (EG) Nr.1394/2007 werden enorm hohe Anforderungen an die Durchführung einer ACI durch die EMA gestellt, und Studien gefordert, die die mindestens Gleichwertigkeit gegenüber den knochenmarkstimulierenden Verfahren nachweisen sollen. Die Studienzulassungen betreffen dabei leider einem Indikationsbereich, der gerade einmal im Übergangsbereich zur eigentlich sinnvollen Indikation zur ACI liegt, nämlich ca.3-4cm<sup>2</sup>. Dabei kommt die Stärke der ACI bei größeren Defekten von 4-8cm<sup>2</sup> weniger deutlich zum Tragen und in der Diskussion wird dann konsequent häufig argumentiert, dass ja kein wesentlicher Unterschied im kurzfristigen Ergebnis gegenüber der Mikrofrakturierung besteht. Ein ähnlicher Missstand zeigt sich auch für die untersuchten Zeiträume. Im Langzeitverlauf ist die ACI den knochenmarkstimulierenden Verfahren in bisher publizierten Studien deutlich überlegen, die geforderten aktuellen Zulassungsstudien untersuchen aber meist nur die klinischen Ergebnisse nach 1- 3 Jahren. Durch den hohen administrativen und damit auch zeitlichen Aufwand der bei</p>

Einschätzende(r)	Antwort
	<p>einer ACI geleistet werden muss, und der zum Teil größer ist als der operative Zeitaufwand, wird die ACI nur noch von Zentren und Operateuren durchgeführt, die idealistisch und mit großer Überzeugung diesem Verfahren und ihren hilfesusuchenden Patienten gegenüberstehen. Die wirtschaftliche Kostenerstattung ist aktuell gemessen am erforderlichen zeitlichen und wirtschaftlichen Aufwand incl. der Zellanzüchtung aber kaum gegeben. Für die Indikation und Anwendung zur ACI bestehen derzeit zu große Hürden und die Wahrscheinlichkeit einer unangemessenen Überprüfung durch den MDK ist relativ hoch. Bei der Indikation zur Knie totalendprothese muss man dagegen z.B. trotz viel schwerwiegenderen möglichen Folgen eine Überprüfung durch den MDK aktuell nicht befürchten.</p> <p>Um eine Unterversorgung der für eine ACI-Behandlung geeigneten Patienten zu vermeiden, sollten diese Dinge in einer Beurteilung und Richtlinie Berücksichtigung finden</p> <div data-bbox="411 772 1380 1142" data-label="Diagram"> <pre> graph TD     A[Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie] --&gt; B[symptomatischer Knorpelschaden Grad III/IV nach ICRS]     A --&gt; C[subchondraler Substanzdefekt]     B --- D[mit]     D --- C     B --&gt; E[≤ 3-4 cm²]     B --&gt; F[&gt; 3-4 cm²]     C --&gt; G[großer Durchmesser]     C --&gt; H[kleiner Durchmesser]     E --&gt; I[≤ 2,5 cm² niedriger oder mittlerer Aktivitätsgrad]     E --&gt; J[&gt; 2,5 cm² hoher Aktivitätsgrad &amp; junger Patient]     G --&gt; K[mit Knochenaugmentation]     H --&gt; L[mit Knochenaugmentation]     I --&gt; M[BMS]     J --&gt; N[ACT]     K --&gt; O[ACT]     L --&gt; P[OCT]   </pre> </div> <p><b>Abbildung 1:</b> Indikationsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) für geeignete Verfahren zur operativen Sanierung isolierter und klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen (BMS: Bone Marrow Stimulation, z.B. Mikrofrakturierung; ACT: autologe Chondrozytentransplantation bzw. – implantation (ACI); OCT: osteochondrale Transplantation [1, 2]).</p>
QKG	<p>Seit der ACI Verordnung vom September 2008 ATMP (EG) Nr.1394/2007 werden enorm hohe Anforderungen an die Durchführung einer ACI durch die EMA gestellt, und Studien gefordert, die die mindestens Gleichwertigkeit gegenüber den knochenmarkstimulierenden Verfahren nachweisen sollen. Die Studienzulassungen betreffen dabei leider einem Indikationsbereich, der gerade einmal im Übergangsbereich zur eigentlich sinnvollen Indikation zur ACI liegt, nämlich ca.3-4cm<sup>2</sup> (&gt; 2,5cm<sup>2</sup> bei jungen aktiven Patienten [2]). Dabei kommt die Stärke der ACI bei größeren Defekten von 4-8cm<sup>2</sup> weniger deutlich zum Tragen und in der Diskussion wird dann konsekutiv häufig argumentiert, dass ja kein wesentlicher Unterschied im kurzfristigen Ergebnis gegenüber der Mikrofrakturierung besteht. Ein ähnlicher Missstand zeigt sich auch für die untersuchten Zeiträume. Im Langzeitverlauf ist die ACI den knochenmarkstimulierenden Verfahren in bisher publizierten Studien deutlich überlegen, die geforderten aktuellen Zulassungsstudien untersuchen aber meist nur die klinischen Ergebnisse nach 1-3 Jahren. Durch den hohen administrativen und damit auch zeitlichen Aufwand der bei einer ACI geleistet werden muss, und der zum Teil größer ist als der operative Zeitaufwand, wird die ACI nur noch von Zentren und Operateuren durchgeführt, die idealistisch und mit großer Über-</p>



Einschätzende(r)	Antwort
	<p>zeugung diesem Verfahren und ihren hilfeschenden Patienten gegenüberstehen. Die wirtschaftliche Kostenerstattung ist aktuell gemessen am erforderlichen zeitlichen und wirtschaftlichen Aufwand incl. der Zellanzüchtung aber kaum gegeben. Für die Indikation und Anwendung zur ACI bestehen derzeit zu große Hürden und die Wahrscheinlichkeit einer unangemessenen Überprüfung durch den MDK ist relativ hoch. Bei der Indikation zur Knieendprothese muss man dagegen z.B. trotz viel schwerwiegenderen möglichen Folgen eine Überprüfung durch den MDK aktuell nicht befürchten.</p> <p>Um eine Unterversorgung der für eine ACI -Behandlung geeigneten Patienten zu vermeiden, sollten diese Dinge in einer Beurteilung und Richtlinie Berücksichtigung finden</p> <div data-bbox="411 613 1375 1066" data-label="Diagram"> <pre> graph TD     A[Indikation zur chirurgischen Knorpeltherapie] --&gt; B[symptomatischer Knorpelschaden Grad III/IV nach ICRS]     A --&gt; C[subchondraler Substanzdefekt]     B --- D[mit]     D --- C     B --&gt; E[≤3-4 cm²]     B --&gt; F[&gt;3-4 cm²]     C --&gt; G[großer Durchmesser]     C --&gt; H[kleiner Durchmesser]     E --&gt; I[≤2,5 cm² niedriger oder mittlerer Aktivitätsgrad]     E --&gt; J[&gt;2,5 cm² hoher Aktivitätsgrad &amp; junger Patient]     I --&gt; K[BMS]     J --&gt; L[ACT]     G --&gt; M[mit Knochenaugmentation]     M --&gt; L     H --&gt; N[OCT]     </pre> </div> <p><b>Abbildung 1:</b> Indikationsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Klinische Geweberegeneration“ der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) für geeignete Verfahren zur operativen Sanierung isolierter und klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks in Abhängigkeit verschiedener Einflussgrößen (BMS: Bone Marrow Stimulation, z.B. Mikrofrakturierung; ACT: autologe Chondrozytentransplantation bzw. – implantation (ACI); OCT: osteochondrale Transplantation [1, 2]).</p>
<p><b>Dr. Schauf</b></p>	<p>Ich führe die ACI-M seit 9 Jahren durch. Mit ca. 80% ACI-M/Jahr. Die Ergebnisse sind deutlich besser als ich es erwartet habe.</p> <p>Die ACI-M ist für mich die Therapie der 1. Wahl bei Patienten unter 55 Jahren mit symptomatischen Knorpeldefekten Grad III-IV ICRS. Sie löst immer mehr das Microfracturing auch bei kleinen Defekten ab. Sie sollte unbedingt im Rahmen der gelenkerhaltenden Operationen durchgeführt werden können.</p>
<p><b>Dr. Witwity</b></p>	<p>Ich finde, dass die Chondrozytentransplantation eine sehr suffiziente Therapiemaßnahme bei kleinen Defekten, Chondromalazie III. – IV. Grades mit achsgerichten Verhältnissen, ist. Hiervon profitieren insbesondere jüngere Patienten und Sportler, sowie Patientengruppen, die mit prothetischen Versorgungen nicht mehr arbeitsfähig sind, wie Feuerwehr, Polizei. Das obere der Maß der Altersbegrenzung von 50 Jahren finde ich willkürlich gesetzt. Hier muss immer eine Spielraum bleiben zwischen biologischem Alter und Lebensalter. Bei häufiger Anwendung müssen die Preise der Industrie deutlich gesenkt werden.</p>
<p><b>Vivantes</b></p>	<p>Eine europäische Zulassung ist in näherer Zukunft zu erwarten. Die klinische Studienergebnisse in Anwenderbeobachtungen sind als sehr gut einzuschätzen.</p>

### III Literaturlisten

#### a. Klinikum der Universität München (LMU)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Mithoefer, K., et al.
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis
	SO:	Am J Sports Med, 2009. 37(10): p. 2053-63
2	AU:	Vasiliadis, H.S., J. Wasiak, and G. Salanti
	TI:	Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2010. 18(12): p. 1645-55
3	AU:	Vavken, P. and D. Samartzis
	TI:	Effectiveness of autologous chondrocyte implantation in cartilage repair of the knee: a systematic review of controlled trials
	SO:	Osteoarthritis Cartilage, 2010. 18(6): p. 857-63
4	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	[Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)]
	SO:	Z Orthop Unfall, 2013. 151(1): p. 38-47

**b. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (DGOU)**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Outerbridge, R.E.
	TI:	The etiology of chondromalacia patellae.
	SO:	J Bone Joint Surg Br, 1961. 43-B: p. 752-7
2	AU:	Outerbridge, R.E.
	TI:	Further Studies on the Etiology of Chondromalacia Patellae
	SO:	J Bone Joint Surg Br, 1964. 46: p. 179-90
3	AU:	Mainil-Varlet, P., et al.
	TI:	Articular cartilage repair using a tissue-engineered cartilage-like implant: an animal study
	SO:	Osteoarthritis Cartilage, 2001. 9 Suppl A: p. S6-15
4	AU:	Brittberg, M. and C.S. Winalski
	TI:	Evaluation of cartilage injuries and repair
	SO:	Bone Joint Surg Am, 2003. 85-A Suppl 2: p. 58-69
5	AU:	Saris, D., et al.
	TI:	Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial.
	SO:	Am J Sports Med, 2014. 42(6): p. 1384-94
6	AU:	Vanlauwe, J., et al.
	TI:	Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters
	SO:	Am J Sports Med, 2011. 39(12): p. 2566-74
7	AU:	Vogt, S., S. Braun, and A.B. Imhoff
	TI:	Stage oriented surgical cartilage therapy. Current situation
	SO:	Z Rheumatol, 2007. 66(6): p. 493-503; quiz 504
8	AU:	Curl, W.W., et al.
	TI:	Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies
	SO:	Arthroscopy, 1997. 13(4): p. 456-60
9	AU:	Sellards, R.A., S.J. Nho, and B.J. Cole
	TI:	Chondral injuries
	SO:	Curr Opin Rheumatol, 2002. 14(2): p. 134-41
10	AU:	Pietschmann, M.F., et al.
	TI:	The incidence and clinical relevance of graft hypertrophy after matrix-based autologous chondrocyte implantation
	SO:	Am J Sports Med, 2012. 40(1): p. 68-74
11	AU:	Mistry, H., et al.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation
	SO:	Health Technol Assess, 2017. 21(6): p. 1-294

**c. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
2	AU:	Niemeyer P, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Behrens P, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Fritz J, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Albrecht D.
	TI:	[Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedic Surgery and Traumatology (DGOU)].
	SO:	Z Orthop Unfall. 2013 Feb;151(1):38-47.
3	AU:	Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T.
	TI:	The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons.
	SO:	Knee. 2015 Oct;22(5):446-9.
4	AU:	International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS)
	TI:	ICRS Scoring System
	SO:	<a href="https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf">https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf</a>
5	AU:	Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Niu J, Quinn EK, Crema MD, Nevitt MC, Torner J, Lewis CE, Felson DT.
	TI:	Brief Report: Partial- and Full-Thickness Focal Cartilage Defects Contribute Equally to Development of New Cartilage Damage in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.
	SO:	Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):560-564.
6	AU:	Wondrasch B.
	TI:	Nachbehandlung knorpelrekonstruktiver Verfahren (Stellenwert der Physiotherapie).
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016. Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 150-164.
7	AU:	Moran CJ, Pascual-Garrido C, Chubinskaya S, Potter HG, Warren RF, Cole BJ, Rodeo SA.
	TI:	Restoration of articular cartilage.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Feb 19;96(4):336-44.
8	AU:	Krych AJ, Hevesi M, Desai VS, Camp CL, Stuart MJ, Saris DBF.
	TI:	Learning From Failure in Cartilage Repair Surgery: An Analysis of the Mode of Failure of Primary Procedures in Consecutive Cases at a Tertiary Referral Center.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 May 17;6(5):2325967118773041.
9	AU:	Bode G, Schmal H, Pestka JM, Ogon P, Südkamp NP, Niemeyer P.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	A non-randomized controlled clinical trial on autologous chondrocyte implantation (ACI) in cartilage defects of the medial femoral condyle with or without high tibial osteotomy in patients with varus deformity of less than 5°.
	SO:	Arch Orthop Trauma Surg. 2013 Jan;133(1):43-9.
10	AU:	Weber AE, Gitelis ME, McCarthy MA, Yanke AB, Cole BJ.
	TI:	Malalignment: A Requirement for Cartilage and Organ Restoration.
	SO:	Sports Med Arthrosc Rev. 2016 Jun;24(2):e14-22.
11	AU:	Schewe B.
	TI:	Ursachen und Begleitmorbiditäten – Bandinsuffizienz.
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016. Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 184-191.
12	AU:	Becher C, Landgraeber S, Fickert S, Niemeyer P, Angele P.
	TI:	Behandlung von Knorpelschäden an Knie, Sprunggelenk und Hüfte. Zusammenfassung der Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration.
	SO:	OUP 2018; 7: 580-587.
13		Behery O, Siston RA, Harris JD, Flanigan DC.
		Treatment of cartilage defects of the knee: expanding on the existing algorithm.
		Clin J Sport Med. 2014 Jan;24(1):21-30.
14	AU:	Jones KJ, Kelley BV, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD.
	TI:	Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 May 13:363546518824552. [Epub ahead of print]
15	AU:	de Windt TS, Vonk LA, Brittberg M, Saris DB.
	TI:	Treatment and Prevention of (Early) Osteoarthritis Using Articular Cartilage Repair-Fact or Fiction?
	SO:	A Systematic Review. Cartilage. 2013 Jul;4(3 Suppl):5S-12S.
16	AU:	Kreuz PC, Kalkreuth RH, Niemeyer P, Uhl M, Erggelet C.
	TI:	Long-Term Clinical and MRI Results of Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Implantation for Articular Cartilage Defects of the Knee.
	SO:	Cartilage. 2019 Jul;10(3):305-313.
17	AU:	Ogura T, Merkely G, Bryant T, Winalski CS, Minas T.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation "Segmental-Sandwich" Technique for Deep Osteochondral Defects in the Knee: Clinical Outcomes and Correlation With Magnetic Resonance Imaging Findings.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2019 May 28;7(5):2325967119847173
18	AU:	Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM.
	TI:	Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Sep;27(9):3001-3013.
19	AU:	Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P.
	TI:	The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(9):152-62.
20	AU:	Roos EM, Arden NK.
	TI:	Strategies for the prevention of knee osteoarthritis.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb;12(2):92-101.
21		Deutschen Arthrose Stiftung
		Arthrose – Eine Bestandsaufnahme
		<a href="http://www.deutsche-arthrose-stiftung.de/cgi-php/rel00a.prod/joomla/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=5&amp;Itemid=106">http://www.deutsche-arthrose-stiftung.de/cgi-php/rel00a.prod/joomla/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=5&amp;Itemid=106</a>
22	AU:	Heir S, Nerhus TK, Røtterud JH, Løken S, Ekeland A, Engebretsen L
	TI:	Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis.
	SO:	Am J Sports Med. 2010 Feb;38(2):231-7.
23	AU:	Gaissmaier C, Fritz J, Schewe B, Weise K, Mollenhauer J, Aicher WK.
	TI:	Cartilage Defects: Epidemiology and Natural History.
	SO:	Osteo Trauma Care. 2006; 14:188-94.
24	AU:	Sanders TL, Pareek A, Obey MR, Johnson NR, Carey JL, Stuart MJ, Krych AJ.
	TI:	High rate of osteoarthritis after osteochondritis dissecans fragment excision compared with surgical restoration at a mean 16-year follow-up.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Jul;45(8):1799-1805
25	AU:	Everhart JS, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC.
	TI:	Full-Thickness Cartilage Defects Are Important Independent Predictive Factors for Progression to Total Knee Arthroplasty in Older Adults with Minimal to Moderate Osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2019 Jan 2;101(1):56-63.
26	AU:	Dwyer MK, Tumpowsky C, Boone A, Lee J, McCarthy JC.
	TI:	What Is the Association Between Articular Cartilage Damage and Subsequent THA 20 Years After Hip Arthroscopy for Labral Tears?
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2019 May;477(5):1211-1220.
27	AU:	Spahn G, Hofmann O.
	TI:	Risiko und Spontanverlauf von Gelenkknorpelschäden.
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016. Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 19-30.
28	AU:	Niemeyer P, Schweigler K, Grotejohann B, Maurer J, Angele P, Aurich M, Becher C, Fay J, Feil R, Fickert S, Fritz J, Hoburg A, Kreuz P, Kolombe T, Laskowski J, Lützner J, Marlovits S, Müller PE, Niethammer T, Pietschmann M, Ruhnau K, Spahn G, Tischer T, Zinser W, Albrecht D.
	TI:	[The German Cartilage Registry (KnorpelRegister DGOU) for evaluation of surgical treatment for cartilage defects: experience after six months including first demographic data].
	SO:	Z Orthop Unfall. 2015 Feb;153(1):67-74.
29	AU:	Spahn G, Mückley T, Klinger HM, Hofmann GO.
	TI:	Whole-Organ Arthroscopic Knee Score (WOAKS).
	SO:	BMC Musculoskelet Disord. 2008 Nov 24;9:155.
30	AU:	Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG.
	TI:	Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies.
	SO:	Arthroscopy 1997 Aug;13(4):456-60.
31	AU:	Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M.
	TI:	Articular cartilage defects in 1.000 knee arthroscopies.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Arthroscopy. 2002 Sep;18(7):730-4.
32	AU:	Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T.
	TI:	Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies.
	SO:	Knee. 2007 Jun;14(3):177-82. Epub 2007 Apr 10.
33	AU:	Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engbretsen L.
	TI:	Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies.
	SO:	Am J Sports Med 2004 Jan-Feb;32(1):211-5.
34	AU:	Flanigan DC, Harris JD, Trinh TQ, Siston RA, Brophy RH.
	TI:	Prevalence of chondral defects in athletes' knees: a systematic review.
	SO:	Med Sci Sports Exerc. 2010 Oct;42(10):1795-801.
35	AU:	Oeppen RS, Connolly SA, Bencardino JT, Jaramillo D.
	TI:	Acute injury of the articular cartilage and subchondral bone: a common but unrecognized lesion in the immature knee.
	SO:	AJR Am J Roentgenol. 2004 Jan;182(1):111-7.
36	AU:	AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
	TI:	Arthroskopie am Kniegelenk. Abschlussbericht. Stand: 26. August 2014.
	SO:	<a href="https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf">https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf</a>
37	AU:	Redondo ML, Naveen NB, Liu JN, Tauro TM, Southworth TM, Cole BJ.
	TI:	Preservation of Knee Articular Cartilage.
	SO:	Sports Med Arthrosc Rev. 2018 Dec;26(4):e23-e30.
38	AU:	Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR.
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 Oct;37(10):2053-63.
39	AU:	Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuźma T, Widuchowski W, Fickert S.
	TI:	A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Non-inferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2019 Jul 10;7(7):2325967119854442.
40	AU:	Histogenics Corporation.
	TI:	NeoCart Phase 3 Clinical Trial Results
	SO:	<a href="http://ir.histogenics.com/static-files/f7afcb78-a614-46f2-a7f6-469120708ad5">http://ir.histogenics.com/static-files/f7afcb78-a614-46f2-a7f6-469120708ad5</a>
41	AU:	Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J.
	TI:	Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2010 Apr;18(4):519-27.
42	AU:	Brown WE, Potter HG, Marx RG, Wickiewicz TL, Warren RF.
	TI:	Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2004 May;(422):214-23.
43	AU:	Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Almqvist KF, Verdonk R, Bellemans J, Luyten FP; TIG/ACT/01/2000&EXT Study Group.
	TI:	Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 Nov;37 Suppl 1:10S-19S.
44	AU:	DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC, Flanigan DC.
	TI:	Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis.
	SO:	Knee 2016 Jun;23(3):344-9.
45	AU:	Zellner J, Krutsch W, Pfeifer CG, Koch M, Nerlich M, Angele P.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation for cartilage repair: current perspectives.
	SO:	Orthopedic Research and Reviews. 2015 Nov;7:149-58.
46	AU:	Riboh JC, Cvetanovich GL, Cole BJ, Yanke AB.
	TI:	Comparative efficacy of cartilage repair procedures in the knee: a network meta-analysis.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Dec;25(12):3786-3799.
47	AU:	Everhart JS, Campbell AB, Abouljoud MM, Kirven JC, Flanigan DC.
	TI:	Cost-efficacy of Knee Cartilage Defect Treatments in the United States.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 Apr 30:363546519834557. [Epub ahead of print]
48	AU:	Niemeyer P, Becher C, Brucker PU, Buhs M, Fickert S, Gelse K, Günther D, Kaelin R, Kreuz P, Lützner J, Nehrer S, Madry H, Marlovits S, Mehl J, Ott H, Pietschmann M, Spahn G, Tischer T, Volz M, Walther M, Welsch G, Zellner J, Zinser W, Angele P.
	TI:	[Significance of Matrix-augmented Bone Marrow Stimulation for Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Consensus Statement of the DGOU Working Group on Tissue Regeneration].
	SO:	Z Orthop Unfall. 2018 Oct;156(5):513-532.
49	AU:	Solheim E, Hegna J, Øyen J, Harlem T, Strand T.
	TI:	Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee.
	SO:	Knee. 2013 Aug;20(4):287-90
50	AU:	Lynch TS, Patel RM, Benedick A, Amin NH, Jones MH, Miniaci A.
	TI:	Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes.
	SO:	Arthroscopy. 2015 Apr;31(4):746-54.
51	AU:	Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, Skinner JA, Pringle J.
	TI:	A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee.
	SO:	J Bone Joint Surg Br. 2003 Mar;85(2):223-30.
52	AU:	Assenmacher AT, Pareek A, Reardon PJ, Macalena JA, Stuart MJ, Krych AJ.
	TI:	Long-term outcomes after osteochondral allograft: a systematic review at long-term follow-up of 12.3 years.
	SO:	Arthroscopy. 2016;32(10):2160-2168.



Nr.	Feldbezeichnung	Text
53	AU:	Familiari F, Cinque ME, Chahla J, Godin JA, Olesen ML, Moatshe G, LaPrade RF.
	TI:	Clinical Outcomes and Failure Rates of Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee: A Systematic Review.
	SO:	Am J Sports Med. 2018 Dec;46(14):3541-3549.
54	AU:	Visna P, Pasa L, Cizmár I, Hart R, Hoch J.
	TI:	Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques--a randomized controlled study.
	SO:	Acta Chir Belg. 2004 Nov-Dec;104(6):709-14.
55	AU:	Bentley G, Biant LC, Vijayan S, Macmull S, Skinner JA, Carrington RW.
	TI:	Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee.
	SO:	Bone Joint Surg Br. 2012 Apr;94(4):504-9.
56	AU:	Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida A, Kili S, Levine D, Brittberg M; SUMMIT study group.
	TI:	Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial.
	SO:	Am J Sports Med. 2014 Jun;42(6):1384-94.
57	AU:	Wylie JD, Hartley MK, Kapron AL, Aoki SK, Maak TG.
	TI:	What Is the Effect of Matrices on Cartilage Repair? A Systematic Review.
	SO:	Clin Orthop Relat Res 2015 May;473(5):1673-82.
58	AU:	Oussedik S, Tsitskaris K, Parker D.
	TI:	Treatment of articular cartilage lesions of the knee by microfracture or autologous chondrocyte implantation: a systematic review.
	SO:	Arthroscopy. 2015 Apr;31(4):732-44.
59	AU:	Devitt BM, Bell SW, Webster KE, Feller JA, Whitehead TS.
	TI:	Surgical treatments of cartilage defects of the knee: Systematic review of randomised controlled trials.
	SO:	Knee. 2017 Jun;24(3):508-517
60	AU:	Brittberg M, Recker D, Ilgenfritz J, Saris DBF; SUMMIT Extension Study Group.
	TI:	Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial.
	SO:	Am J Sports Med. 2018 May;46(6):1343-1351.
61	AU:	Na Y, Shi Y, Liu W, Jia Y, Kong L, Zhang T, Han C, Ren Y.
	TI:	Is implantation of autologous chondrocytes superior to microfracture for articular-cartilage defects of the knee? A systematic review of 5-year follow-up data.
	SO:	Int J Surg. 2019 Jun 18;68:56-62.
62	AU:	Harris JD, Erickson BJ, Abrams GD, Cvetanovich GL, McCormick FM, Gupta AK, Bach BR Jr, Cole BJ.
	TI:	Methodologic quality of knee articular cartilage studies.
	SO:	Arthroscopy. 2013 Jul;29(7):1243-1252.e5.
63	AU:	Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2012 Jun 6;94(11):979-89.
64	AU:	Wainwright C, Theis JC, Garneti N, Melloh M.
	TI:	Age at hip or knee joint replacement surgery predicts likelihood of revision surgery.
	SO:	J Bone Joint Surg Br. 2011 Oct;93(10):1411-5.
65	AU:	Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE.
	TI:	Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty.
	SO:	Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2012;5:89-94.
66	AU:	Aggarwal VK, Goyal N, Deirmengian G, Rangavajulla A, Parvizi J, Austin MS.
	TI:	Revision total knee arthroplasty in the young patient: is there trouble on the horizon?
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):536-42.
67	AU:	Stambough JB, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM, Keeney JA.
	TI:	Increased risk of failure following revision total knee replacement in patients aged 55 years and younger.
	SO:	Bone Joint J. 2014 Dec;96-B(12):1657-62.
68	AU:	Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, Cooper C, Carr AJ, Arden NK, Beard DJ, Price AJ.
	TI:	The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study.
	SO:	Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1424-1430.
69	AU:	Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N.
	TI:	Periprosthetic Infection in Joint Replacement.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):347-353.
70	AU:	Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During
	TI:	Total Hip Periprosthetic Joint Infection.
	SO:	J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7S):S337-S342.
71	AU:	Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP.
	TI:	Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection.
	SO:	J Arthroplasty. 2018 Dec;33(12):3783-3788.
72	AU:	Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH. J Bone
	TI:	Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic mechanical failure after total knee arthroplasty.
	SO:	Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):529-35.
73	AU:	Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T.
	TI:	Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 May;37(5):902-8.
74	AU:	Pestka JM, Bode G, Salzmann G, Südkamp NP, Niemeyer P.
	TI:	Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Feb;40(2):325-31.
75	AU:	Biant LC, Bentley G, Vijayan S, Skinner JA, Carrington RW

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects.
	SO:	Am J Sports Med. 2014 Sep;42(9):2178-83.
76	AU:	Minas T, Von Keudell A, Bryant T, Gomoll AH.
	TI:	The John Insall Award: A minimum 10-year outcome study of autologous chondrocyte implantation.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2014 Jan;472(1):41-51.
77	AU:	Müller PE, Gallik D, Hammerschmid F, Baur-Melnyk A, Pietschmann MF, Zhang A, Niethammer TR.
	TI:	Third-generation autologous chondrocyte implantation after failed bone marrow stimulation leads to inferior clinical results.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Aug 12. doi: 10.1007/s00167-019-05661-6. [Epub ahead of print]
78	AU:	Chawla A, Twycross-Lewis R, Maffulli N.
	TI:	Microfracture produces inferior outcomes to other cartilage repair techniques in chondral injuries in the paediatric knee.
	SO:	Br Med Bull. 2015;116:93-103.
79	AU:	DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC.
	TI:	Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review.
	SO:	Arthroscopy. 2016 Sep;32(9):1905-16.
80	AU:	Cvetanovich GL, Riboh JC, Tilton AK, Cole BJ.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation Improves Knee-Specific Functional Outcomes and Health-Related Quality of Life in Adolescent Patients.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Jan;45(1):70-76.
81	AU:	Ogura T, Bryant T, Minas T.
	TI:	Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Apr;45(5):1066-1074
82	AU:	Niethammer TR, Holzgruber M, Gülecüyüz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE.
	TI:	Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation.
	SO:	Int Orthop. 2017 Feb;41(2):343-350.
83	AU:	Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P.
	TI:	Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 Mar 13;6(3):2325967118760190.
84	AU:	Hoburg A, Lör I, Körsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K.
	TI:	Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2019 Apr 25;7(4):2325967119841077.
85	AU:	Filardo G, Andriolo L, Sessa A, Vannini F, Ferruzzi A, Marcacci M, Kon E.
	TI:	Age Is Not a Contraindication for Cartilage Surgery: A Critical Analysis of Standardized Outcomes at Long-term Follow-up.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Jul;45(8):1822-1828.
86	AU:	Ogura T, Bryant T, Mosier BA, Minas T.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Tibiofemoral Compartment.
	SO:	Am J Sports Med. 2018 May;46(6):1371-1381.
87	AU:	Ogura T, Bryant T, Merkely G, Minas T.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation for Bipolar Chondral Lesions in the Patellofemoral Compartment: Clinical Outcomes at a Mean 9 Years' Follow-up.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 Mar;47(4):837-846.
88	AU:	Melugin HP, Bernard CD, Camp CL, Saris DBF, Krych AJ.
	TI:	Bipolar Cartilage Lesions of the Knee: A Systematic Review of Techniques, Outcomes, and Complications.
	SO:	Cartilage. 2019 Jun 16:1947603519855761. doi: 10.1177/1947603519855761. [Epub ahead of print]
89	AU:	Thorstensson CA, Andersson ML, Jönsson H, Saxne T, Petersson IF.
	TI:	Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria.
	SO:	Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1890-3.
90	AU:	Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, Hussain SM, Pelletier JP, Cicuttini FM, Martel-Pelletier J.
	TI:	Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study.
	SO:	Arthritis Res Ther. 2018 Nov 6;20(1):250.
91	AU:	Brun P, Dickinson SC, Zavan B, Cortivo R, Hollander AP, Abatangelo G.
	TI:	Characteristics of repair tissue in second-look and third-look biopsies from patients treated with engineered cartilage: relationship to symptomatology and time after implantation.
	SO:	Arthritis Res Ther. 2008;10(6):R132.
92	AU:	McCarthy HS, McCall IW, Williams JM, Mennan C, Dugard MN, Richardson JB, Roberts S.
	TI:	Magnetic Resonance Imaging Parameters at 1 Year Correlate With Clinical Outcomes Up to 17 Years After Autologous Chondrocyte Implantation.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 Aug 7;6(8):2325967118788280.
93	AU:	Henderson I, Lavigne P, Valenzuela H, Oakes B.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: superior biologic properties of hyaline cartilage repairs.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2007 Feb;455:253-61.
94	AU:	Desando G, Bartolotti I, Vannini F, Cavallo C, Castagnini F, Buda R, Giannini S, Mosca M, Mariani E, Grigolo B.
	TI:	Repair potential of matrix-induced bone marrow aspirate concentrate and matrix-induced autologous chondrocyte implantation for talar osteochondral repair: patterns of some catabolic, inflammatory, and pain mediators.
	SO:	Cartilage. 2017 Jan;8(1):50-60.
95	AU:	Welch T, Mandelbaum B, Tom M.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: past, present, and future.
	SO:	Sports Med Arthrosc Rev 2016 Jun;24(2):85-91.
96	AU:	Andrade R, Vasta S, Papalia R, Pereira H, Oliveira JM, Reis RL, Espregueira-Mendes J.
	TI:	Prevalence of Articular Cartilage Lesions and Surgical Clinical Out-

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		comes in Football (Soccer) Players' Knees: A Systematic Review.
	SO:	Arthroscopy. 2016 Jul;32(7):1466-77.
97	AU:	Minas T, Ogura T, Headrick J, Bryant T.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation "Sandwich" Technique Compared With Autologous Bone Grafting for Deep Osteochondral Lesions in the Knee.
	SO:	Am J Sports Med. 2018 Feb;46(2):322-332.
98	AU:	Beck JJ, Sugimoto D, Micheli L.
	TI:	Sustained Results in Long-Term Follow-Up of Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Distal Femur Juvenile Osteochondritis Dissecans (JOCD).
	SO:	Adv Orthop. 2018 Sep 23;2018:7912975.
99	AU:	Mehl J, Huck J, Bode G, Hohloch L, Schmitt A, Südkamp NP, Niemeyer P.
	TI:	Clinical mid- to long-term outcome after autologous chondrocyte implantation for patellar cartilage lesions and its correlation with the geometry of the femoral trochlea.
	SO:	Knee. 2019 Mar;26(2):364-373.
100	AU:	Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Diehl P, Kolombe T, Fay J, Siebold R, Fickert S.
	TI:	Clinical outcome and success rates of ACI for cartilage defects of the patella: a subgroup analysis from a controlled randomized clinical phase II trial (CODIS study).
	SO:	Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Aug 26. doi: 10.1007/s00402-019-03264-x. [Epub ahead of print]
101	AU:	Frank RM, McCormick F, Rosas S, Amoo-Achampong K, Erickson B, Bach BR Jr, Cole BJ.
	TI:	Reoperation rates after cartilage restoration procedures in the knee: analysis of a large US commercial database.
	SO:	Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2018 Jun;47(6).
102	AU:	Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A.
	TI:	Matrix-associated chondrocyte implantation is associated with fewer re-surgeries than microfracture – Results of a population representative matched-pair claims data analysis in cartilage defects of the knee.
	SO:	OJSM 2019 (in press).
103	AU:	Goyal D, Keyhani S, Lee EH, Hui JH.
	TI:	Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies.
		Arthroscopy. 2013 Sep;29(9):1579-88.
104	AU:	Kim JK, Vaidya R, Lee SK, Yu J, Park JY, Ro DH, Lee MC, Han HS.
	TI:	Clinical and Radiological Changes after Microfracture of Knee Chondral Lesions in Middle-Aged Asian Patients.
	SO:	Clin Orthop Surg. 2019 Sep;11(3):282-290.
105	AU:	Massen FK, Inauen CR, Harder LP, Runer A, Preiss S, Salzmann GM.
	TI:	One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up.
		Orthop J Sports Med. 2019 Jun 13;7(6):2325967119853773.
106	AU:	Christensen BB, Foldager CB, Jensen J, Lind M.
	TI:	Autologous Dual-Tissue Transplantation for Osteochondral Repair:

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		Early Clinical and Radiological Results.
	SO:	Cartilage. 2015 Jul;6(3):166-73.
107	AU:	Henderson I, Gui J, Lavigne P.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome.
	SO:	Arthroscopy. 2006 Dec;22(12):1318-1324.e1.
108	AU:	Gelse K, Beyer C, Welsch G, Blanke M.
	TI:	Endochondral Ossification in Cartilage Repair Tissue Hampers Bone Marrow Stimulating Techniques.
	SO:	Rheumatology. 2012; S3:002.
109	AU:	Somoza RA, Welter JF, Correa D, Caplan AI.
	TI:	Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells: challenges and unfulfilled expectations.
	SO:	Tissue Eng Part B Rev. 2014 Dec;20(6):596-608.
110	AU:	Li S, Sengers BG, Oreffo RO, Tare RS.
	TI:	Chondrogenic potential of human articular chondrocytes and skeletal stem cells: a comparative study.
	SO:	J Biomater Appl. 2015 Jan;29(6):824-36.
111	AU:	Garcia J, Mennan C, McCarthy HS, Roberts S, Richardson JB, Wright KT.
	TI:	Chondrogenic Potency Analyses of Donor-Matched Chondrocytes and Mesenchymal Stem Cells Derived from Bone Marrow, Infrapatellar Fat Pad, and Subcutaneous Fat.
	SO:	Stem Cells Int. 2016;2016:6969726.
112	AU:	Ackermann J, Merkely G, Mestriner AB, Shah N, Gomoll AH.
	TI:	Increased Chondrocytic Gene Expression Is Associated With Improved Repair Tissue Quality and Graft Survival in Patients After Autologous Chondrocyte Implantation.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 Aug 21:363546519868213. doi: 10.1177/0363546519868213. [Epub ahead of print]
113	AU:	Zellner J, Angele P, Zeman F, Kujat R, Nerlich M.
	TI:	Is the transplant quality at the time of surgery adequate for matrix-guided autologous cartilage transplantation? A pilot study.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2013 Sep;471(9):2852-61.
114	AU:	Niethammer TR, Limbrunner K, Betz OB, Gülecüyüz MF, Pietschmann MF, Feist M, Müller PE.
	TI:	Analysis of the autologous chondrocyte quality of matrix-based autologous chondrocyte implantation in the knee joint.
	SO:	Int Orthop. 2016 Jan;40(1):205-12.
115	AU:	Bretschneider H, Stiehler M, Hartmann A, Boger E, Osswald C, Mollenhauer J, Gaissmaier C, Günther KP.
	TI:	Characterization of primary chondrocytes harvested from hips with femoroacetabular impingement.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2016 Sep;24(9):1622-8.
116	AU:	Bartz C, Meixner M, Giesemann P, Roël G, Bulwin GC, Smink JJ.
	TI:	An ex vivo human cartilage repair model to evaluate the potency of a cartilage cell transplant.
	SO:	J Transl Med. 2016 Nov 15;14(1):317.
117	AU:	Smith JO, Oreffo RO, Clarke NM, Roach HI.
	TI:	Changes in the antiangiogenic properties of articular cartilage in oste-

Nr.	Feldbezeichnung	Text
		oarthritis.
	SO:	J Orthop Sci. 2003;8(6):849-57.
118	AU:	Gelse K, Klinger P, Koch M, Surmann-Schmitt C, von der Mark K, Swoboda B, Hennig FF, Gusinde J.
	TI:	Thrombospondin-1 prevents excessive ossification in cartilage repair tissue induced by osteogenic protein-1.
	SO:	Tissue Eng Part A. 2011 Aug;17(15-16):2101-12.
119	AU:	Patra D, Sandell LJ.
	TI:	Antiangiogenic and anticancer molecules in cartilage.
	SO:	Expert Rev Mol Med. 2012 Jan 19;14:e10.
120	AU:	Sandell LJ.
	TI:	Novel functions for type II procollagen.
	SO:	Connect Tissue Res. 2014 Jan-Feb;55(1):20-5.
121	AU:	Buckwalter JA, Mankin HJ.
	TI:	Articular cartilage repair and transplantation.
	SO:	Arthritis Rheum. 1998 Aug;41(8):1331-42.
122	AU:	Green CJ, Beck A, Wood D, Zheng MH.
	TI:	The biology and clinical evidence of microfracture in hip preservation surgery.
	SO:	J Hip Preserv Surg. 2016 Feb 26;3(2):108-23.
123	AU:	Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, Südkamp N.
	TI:	Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2006 Nov;14(11):1119-25.
124	AU:	Dhollander A, Moens K, Van der Maas J, Verdonk P, Almqvist KF, Victor J.
	TI:	Treatment of patellofemoral cartilage defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC).
	SO:	Acta Orthop Belg. 2014 Jun;80(2):251-9.
125	AU:	Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A.
	TI:	Long-term results after microfracture treatment for full-thickness knee chondral lesions in athletes.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Sep;22(9):1986-96.
126	AU:	Mithoefer K, Venugopal V, Manaqibwala M.
	TI:	Incidence, Degree, and Clinical Effect of Subchondral Bone Overgrowth After Microfracture in the Knee.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Aug;44(8):2057-63.
127	AU:	Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH.
	TI:	Treatment of Articular Cartilage Defects With Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Oct;44(10):2629-2643.
128	AU:	Welton KL, Logterman S, Bartley JH, Vidal AF, McCarty EC.
	TI:	Knee Cartilage Repair and Restoration: Common Problems and Solutions.
	SO:	Clin Sports Med. 2018 Apr;37(2):307-330.
129	AU:	Benz K, Stippich C, Freudigmann C, Mollenhauer JA, Aicher WK.
	TI:	Maintenance of "stem cell" features of cartilage cell sub-populations during in vitro propagation.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	J Transl Med. 2013 Jan 30;11:27.
130	AU:	Stumm M, Boger E, Gaissmaier C, Oßwald C, Blankenburg M, Wegner RD, Mollenhauer JA.
	TI:	Genomic chondrocyte culture profiling by array-CGH, interphase-FISH and RT-PCR.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2012 Sep;20(9):1039-45.
131	AU:	Trimborn M, Endres M, Bommer C, Janke U, Krüger JP, Morawietz L, Kreuz PC, Kaps C.
	TI:	Karyotyping of human chondrocytes in scaffold-assisted cartilage tissue engineering.
	SO:	Acta Biomater. 2012 Apr;8(4):1519-29.
132	AU:	Yokoyama M, Sato M, Umezawa A, Mitani G, Takagaki T, Yokoyama M, Kawake T, Okada E, Kokubo M, Ito N, Takaku Y, Murai K, Matoba R, Akutsu H, Yamato M, Okano T, Mochida J.
	TI:	Assessment of the Safety of Chondrocyte Sheet Implantation for Cartilage Regeneration.
	SO:	Tissue Eng Part C Methods. 2016 Jan;22(1):59-68.
133	AU:	Bomer N, den Hollander W, Suchiman H, Houtman E, Sliker RC, Heijmans BT, Slagboom PE, Nelissen RG, Ramos YF, Meulenbelt I.
	TI:	Neo-cartilage engineered from primary chondrocytes is epigenetically similar to autologous cartilage, in contrast to using mesenchymal stem cells.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2016 Aug;24(8):1423-30.
134	AU:	Becher C, Laute V, Fickert S, Zinser W, Niemeyer P, John T, Diehl P, Kolombe T, Siebold R, Fay J.
	TI:	Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: results of a prospective, randomised, controlled trial.
	SO:	J Orthop Surg Res. 2017 May 12;12(1):71.
135	AU:	Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A.
	TI:	A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered.
	SO:	Knee. 2006 Jun;13(3):203-10. Epub 2006 Apr 27.
136	AU:	Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, Steinwachs M.
	TI:	Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. 2008 Nov;36(11):2091-9.
137	AU:	Harris JD, Siston RA, Brophy RH, Lattermann C, Carey JL, Flanagan DC.
	TI:	Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation--a systematic review.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2011 Jul;19(7):779-91.
138	AU:	Pietschmann MF, Niethammer TR, Horng A, Gülecüyz MF, Feist-Pagenstert I, Jansson V, Müller PE.
	TI:	The incidence and clinical relevance of graft hypertrophy after matrix-based autologous chondrocyte implantation.
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Jan;40(1):68-74.
139	AU:	McCarthy HS, Roberts S.
	TI:	A histological comparison of the repair tissue formed when using ei-



Nr.	Feldbezeichnung	Text
		ther ChondroGide®) or periosteum during autologous chondrocyte implantation.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2013 Dec;21(12):2048-57.
140	AU:	Edwards PK, Ebert JR, Janes GC, Wood D, Fallon M, Ackland T.
	TI:	Arthroscopic versus open matrix-induced autologous chondrocyte implantation: results and implications for rehabilitation.
	SO:	J Sport Rehabil. 2014 Aug;23(3):203-15.
141	AU:	Zhang C, Cai YZ, Lin XJ.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: Is it likely to become a saviour of large-sized and full-thickness cartilage defect in young adult knee?
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2016 May;24(5):1643-50.
142	AU:	Deng Z, Jin J, Zhao J, Xu H.
	TI:	Cartilage Defect Treatments: With or without Cells? Mesenchymal Stem Cells or Chondrocytes? Traditional or Matrix-Assisted? A Systematic Review and Meta-Analyses.
	SO:	Stem Cells Int. 2016;2016:9201492.
143	AU:	Demange MK, Minas T, von Keudell A, Sodha S, Bryant T, Gomoll AH.
	TI:	Intralesional Osteophyte Regrowth Following Autologous Chondrocyte Implantation after Previous Treatment with Marrow Stimulation Technique.
	SO:	Cartilage. 2017 Apr;8(2):131-138.
144	AU:	Schlumberger M, Schuster P, Bülow HJ, Mayer P, Eichinger M, Richter J.
	TI:	Arthroscopic autologous chondrocyte implantation in the knee with an in situ crosslinking matrix: minimum 4-year clinical results of 15 cases and 1 histological evaluation.
	SO:	Arch Orthop Trauma Surg. 2019 Jul 30. doi: 10.1007/s00402-019-03243-2. [Epub ahead of print]
145	AU:	Lacy KW, Cracchiolo A, Yu S, Goitz H.
	TI:	Medial Femoral Condyle Cartilage Defect Biomechanics: Effect of Obesity, Defect Size, and Cartilage Thickness.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Feb;44(2):409-16.
146	AU:	Twyman RS, Desai K, Aichroth PM.
	TI:	Osteochondritis dissecans of the knee. A long-term study.
	SO:	J Bone Joint Surg Br. 1991 May;73(3):461-4.
147	AU:	Anderson A, Pagnani M.
	TI:	Osteochondritis dissecans of the femoral condyles: long-term results of excision of the fragment.
	SO:	Am J Sports Med. 1997 Nov-Dec;25(6):830-4.
148	AU:	Aglietti P, Ciardullo A, Giron F, Ponteggia F.
	TI:	Results of arthroscopic excision of the fragment in the treatment of osteochondritis dissecans of the knee.
	SO:	Arthroscopy. 2001 Sep;17(7):741-6.
149	AU:	Guettler JH, Demetropoulos CK, Yang KH, Jurist KA.
	TI:	Osteochondral defects in the human knee: influence of defect size on cartilage rim stress and load redistribution to surrounding cartilage.
	SO:	Am J Sports Med. 2004 Sep;32(6):1451-8.
150	AU:	Peña E, Calvo B, Martínez MA, Doblaré M.
	TI:	Effect of the size and location of osteochondral defects in degenerative arthritis. A finite element simulation.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Comput Biol Med. 2007 Mar;37(3):376-87.
151	AU:	Papaioannou G, Demetropoulos CK, King YH.
	TI:	Predicting the effects of knee focal articular surface injury with a patient-specific finite element model.
	SO:	Knee. 2010 Jan;17(1):61-8.
152	AU:	Ding C, Cicuttini F, Jones G.
	TI:	Tibial subchondral bone size and knee cartilage defects: relevance to knee osteoarthritis.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2007 May;15(5):479-86.
153	AU:	Bhosale AM, Richardson JB.
	TI:	Articular cartilage: structure, injuries and review of management.
	SO:	Br Med Bull. 2008;87:77-95.
154	AU:	Dell'Accio F, Vincent TL.
	TI:	Joint surface defects: clinical course and cellular response in spontaneous and experimental lesions.
	SO:	Eur Cell Mater. 2010 Sep 28;20:210-7.
155	AU:	Carnes J, Stannus O, Cicuttini F, Ding C, Jones G.
	TI:	Knee cartilage defects in a sample of older adults: natural history, clinical significance and factors influencing change over 2.9 years.
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2012 Dec;20(12):1541-7.
156	AU:	Spahn G, Hofmann GO.
	TI:	[Focal cartilage defects within the medial knee compartment. predictors for osteoarthritis progression].
	SO:	Z Orthop Unfall. 2014 Oct;152(5):480-8.
157	AU:	Bert JM.
	TI:	Abandoning microfracture of the knee: has the time come?
	SO:	Arthroscopy. 2015 Mar;31(3):501-5.
158	AU:	Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH.
	TI:	Treatment of Articular Cartilage Defects With Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Oct;44(10):2629-2643.
159	AU:	Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, Guermazi A, Genant H, Gale D, Felson DT.
	TI:	Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis.
	SO:	Arthritis Rheum. 2006 May;54(5):1529-35.
160	AU:	Mithoefer K, Williams RJ 3rd, Warren RF, Potter HG, Spock CR, Jones EC, Wickiewicz TL, Marx RG.
	TI:	The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2005 Sep;87(9):1911-20.
161	AU:	Kusano T, Jakob RP, Gautier E, Magnussen RA, Hoogewoud H, Jacobi M.
	TI:	Treatment of isolated chondral and osteochondral defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC).
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2012 Oct;20(10):2109-15.
162	AU:	Fortier LA, Cole BJ, McIlwraith CW.
	TI:	Science and animal models of marrow stimulation for cartilage repair.
	SO:	J Knee Surg. 2012 Mar;25(1):3-8.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
163	AU:	von Keudell A, Atzwanger J, Forstner R, Resch H, Hoffelner T, Mayer M.
	TI:	Radiological evaluation of cartilage after microfracture treatment: a long-term follow-up study.
	SO:	Eur J Radiol. 2012 Jul;81(7):1618-24.
164	AU:	Mirza MZ, Swenson RD, Lynch SA.
	TI:	Knee cartilage defect: marrow stimulating techniques.
	SO:	Curr Rev Musculoskelet Med. 2015 Dec;8(4):451-6.
165	AU:	Sommerfeldt MF, Magnussen RA, Hewett TE, Kaeding CC, Flanigan DC.
	TI:	Microfracture of Articular Cartilage.
	SO:	JBJS Rev. 2016 Jun 28;4(6). pii: 01874474-201606000-00006.
166	AU:	Mithoefer K, Hambly K, Della Villa S, Silvers H, Mandelbaum BR.
	TI:	Return to sports participation after articular cartilage repair in the knee: scientific evidence.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 Nov;37 Suppl 1:167S-76S.
167	AU:	Steinwachs MR, Engebretsen L, Brophy RH.
	TI:	Scientific Evidence Base for Cartilage Injury and Repair in the Athlete.
	SO:	Cartilage. 2012 Jan;3(1 Suppl):11S-7S.
168	AU:	Campbell AB, Pineda M, Harris JD, Flanigan DC.
	TI:	Return to Sport After Articular Cartilage Repair in Athletes' Knees: A Systematic Review.
	SO:	Arthroscopy. 2015 Oct 30. pii: S0749-8063(15)00706-9.
169	AU:	Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ 3rd.
	TI:	Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Oct;25(10):3186-3196.
170	AU:	Krill M, Early N, Everhart JS, Flanigan DC.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation (ACI) for Knee Cartilage Defects: A Review of Indications, Technique, and Outcomes.
	SO:	JBJS Rev. 2018 Feb;6(2):e5.
171	AU:	Kon E, Filardo G, Berruto M, Benazzo F, Zanon G, Della Villa S, Maccacci M.
	TI:	Articular cartilage treatment in high-level male soccer players: a prospective comparative study of arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation versus microfracture.
	SO:	Am J Sports Med. 2011 Dec;39(12):2549-57.
172	AU:	Andrade R, Vasta S, Papalia R, Pereira H, Oliveira JM, Reis RL, Espregueira-Mendes J.
	TI:	Prevalence of Articular Cartilage Lesions and Surgical Clinical Outcomes in Football (Soccer) Players' Knees: A Systematic Review.
	SO:	Arthroscopy. 2016 Jul;32(7):1466-77.
173	AU:	Koh JL, Wirsing K, Lautenschlager E, Zhang LO.
	TI:	The effect of graft height mismatch on contact pressure following osteochondral grafting: a biomechanical study.
	SO:	Am J Sports Med. 2004 Mar;32(2):317-20.
174	AU:	Gaissmaier C, Fritz J, Mollenhauer J, Schneider U, Marlovits S, Anders J, Schewe B, Weise K.
	TI:	Verlauf klinisch symptomatischer Knorpelschäden des Kniegelenks: Ergebnisse ohne und mit biologischer Rekonstruktion.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Dtsch Arztebl 2003; 100: A 2448-53 [Heft 38].
175	AU:	Bowland P, Ingham E, Jennings L, Fisher J.
	TI:	Review of the biomechanics and biotribology of osteochondral grafts used for surgical interventions in the knee.
	SO:	Proc Inst Mech Eng H. 2015 Dec;229(12):879-88.
176	AU:	Bode G, Ogon P, Pestka J, Zwingmann J, Feucht M, Südkamp N, Niemeyer P.
	TI:	Clinical outcome and return to work following single-stage combined autologous chondrocyte implantation and high tibial osteotomy.
	SO:	Int Orthop. 2015 Apr;39(4):689-96.
177	AU:	Hambly K, Mithoefer K, Silvers HJ, Mandelbaum BR.
	TI:	Autologous Chondrocyte Implantation.
	SO:	In Maxey L, Magnusson J (Hrsg.) 2013. In Rehabilitation for the Post-surgical Orthopedic Patient (Third Edition). Elsevier Mostby. Pages 457-469.
178	AU:	Feucht MJ, Bode G.
	TI:	Achsfehler
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016. Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 195-204.
179	AU:	Ochs BG, Müller-Horvat C, Albrecht D, Schewe B, Weise K, Aicher WK, Rolaufts B.
	TI:	Remodeling of articular cartilage and subchondral bone after bone grafting and matrix-associated autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee.
	SO:	Am J Sports Med. 2011 Apr;39(4):764-73.
180	AU:	Zellner J, Grechenig S, Pfeifer CG, Krutsch W, Koch M, Welsch G, Scherl M, Seitz J, Zeman F, Nerlich M, Angele P.
	TI:	Clinical and Radiological Regeneration of Large and Deep Osteochondral Defects of the Knee by Bone Augmentation Combined With Matrix-Guided Autologous Chondrocyte Transplantation.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Nov;45(13):3069-3080.
181	AU:	Kraeutler MJ, Belk JW, Carver TJ, McCarty EC.
	TI:	Is Delayed Weightbearing After Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation in the Knee Associated With Better Outcomes? A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 May 9;6(5):2325967118770986.
182	AU:	Everhart JS, Jiang EX, Poland SG, Du A, Flanigan DC.
	TI:	Failures, Reoperations, and Improvement in Knee Symptoms Following Matrix-Assisted Autologous Chondrocyte Transplantation: A Meta-Analysis of Prospective Comparative Trials.
	SO:	Cartilage. 2019 Sep 11:1947603519870861. doi: 10.1177/1947603519870861. [Epub ahead of print]
183	AU:	Pietschmann MF, Horng A, Glaser C, Albrecht D, Bruns J, Scheffler S, Marlovits S, Angele P, Aurich M, Bosch U, Fritz J, Frosch KH, Kolombe T, Richter W, Petersen JP, Nöth U, Niemeyer P, Jagodzinsky M, Kasten P, Ruhnau K, Müller PE.
	TI:	[Post-treatment rehabilitation after autologous chondrocyte implantation: State of the art and recommendations of the Clinical Tissue Regeneration Study Group of the German Society for Accident Surgery and the German Society for Orthopedics and Orthopedic Surgery].

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	SO:	Unfallchirurg. 2014 Mar;117(3):235-41.
184	AU:	Niemeyer P, Schubert T, Grebe M, Hoburg A.
	TI:	Treatment costs of matrix-associated autologous chondrocytes implantation compared to microfracture – Results of a matched-pair claims data analysis on treatment of cartilage knee defects in Germany.
	SO:	OJSM 2019 (in press)
185	AU:	St Sauver JL, Warner DO, Yawn BP, Jacobson DJ, McGree ME, Pankratz JJ, Melton LJ 3rd, Roger VL, Ebbert JO, Rocca WA.
	TI:	Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population.
	SO:	Mayo Clin Proc. 2013 Jan;88(1):56-67.
186	AU:	Chen A, Gupte C, Akhtar K, Smith P, Cobb J.
	TI:	The Global Economic Cost of Osteoarthritis: How the UK Compares.
	SO:	Arthritis. 2012;2012:698709.
187	AU:	Laires PA, Canhão H, Rodrigues AM, Eusébio M, Gouveia M, Branco JC.
	TI:	The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study.
	SO:	BMC Public Health. 2018 Apr 11;18(1):472.
188	AU:	Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, Court R, Biant LC, Metcalfe A, Waugh N.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.
	SO:	Health Technol Assess. 2017 Feb;21(6):1-294.
189	AU:	NICE, National Institute for Health and Care Excellence
	TI:	Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee.
	SO:	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta477">https://www.nice.org.uk/guidance/ta477</a>
190	AU:	NICE, National Institute for Health and Care Excellence
	TI:	Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee.
	SO:	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta508">https://www.nice.org.uk/guidance/ta508</a>

d. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e V. (DGOU) (2)

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS)
	TI:	ICRS Scoring System
	SO:	<a href="https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf">https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf</a>
2	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
3	AU:	Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Niu J, Quinn EK, Crema MD, Nevitt MC, Torner J, Lewis CE, Felson DT.
	TI:	Brief Report: Partial- and Full-Thickness Focal Cartilage Defects Contribute Equally to Development of New Cartilage Damage in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.
	SO:	Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):560-564
4	AU:	Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM
	TI:	Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Sep;27(9):3001- 3013
5	AU:	Kellgren JH, Lawrence JS.
	TI:	Radiological assessment of osteo-arthritis
	SO:	Ann Rheum Dis. 1957;16:494–502
6	AU:	Wondrasch B.
	TI:	Nachbehandlung knorpelrekonstruktiver Verfahren (Stellenwert der Physiotherapie).
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016. Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 150-164.
7	AU:	<u>Ali Guermazi</u> , MD, PhD, <sup>1</sup> <u>Daichi Hayashi</u> , MBBS, PhD, <sup>1</sup> <u>Frank W. Roemer</u> , MD, <sup>1,2</sup> <u>Jingbo Niu</u> , DSc, <sup>3</sup> <u>Emily K. Quinn</u> , BSc, <sup>3</sup> <u>Michel D. Crema</u> , MD, <sup>1</sup> <u>Michael C. Nevitt</u> , PhD, MPH, <sup>4</sup> <u>James Torner</u> , PhD, MS, <sup>5</sup> <u>Cora E. Lewis</u> , MD, MSPH, FACP, FAHA, <sup>6</sup> and <u>David T. Felson</u> ,
	TI:	Partial- and Full-thickness focal cartilage defects equally contribute to development of new cartilage damage in knee osteoarthritis - the Multicenter Osteoarthritis Stud
	SO:	Arthritis Rheumatol.2017 Mar,69(3):560-564
8	AU:	Steinwachs MR, Guggi T, Kreuz PC
	TI:	Marrow stimulation techniques.
	SO:	Injury. 2008;39(suppl 1):S26–S31
9	AU:	Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA.
	TI:	Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage

	SO:	Nat Rev Rheumatol. 2015;11(1): 21–34.
10/13	AU:	Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T
	TI:	Increased Failure Rate of Autologous Chondrocyte Implantation After Previous Treatment With Marrow Stimulation Techniques
	SO:	Am J Sports Med. 2009 May;37(5):902-8
11	AU:	<u>Kai Mithoefer</u> , MD, <u>Timothy McAdams</u> , MD, <u>Riley J. Williams</u> , MD, Peter C. Kreuz, MD, Bert R. Mandelbaum, MD
	TI:	Clinical Efficacy of the Microfracture Technique for Articular Cartilage Repair in the Knee: An Evidence-Based Systematic Analysis
	SO:	AJSM 26, 2009; pp. 2053–2063
12	AU:	Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, Südkamp N.
	TI:	Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2006 Nov;14(11):1119-25
14	AU:	Goyal D <sup>1</sup> , Keyhani S, Lee EH, Hui JH.
	TI:	Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies
	SO:	Arthroscopy. 2013 Sep;29(9):1579-88
15	AU:	Eldracher M <sup>1</sup> , Orth P <sup>2</sup> , Cucchiari M <sup>3</sup> , Pape D <sup>4</sup> , Madry H <sup>5</sup> .
	TI:	Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects.
	SO:	Am J Sports Med. 2014 Nov;42(11):2741-50.
16	AU:	Gudas R <sup>1</sup> , Gudaitė A, Mickevičius T, Masiulis N, Simonaitytė R, Cekanauskas E, Skurvydas A.
	TI:	Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up
	SO:	Arthroscopy. 2013 Jan;29(1):89-97
17	AU:	Jones KJ, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD
	TI:	<i>Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference</i>
	SO:	Am J Sports Med. 2019 May 13:3635
18	AU:	Solheim E, Hegna J, Strand T, Harlem T, Inderhaug E
	TI:	Randomized Study of Long-term (15-17 Years) Outcome After Microfracture Versus Mosaicplasty in Knee Articular Cartilage Defects
	SO:	Am J Sports Med. 2018 Mar;46(4):826-831
19	AU:	Gudas R <sup>1</sup> , Gudaitė A, Pocius A, Gudienė A, Cekanauskas E, Monastyreckienė E, Basevicius A.
	TI:	Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus

		microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Nov;40(11):2499-508
20	AU:	Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ
	TI:	Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Oct;25(10):3186- 3196
21	AU:	Christensen BB <sup>1,2</sup> , Olesen ML <sup>1</sup> , Lind M <sup>3</sup> , Foldager CB <sup>1,3</sup>
	TI:	Autologous Cartilage Chip Transplantation Improves Repair Tissue Composition Compared With Marrow Stimulation.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Jun;45(7):1490-1496
22	AU:	Stone KR <sup>1,2</sup> , Pelsis JR <sup>3</sup> , Na K <sup>3,4</sup> , Walgenbach AW <sup>3,5</sup> , Turek TJ <sup>3</sup>
	TI:	Articular cartilage paste graft for severe osteochondral lesions of the knee: a 10- to 23-year follow-up study
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Dec;25(12):3824-3833
23	AU:	Gudas R, Gudaitė A, Mickevičius T, Masiulis N, Simonaitytė R, Cekanauskas E, Skurvydas A.
	TI:	Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up.
	SO:	Arthroscopy. 2013 Jan;29(1):89-97
24	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Ergelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
25	AU:	Thorstensson CA, Andersson ML, Jönsson H, Saxne T, Petersson IF.
	TI:	Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria.
	SO:	Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1890-3.
26	AU:	Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, Hussain SM, Pelletier JP, Cicuttini FM, Martel-Pelletier J.
	TI:	Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study.
	SO:	Arthritis Research Therapy. 2018 Nov 6;20(1):250.
27	AU:	Deutsche gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
	TI:	Gonarthrose
	SO:	AWMF Online SK2 Leitlinie
28	AU:	Angele P, Niemeyer P. Steinwachs M



	TI:	Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016 24(6):p 1743-52
29	AU:	<b>Mundi R</b> , Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E, Ayeni OR.
	TI:	Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Jul;44(7):1888-95
30	AU:	<u>Everhart JS<sup>1</sup></u> , <u>Campbell AB<sup>1</sup></u> , <u>Abouljoud MM<sup>1</sup></u> , <u>Kirven JC<sup>1</sup></u> , <u>Flanigan DC<sup>1</sup></u>
	TI:	Cost-efficacy of Knee Cartilage Defect Treatments in the United States.
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2019 Apr 30:363546519834557
31	AU:	National Institute for Health and Care Excellence - NICE
	TI:	Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee - guidance (TA508)
	SO:	<a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a>
32	AU:	Lacy KW, Cracchiolo A, Yu S, Goitz H.
	TI:	Medial Femoral Condyle Cartilage Defect Biomechanics: Effect of Obesity, Defect Size, and Cartilage Thickness.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Feb;44(2):409-16.
33	AU:	Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up.
	SO:	Am J Sports Med. 2010 Jun;38(6):1117-24.
34	AU:	<b>Kon E</b> , Verdonk P, Condello V, Delcogliano M, Dhollander A, Filardo G, Pignotti E, Marcacci M.
	TI:	Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis
	SO:	Am J Sports Med. <b>2009</b> Nov;37 Suppl 1:156S-66S
35	AU:	<u>Vasiliadis HS<sup>1</sup></u> , <u>Danielson B</u> , <u>Ljungberg M</u> , <u>McKeon B</u> , <u>Lindahl A</u> , <u>Peterson L</u>
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in cartilage lesions of the knee: long-term evaluation with magnetic resonance imaging and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging technique.
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2010 May;38(5):943-9
36	AU:	Gikas PD <sup>1</sup> , Morris T, Carrington R, Skinner J, Bentley G, Briggs
	TI:	A correlation between the timing of biopsy after autologous chondrocyte implantation and the histological appearance.
	SO:	<u>J Bone Joint Surg Br.</u> 2009 Sep;91(9):1172-7.
37	AU:	Alex C. DiBartola, Brennan M. Wright, Robert A. Magnussen, David C. Flanigan p1905–1916
	TI:	Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review

	SO:	Arthroscopy <u>September 2016</u> Volume 32, Issue 9, Pages 1905–1916
38	AU:	Takahiro Ogura, MD, Tim Bryant, BSN, RN, Tom Minas, MD,
	TI:	Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients
	SO:	Am J.Sports.Med. 2017; pp. 1066–1074
39	AU:	Niethammer TR, Holzgruber M, Gülecüyüz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE
	TI:	Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation.
	SO:	<u>Int Orthop.</u> 2017 Feb;41(2):343-350.
40	AU:	Ebert JR, Edwards PK, Fallon M, Ackland TR, Janes GC, Wood DJ
	TI:	A Prospective Clinical and Radiological Evaluation at 5 Years After Arthroscopic Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Mar;45(4):838-848
41	AU:	Mundi R, Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E, Ayeni OR.
	TI:	Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies
	SO:	Am J Sports Med. <b>2016</b> Jul;44(7):1888-95
43	AU:	Salzmann GM <sup>†</sup> , Calek AK <sup>†</sup> , Preiss S <sup>†</sup>
	TI:	Second-Generation Autologous Minced Cartilage Repair Technique.
	SO:	<u>Arthrosc Tech.</u> 2017 Jan 30;6(1):e127-e131
44	AU:	Massen FK, Inauen CR, Harder LP, Runer A, Preiss S, Salzmann GM.
	TI:	One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up.
	SO:	Orthop J Sports Med. <b>2019</b> Jun 13;7(6):2325967119853773
45	AU:	Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T.
	TI:	The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons
	SO:	Knee. 2015 Oct;22(5):446-9.
46	AU:	Jones KJ, Kelley BV, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD.
	TI:	Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference.
	SO:	Am J Sports Med. 2019 May 13:3635465188245524
47	AU:	Wylie JD, Hartley MK, Kapron AL, Aoki SK, Maak TG.
	TI:	What Is the Effect of Matrices on Cartilage Repair? A Systematic Review.
	SO:	Clin Orthop Relat Res 2015 May;473(5):1673-82.
48	AU:	Na Y, Shi Y, Liu W, Jia Y, Kong L, Zhang T, Han C, Ren Y.
	TI:	Is implantation of autologous chondrocytes superior to microfracture for articular-cartilage defects of the knee? A systematic review of 5-year follow-up data.
	SO:	Int J Surg. 2019 Jun 18;68:56-62.
49	AU:	<u>John B. Schrock, BA, <sup>†</sup> Matthew J. Kraeutler, MD, <sup>†</sup> Darby A. Houck, <sup>†</sup> Matthew B. McQueen, ScD, <sup>‡</sup> and Eric C. McCarty, MD</u>

	TI:	A Cost-Effectiveness Analysis of Surgical Treatment Modalities for Chondral Lesions of the Knee: Microfracture, Osteochondral Autograft Transplantation, and Autologous Chondrocyte Implantation
	SO:	Orthop J Sports Med. 2017 May; 5(5): 2325967117704634.
50	AU:	de Windt TS, Vonk LA, Brittberg M, Saris DB.
	TI:	Treatment and Prevention of (Early) Osteoarthritis Using Articular Cartilage Repair-Fact or Fiction?
	SO:	A Systematic Review. Cartilage. 2013 Jul;4(3Suppl):5S-12S.
51	AU:	Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM.
	TI:	Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Sep;27(9):3001- 3013.
52	AU:	Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(9):152-62.
	TI:	The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(9):152-62.
53	AU:	Roos EM, Arden NK.
	TI:	Strategies for the prevention of knee osteoarthritis.
	SO:	Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb;12(2):92-101.
54	AU:	Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida A, Kili S, Levine D, Brittberg M; SUMMIT study group.
	TI:	Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial.
	SO:	Am J Sports Med. 2014 Jun;42(6):1384-94.
55	AU:	Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuźma T, Widuchowski W, Fickert S.
	TI:	A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2019 Jul 10;7(7):2325967119854442.
56	AU:	<b>Siebold R</b> , Suezer F, Schmitt B, Trattnig S, Essig M
	TI:	Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Mar;26(3):831-839
57	AU:	<b>Spahn G</b> , Fritz J, Albrecht D, Hofmann GO, Niemeyer P
	TI:	Characteristics and associated factors of Knee cartilage lesions: preliminary baseline-data of more than 1000 patients from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU).
	SO:	Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Jun;136(6):805-10
58	AU:	Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Niu J, Quinn EK, Crema MD, Nevitt MC, Torner J, Lewis CE, Felson DT.

	TI:	Brief Report: Partial- and Full-Thickness Focal Cartilage Defects Contribute Equally to Development of New Cartilage Damage in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.
	SO:	Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):560-564.
59	AU:	Schinhan, M., et al. 2012.
	TI:	"Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee."
	SO:	J Orthop Res <b>30</b> (2): 214-220.
60	AU:	Cicuttini, F., et al. 2005
	TI:	"Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study."
	SO:	Arthritis Rheum <b>52</b> (7): 2033-2039.
61	AU:	Heir, S., et al
	TI:	"Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery."
	SO:	Am J Sports Med (2010) <b>38</b> (2): 231-237.
62	AU:	Oeppen, R. S., et al.
	TI:	"Acute injury of the articular cartilage and subchondral bone: a common but unrecognized lesion in the immature knee."
	SO:	AJR Am J Roentgenol (2004) <b>182</b> (1): 111-117.
63	AU:	Widuchowski, W., et al
	TI:	"Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies."
	SO:	Knee (2007) <b>14</b> (3): 177-182.
64	AU:	Curl, W. W., et al.
	TI:	"Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies."
	SO:	Arthroscopy (1997) <b>13</b> (4): 456-460.
65	AU:	Hjelle, K., et al
	TI:	"Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies."
	SO:	Arthroscopy (2002) <b>18</b> (7): 730-734.
66	AU:	Arøen A, Sivertsen EA, Owesen C, Engebretsen L, Granan LP.
	TI:	An isolated rupture of the posterior cruciate ligament results in reduced preoperative knee function in comparison with an anterior cruciate ligament injury
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013 May;21(5):1017-22.
67	AU:	Shirazi, R. and A. Shirazi-Adl
	TI:	"Computational biomechanics of articular cartilage of human knee joint: effect of osteochondral defects."
	SO:	J Biomech (2009) <b>42</b> (15): 2458-2465.
68	AU:	Bentley, G., et al.
	TI:	"Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee."
	SO:	J Bone Joint Surg Br (2012) <b>94</b> (4): 504-509.
69	AU:	<b>Gaissmaier C, Pannenbecker A</b>
	TI:	[Acute need for action by tissue banks--action guidelines of the German Society for Surgery (DGCh) on the background for standards of the tissue extraction and processing under the established sanctions of 13 AMG].
	SO:	Z Orthop Ihre Grenzgeb. 2006 Sep-Oct;144(5):451-5

70	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU)."
	SO:	<u>Knee</u> (2016) <b>23</b> (3): 426-435
71	AU:	<a href="#">Mithoefer K<sup>1</sup></a> , <a href="#">McAdams T</a> , <a href="#">Williams RJ</a> , <a href="#">Kreuz PC</a> , <a href="#">Mandelbaum BR</a>
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis.
	SO:	<a href="#">Am J Sports Med</a> . 2009 Oct;37(10):2053-63.
72	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"[Significance of Matrix-augmented Bone Marrow Stimulation for Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Consensus Statement of the DGOU Working Group on Tissue Regeneration]."
	SO:	<u>Z Orthop Unfall</u> (2018) <b>156</b> (5): 513-532.
73	AU:	Solheim, E., et al
	TI:	"Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee."
	SO:	<u>Knee</u> (2013) <b>20</b> (4): 287-290
74	AU:	Lynch, T. S., et al
	TI:	"Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes."
	SO:	<u>Arthroscopy</u> (2015) <b>31</b> (4): 746-754
75	AU:	Massen, F. K., et al.
	TI:	"One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up."
	SO:	<u>Orthop J Sports Med</u> (2019) <b>7</b> (6): 2325967119853773
76	AU:	Salzmann, G. M., et al.
	TI:	"Spontaneous Minced Cartilage Procedure for Unexpectedly Large Femoral Condyle Surface Defect."
	SO:	<u>Case Rep Orthop</u> <b>2016</b> : 1498135
77	AU:	Knutsen, G., et al
	TI:	"A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years."
	SO:	<u>J Bone Joint Surg Am</u> (2007) <b>89</b> (10): 2105-2112.
78	AU:	Knutsen, G., et al
	TI:	"A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years."
	SO:	<u>J Bone Joint Surg Am</u> (2016) <b>98</b> (16): 1332-1339
79	AU:	Saris, D. B., et al.
	TI:	"Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2009) <b>37</b> Suppl 1: 10S-19S.
80	AU:	Brittberg, M., et al.

	TI:	"Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2018) <b>46</b> (6): 1343-1351
81	AU:	<b>Biant LC, Bentley G, Vijayan S, Skinner JA, Carrington RW</b>
	TI:	Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> . <b>2014</b> Sep;42(9):2178-83.
82	AU:	Saris, D., et al.
	TI:	"Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2014) <b>42</b> (6): 1384-1394.
83	AU:	<b>Siebold R, Suezer F, Schmitt B, Trattnig S, Essig M</b>
	TI:	Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee.
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> . <b>2018</b> Mar;26(3):831-839.
84	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Non-inferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee."
	SO:	<u>Orthop J Sports Med</u> (2019) <b>7</b> (7): 2325967119854442.
85	AU:	<b>Vasiliadis HS, Wasiak J, Salanti G.</b>
	TI:	Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies.
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> . <b>2010</b> Dec;18(12):1645- 55.
86	AU:	Hoburg A, L�er I, K�rsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K.
	TI:	Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults
	SO:	<u>Orthop J Sports Med</u> . 2019 Apr 25;7(4):2325967119841077
87	AU:	Basad, E., et al.
	TI:	"Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study."
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> (2010) <b>18</b> (4): 519-527.
88	AU:	NICE, National Institute for Health and Care Excellence
	TI:	Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee.
	SO:	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta508">https://www.nice.org.uk/guidance/ta508</a>
89	AU:	DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC.
	TI:	Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review.
	SO:	<u>Arthroscopy</u> . 2016 Sep;32(9):1905-16

90	AU:	Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenuecker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP
	TI:	Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture.
	SO:	Am J Sports Med. 2008 Feb; 36(2):235-46.
91	AU:	Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR.
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 Oct;37(10):2053-63.
92	AU:	Devitt BM, Bell SW, Webster KE, Feller JA, Whitehead TS.
	TI:	Surgical treatments of cartilage defects of the knee: Systematic review of randomised controlled trials.
	SO:	Knee. 2017 Jun;24(3):508-517
93	AU:	Becher C, Laute V, Fickert S, Zinser W, Niemeyer P, John T, Diehl P, Kolombe T, Siebold R, Fay J
	TI:	Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: results of a prospective, randomised, controlled trial.
	SO:	J Orthop Surg Res. 2017 May 12; 12(1):71.
94	AU:	<b>Kaul G</b> , Cucchiari M, Remberger K, Kohn D, Madry H
	TI:	Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. <b>2012</b> Nov;20(11):2315-24
95	AU:	<b>Orth P</b> , Goebel L, Wolfram U, Ong MF, Gräber S, Kohn D, Cucchiari M, Ignatius A, Pape D, Madry H.
	TI:	Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: analysis in a large animal model at 6 months.
	SO:	Am J Sports Med. <b>2012</b> Apr;40(4):828-36
96	AU:	<b>Orth P</b> , Cucchiari M, Kohn D, Madry H.
	TI:	Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair-- translational data and clinical evidence.
	SO:	Eur Cell Mater. <b>2013</b> Jun 28;25:299-316
97	AU:	DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC, Flanigan DC
	TI:	Correlation between histological outcome and surgical cartilage repair technique in the knee: A meta-analysis.
	SO:	Knee. 2016 Jun; 23(3):344-9.
98	AU:	Niemeyer P, Andereya S, Angele P et al.
	TI:	Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenkes – Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU

	SO:	Z Orthop Unfall (2013)151:38-47
99	AU:	<b>Niemeyer P, Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, Steinwachs M</b>
	TI:	Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. <b>2008</b> Nov;36(11):2091-9
100	AU:	<b>Mistry H, Connock M, Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, Court R, Biant LC, Metcalfe A, Waugh N.</b>
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.
	SO:	Health Technol Assess. <b>2017</b> Feb;21(6):1-294
101	AU:	Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T.
	TI:	Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies.
	SO:	Knee. 2007 Jun;14(3):177-82. Epub 2007 Apr 10.
102	AU:	Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L.
	TI:	Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies.
	SO:	Am J Sports Med 2004 Jan-Feb;32(1):211-5.
103	AU:	AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
	TI:	Arthroskopie am Kniegelenk. Abschlussbericht. Stand: 26. August 2014.
	SO:	<a href="https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf">https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf</a>
104	AU:	Wainwright C, Theis JC, Garneti N, Melloh M.
	TI:	Age at hip or knee joint replacement surgery predicts likelihood of revision surgery.
	SO:	J Bone Joint Surg Br. 2011 Oct;93(10):1411-5.
105	AU:	Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE.
	TI:	Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty.
	SO:	Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2012;5:89-94.
106	AU:	Aggarwal VK, Goyal N, Deirmengian G, Rangavajulla A, Parvizi J, Austin MS.
	TI:	Revision total knee arthroplasty in the young patient: is there trouble on the horizon?
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):536-42.
107	AU:	Stambough JB, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM, Keeney JA.
	TI:	Increased risk of failure following revision total knee replacement in patients aged 55 years and younger.
	SO:	Bone Joint J. 2014 Dec;96-B(12):1657-62.
108	AU:	Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, Cooper C, Carr AJ, Arden NK, Beard DJ, Price AJ.
	TI:	The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study.
	SO:	Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1424-1430.
109	AU:	Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N.
	TI:	Periprosthetic Infection in Joint Replacement.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):347-353.
110	AU:	Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During
	TI:	Total Hip Periprosthetic Joint Infection.



	SO:	J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7S):S337-S342.
111	AU:	Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP.
	TI:	Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection.
	SO:	J Arthroplasty. 2018 Dec;33(12):3783-3788.
112	AU:	Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH. J Bone
	TI:	Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic mechanical failure after total knee arthroplasty.
	SO:	Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):529-35.
113	AU:	Pestka JM, Bode G, Salzmann G, Südkamp NP, Niemeyer P.
	TI:	Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Feb;40(2):325-31.
114	AU:	Moran CJ, Pascual-Garrido C, Chubinskaya S, Potter HG, Warren RF, Cole BJ, Rodeo SA.
	TI:	Restoration of articular cartilage.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Feb 19;96(4):336-44.
115	AU:	Brown WE, Potter HG, Marx RG, Wickiewicz TL, Warren RF.
	TI:	Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2004 May;(422):214-23.
116	AU:	Fortier LA, Cole BJ, Mcllwraith CW.
	TI:	Science and animal models of marrow stimulation for cartilage repair.
	SO:	J Knee Surg. 2012 Mar;25(1):3-8.
117	AU:	Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd.
	TI:	NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2012 Jun 6;94(11):979-89.
118	AU:	Minas T, Von Keudell A, Bryant T, Gomoll AH.
	TI:	The John Insall Award: A minimum 10-year outcome study of autologous chondrocyte implantation.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2014 Jan;472(1):41-51.
119	AU:	Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P.
	TI:	Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 Mar 13;6(3):2325967118760190.

e. Qualitätskreis Knorpel-Repair & Gelenkerhalt e.V.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
1	AU:	International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society (ICRS)
	TI:	ICRS Scoring System
	SO:	<a href="https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf">https://cartilage.org/content/uploads/2014/10/ICRS_evaluation.pdf</a>
2	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
3	AU:	Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Niu J, Quinn EK, Crema MD, Nevitt MC, Torner J, Lewis CE, Felson DT.
	TI:	Brief Report: Partial- and Full-Thickness Focal Cartilage Defects Contribute Equally to Development of New Cartilage Damage in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.
	SO:	Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):560-564
4	AU:	Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM
	TI:	Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
	SO:	<a href="#">Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.</a> 2019 Sep;27(9):3001-3013
5	AU:	Kellgren JH, Lawrence JS.
	TI:	Radiological assessment of osteo-arthrosis
	SO:	Ann Rheum Dis. 1957;16:494–502
6	AU:	Wondrasch B.
	TI:	Nachbehandlung knorpelrekonstruktiver Verfahren (Stellenwert der Physiotherapie).
	SO:	In Fritz J, Albrecht D, Niemeyer P (Hrsg.) 2016.

		Knorpeltherapie. Praxisleitfaden der AG klinische Geweberegeneration. De Gruyter Verlag. S. 150-164.
7	AU:	<u>Ali Guermazi, MD, PhD,<sup>1</sup> Daichi Hayashi, MBBS, PhD,<sup>1</sup> Frank W. Roemer, MD,<sup>1,2</sup> Jingbo Niu, DSc,<sup>3</sup> Emily K. Quinn, BSc,<sup>3</sup> Michel D. Crema, MD,<sup>1</sup> Michael C. Nevitt, PhD, MPH,<sup>4</sup> James Torner, PhD, MS,<sup>5</sup> Cora E. Lewis, MD, MSPH, FACP, FAHA,<sup>6</sup> and David T. Felson, MD, MPH</u>
	TI:	Partial- and Full-thickness focal cartilage defects equally contribute to development of new cartilage damage in knee osteoarthritis - the Multicenter Osteoarthritis Stud
	SO:	Arthritis Rheumatol.2017 Mar;69(3):560-564
8	AU:	Steinwachs MR, Guggi T, Kreuz PC
	TI:	Marrow stimulation techniques.
	SO:	Injury. 2008;39(suppl 1):S26–S31
9	AU:	Makris EA, Gomoll AH, Malizos KN, Hu JC, Athanasiou KA.
	TI:	Repair and tissue engineering techniques for articular cartilage
	SO:	Nat Rev Rheumatol. 2015;11(1): 21–34.
10/13	AU:	<b>Minas T</b> , Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T
	TI:	Increased Failure Rate of Autologous Chondrocyte Implantation After Previous Treatment With Marrow Stimulation Techniques
	SO:	<b>Am J Sports Med.</b> 2009 May;37(5):902-8
11	AU:	<u>Kai Mithoefer, MD, Timothy McAdams, MD, Riley J. Williams, MD, Peter C. Kreuz, MD, Bert R. Mandelbaum, MD</u>
	TI:	Clinical Efficacy of the Microfracture Technique for Articular Cartilage Repair in the Knee: An Evidence-Based Systematic Analysis
	SO:	AJSM 26, 2009; pp. 2053–2063
12	AU:	Kreuz PC, Steinwachs MR, Erggelet C, Krause SJ, Konrad G, Uhl M, Südkamp N.
	TI:	Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee
	SO:	Osteoarthritis Cartilage. 2006 Nov;14(11):1119-25
14	AU:	Goyal D <sup>1</sup> , Keyhani S, Lee EH, Hui JH.
	TI:	Evidence-based status of microfracture technique: a systematic review of level I and II studies
	SO:	<u>Arthroscopy.</u> 2013 Sep;29(9):1579-88
15	AU:	Eldracher M <sup>1</sup> , Orth P <sup>2</sup> , Cucchiarini M <sup>3</sup> , Pape D <sup>4</sup> , Madry H <sup>5</sup> .
	TI:	Small subchondral drill holes improve marrow stimulation of articular cartilage defects.
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2014 Nov;42(11):2741-50.
16	AU:	<u>Gudas R<sup>1</sup>, Gudaitė A, Mickevičius T, Masiulis N, Simonaitytė R, Cekanauskas E, Skurvydas A.</u>
	TI:	Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up
	SO:	<u>Arthroscopy.</u> 2013 Jan;29(1):89-97
17	AU:	Jones KJ Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD
	TI:	<i>Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference</i>
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2019 May 13:3635
18	AU:	Solheim E, Hegna J, Strand T, Harlem T, Inderhaug E
	TI:	Randomized Study of Long-term (15-17 Years) Outcome After

		Microfracture Versus Mosaicplasty in Knee Articular Cartilage Defects
	SO:	Am J Sports Med. 2018 Mar;46(4):826-831
19	AU:	<u>Gudas R<sup>1</sup>, Gudaite A, Pocius A, Gudiene A, Cekanauskas E, Monastyreckiene E, Basevicius A.</u>
	TI:	Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Nov;40(11):2499-508
20	AU:	Krych AJ, Pareek A, King AH, Johnson NR, Stuart MJ, Williams RJ
	TI:	Return to sport after the surgical management of articular cartilage lesions in the knee: a meta-analysis
	SO:	Knee <b>Surg Sports Traumatol Arthrosc.</b> 2017 Oct;25(10):3186-3196
21	AU:	Christensen BB <sup>1,2</sup> , Olesen ML <sup>1</sup> , Lind M <sup>3</sup> , Foldager CB <sup>1,3</sup>
	TI:	Autologous Cartilage Chip Transplantation Improves Repair Tissue Composition Compared With Marrow Stimulation.
	SO:	Am J Sports Med. 2017 Jun;45(7):1490-1496
22	AU:	Stone KR <sup>1,2</sup> , Pelsis JR <sup>3</sup> , Na K <sup>3,4</sup> , Walgenbach AW <sup>3,5</sup> , Turek TJ <sup>3</sup>
	TI:	Articular cartilage paste graft for severe osteochondral lesions of the knee: a 10- to 23-year follow-up study
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2017 Dec;25(12):3824-3833
23	AU:	<b>Gudas R</b> , Gudaitė A, Mickevičius T, Masiulis N, Simonaitytė R, Cekanauskas E, Skurvydas A.
	TI:	Comparison of osteochondral autologous transplantation, microfracture, or debridement techniques in articular cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injury: a prospective study with a 3-year follow-up.
	SO:	Arthroscopy. <b>2013</b> Jan;29(1):89-97
24	AU:	Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M, Baumann M, Bosch U, Erggelet C, Fickert S, Gebhard H, Gelse K, Günther D, Hoburg A, Kasten P, Kolombe T, Madry H, Marlovits S, Meenen NM, Müller PE, Nöth U, Petersen JP, Pietschmann M, Richter W, Rolauffs B, Rhunau K, Schewe B, Steinert A, Steinwachs MR, Welsch GH, Zinser W, Fritz J.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU).
	SO:	Knee. 2016 Jun;23(3):426-35.
25	AU:	Thorstensson CA, Andersson ML, Jönsson H, Saxne T, Petersson IF.
	TI:	Natural course of knee osteoarthritis in middle-aged subjects with knee pain: 12-year follow-up using clinical and radiographic criteria.
	SO:	Ann Rheum Dis. 2009 Dec;68(12):1890-3.
26	AU:	Wang Y, Teichtahl AJ, Abram F, Hussain SM, Pelletier JP, Cicuttini FM, Martel-Pelletier J.
	TI:	Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort

		study.
	SO:	Arthritis Research Therapy. 2018 Nov 6;20(1):250.
27	AU:	Deutsche gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC
	TI:	Gonarthrose
	SO:	AWMF Online SK2 Leitlinie
28	AU:	Angele P, Niemeyer P. Steinwachs M
	TI:	Chondral and osteochondral operative treatment in early osteoarthritis
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016 24(6):p 1743-52
29	AU:	<b>Mundi R</b> , Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E, Ayeni OR.
	TI:	Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Jul;44(7):1888-95
30	AU:	<u>Everhart JS<sup>1</sup></u> , <u>Campbell AB<sup>1</sup></u> , <u>Abouljoud MM<sup>1</sup></u> , <u>Kirven JC<sup>1</sup></u> , <u>Flanigan DC<sup>1</sup></u>
	TI:	Cost-efficacy of Knee Cartilage Defect Treatments in the United States.
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2019 Apr 30:363546519834557
31	AU:	National Institute for Health and Care Excellence - NICE
	TI:	<u>Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee - guidance (TA508)</u>
	SO:	<u><a href="https://www.nice.org.uk">https://www.nice.org.uk</a></u>
32	AU:	Lacy KW, Cracchiolo A, Yu S, Goitz H.
	TI:	Medial Femoral Condyle Cartilage Defect Biomechanics: Effect of Obesity, Defect Size, and Cartilage Thickness.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Feb;44(2):409-16.
33	AU:	Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A
	TI:	Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up.
	SO:	Am J Sports Med. 2010 Jun;38(6):1117-24.
34	AU:	<b>Kon E</b> , Verdonk P, Condello V, Delcogliano M, Dhollander A, Filardo G, Pignotti E, Marcacci M.
	TI:	Matrix-assisted autologous chondrocyte transplantation for the repair of cartilage defects of the knee: systematic clinical data review and study quality analysis
	SO:	Am J Sports Med. <b>2009</b> Nov;37 Suppl 1:156S-66S
35	AU:	<u>Vasiliadis HS<sup>1</sup></u> , <u>Danielson B</u> , <u>Ljungberg M</u> , <u>McKeon B</u> , <u>Lindahl A</u> , <u>Peterson L</u>
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in cartilage lesions of the knee: long-term evaluation with magnetic resonance imaging and delayed gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging technique.
	SO:	<u>Am J Sports Med.</u> 2010 May;38(5):943-9
36	AU:	Gikas PD <sup>1</sup> , Morris T, Carrington R, Skinner J, Bentley G, Briggs
	TI:	A correlation between the timing of biopsy after autologous

		chondrocyte implantation and the histological appearance.
	SO:	<a href="#">J Bone Joint Surg Br.</a> 2009 Sep;91(9):1172-7.
37	AU:	Alex C. DiBartola, Brennan M. Wright, Robert A. Magnussen, David C. Flanigan p1905–1916
	TI:	Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review
	SO:	<a href="#">Arthroscopy</a> <u>September 2016</u> Volume 32, Issue 9, Pages 1905–1916
38	AU:	Takahiro Ogura, MD, Tim Bryant, BSN, RN, Tom Minas, MD,
	TI:	Long-term Outcomes of Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescent Patients
	SO:	<a href="#">Am J.Sports.Med.</a> 2017; pp. 1066–1074
39	AU:	Niethammer TR, Holzgruber M, Gülecüyüz MF, Weber P, Pietschmann MF, Müller PE
	TI:	Matrix based autologous chondrocyte implantation in children and adolescents: a match paired analysis in a follow-up over three years post-operation.
	SO:	<a href="#">Int Orthop.</a> 2017 Feb;41(2):343-350.
40	AU:	Ebert JR, Edwards PK, Fallon M, Ackland TR, Janes GC, Wood DJ
	TI:	A Prospective Clinical and Radiological Evaluation at 5 Years After Arthroscopic Matrix-Induced Autologous Chondrocyte Implantation
	SO:	<a href="#">Am J Sports Med.</a> 2017 Mar;45(4):838-848
41	AU:	Mundi R, Bedi A, Chow L, Crouch S, Simunovic N, Sibilsky Enselman E, Ayeni OR.
	TI:	Cartilage Restoration of the Knee: A Systematic Review and Meta-analysis of Level 1 Studies
	SO:	<a href="#">Am J Sports Med.</a> <b>2016</b> Jul;44(7):1888-95
43	AU:	Salzmann GM <sup>1</sup> , Calek AK <sup>1</sup> , Preiss S <sup>1</sup>
	TI:	Second-Generation Autologous Minced Cartilage Repair Technique.
	SO:	<a href="#">Arthrosc Tech.</a> 2017 Jan 30;6(1):e127-e131
44	AU:	Massen FK, Inauen CR, Harder LP, Runer A, Preiss S, Salzmann GM.
	TI:	One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up.
	SO:	<a href="#">Orthop J Sports Med.</a> <b>2019</b> Jun 13;7(6):2325967119853773
45	AU:	Biant LC, McNicholas MJ, Sprowson AP, Spalding T.
	TI:	The surgical management of symptomatic articular cartilage defects of the knee: Consensus statements from United Kingdom knee surgeons
	SO:	<a href="#">Knee.</a> 2015 Oct;22(5):446-9.
46	AU:	Jones KJ, Kelley BV, Arshi A, McAllister DR, Fabricant PD.
	TI:	Comparative Effectiveness of Cartilage Repair With Respect to the Minimal Clinically Important Difference.
	SO:	<a href="#">Am J Sports Med.</a> 2019 May 13:3635465188245524
47	AU:	Wylie JD, Hartley MK, Kapron AL, Aoki SK, Maak TG.
	TI:	What Is the Effect of Matrices on Cartilage Repair? A Systematic Review.

	SO:	Clin Orthop Relat Res 2015 May;473(5):1673-82.
48	AU:	Na Y, Shi Y, Liu W, Jia Y, Kong L, Zhang T, Han C, Ren Y.
	TI:	Is implantation of autologous chondrocytes superior to microfracture for articular-cartilage defects of the knee? A systematic review of 5-year follow-up data.
	SO:	Int J Surg. 2019 Jun 18;68:56-62.
49	AU:	John B. Schrock, BA, <sup>†</sup> Matthew J. Kraeutler, MD, <sup>†</sup> Darby A. Houck, <sup>†</sup> Matthew B. McQueen, ScD, <sup>‡</sup> and Eric C. McCarty, MD
	TI:	A Cost-Effectiveness Analysis of Surgical Treatment Modalities for Chondral Lesions of the Knee: Microfracture, Osteochondral Autograft Transplantation, and Autologous Chondrocyte Implantation
	SO:	Orthop J Sports Med. 2017 May; 5(5): 2325967117704634.
50	AU:	de Windt TS, Vonk LA, Brittberg M, Saris DB.
	TI:	Treatment and Prevention of (Early) Osteoarthritis Using Articular Cartilage Repair-Fact or Fiction?
	SO:	A Systematic Review. Cartilage. 2013 Jul;4(3 Suppl):5S-12S.
51	AU:	Jungmann PM, Gersing AS, Baumann F, Holwein C, Braun S, Neumann J, Zarnowski J, Hofmann FC, Imhoff AB, Rummeny EJ, Link TM.
	TI:	Cartilage repair surgery prevents progression of knee degeneration.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Sep;27(9):3001-3013.
52	AU:	Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(9):152-62.
	TI:	The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2010 Mar;107(9):152-62.
53	AU:	Roos EM, Arden NK.
	TI:	Strategies for the prevention of knee osteoarthritis.
	SO:	Nat Rev Rheumatol. 2016 Feb;12(2):92-101.
54	AU:	Saris D, Price A, Widuchowski W, Bertrand-Marchand M, Caron J, Drogset JO, Emans P, Podskubka A, Tsuchida A, Kili S, Levine D, Brittberg M; SUMMIT study group.
	TI:	Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial.
	SO:	Am J Sports Med. 2014 Jun;42(6):1384-94.
55	AU:	Niemeyer P, Laute V, Zinser W, Becher C, Kolombe T, Fay J, Pietsch S, Kuźma T, Widuchowski W, Fickert S.
	TI:	A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2019 Jul 10;7(7):2325967119854442.
56	AU:	Siebold R, Suezer F, Schmitt B, Trattnig S, Essig M
	TI:	Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2018 Mar;26(3):831-839

57	AU:	<b>Spahn G</b> , Fritz J, Albrecht D, Hofmann GO, Niemeyer P
	TI:	Characteristics and associated factors of Klee cartilage lesions: preliminary baseline-data of more than 1000 patients from the German cartilage registry (KnorpelRegister DGOU).
	SO:	Arch Orthop Trauma Surg. <b>2016</b> Jun;136(6):805-10
58	AU:	Guermazi A, Hayashi D, Roemer FW, Niu J, Quinn EK, Crema MD, Nevitt MC, Torner J, Lewis CE, Felson DT.
	TI:	Brief Report: Partial- and Full-Thickness Focal Cartilage Defects Contribute Equally to Development of New Cartilage Damage in Knee Osteoarthritis: The Multicenter Osteoarthritis Study.
	SO:	Arthritis Rheumatol. 2017 Mar;69(3):560-564.
59	AU:	Schinhan, M., et al. 2012.
	TI:	"Critical-size defect induces unicompartmental osteoarthritis in a stable ovine knee."
	SO:	J Orthop Res <b>30</b> (2): 214-220.
60	AU:	Cicuttini, F., et al. 2005
	TI:	"Association of cartilage defects with loss of knee cartilage in healthy, middle-age adults: a prospective study."
	SO:	Arthritis Rheum <b>52</b> (7): 2033-2039.
61	AU:	Heir, S., et al
	TI:	"Focal cartilage defects in the knee impair quality of life as much as severe osteoarthritis: a comparison of knee injury and osteoarthritis outcome score in 4 patient categories scheduled for knee surgery."
	SO:	Am J Sports Med (2010) <b>38</b> (2): 231-237.
62	AU:	Oeppen, R. S., et al.
	TI:	"Acute injury of the articular cartilage and subchondral bone: a common but unrecognized lesion in the immature knee."
	SO:	AJR Am J Roentgenol (2004) <b>182</b> (1): 111-117.
63	AU:	Widuchowski, W., et al
	TI:	"Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies."
	SO:	Knee (2007) <b>14</b> (3): 177-182.
64	AU:	Curl, W. W., et al.
	TI:	"Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies."
	SO:	Arthroscopy (1997) <b>13</b> (4): 456-460.
65	AU:	Hjelle, K., et al
	TI:	"Articular cartilage defects in 1,000 knee arthroscopies."
	SO:	Arthroscopy (2002) <b>18</b> (7): 730-734.
66	AU:	Arøen A, Sivertsen EA, Owesen C, Engebretsen L, Granan LP.
	TI:	An isolated rupture of the posterior cruciate ligament results in reduced preoperative knee function in comparison with an anterior cruciate ligament injury
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2013 May;21(5):1017-22.
67	AU:	Shirazi, R. and A. Shirazi-Adl
	TI:	"Computational biomechanics of articular cartilage of human knee joint: effect of osteochondral defects."
	SO:	J Biomech (2009) <b>42</b> (15): 2458-2465.
68	AU:	Bentley, G., et al.
	TI:	"Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee."



	SO:	<a href="#">J Bone Joint Surg Br</a> (2012) <b>94</b> (4): 504-509.
69	AU:	<b>Gaissmaier C, Pannenbecker A</b>
	TI:	[Acute need for action by tissue banks--action guidelines of the German Society for Surgery (DGCh) on the background for standards of the tissue extraction and processing under the established sanctions of 13 AMG].
	SO:	<a href="#">Z Orthop Ihre Grenzgeb.</a> 2006 Sep-Oct;144(5):451-5
70	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: A guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU)."
	SO:	<a href="#">Knee</a> (2016) <b>23</b> (3): 426-435
71	AU:	<a href="#">Mithoefer K<sup>1</sup></a> , <a href="#">McAdams T</a> , <a href="#">Williams RJ</a> , <a href="#">Kreuz PC</a> , <a href="#">Mandelbaum BR</a>
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis.
	SO:	<a href="#">Am J Sports Med.</a> 2009 Oct;37(10):2053-63.
72	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"[Significance of Matrix-augmented Bone Marrow Stimulation for Treatment of Cartilage Defects of the Knee: A Consensus Statement of the DGOU Working Group on Tissue Regeneration]."
	SO:	<a href="#">Z Orthop Unfall</a> (2018) <b>156</b> (5): 513-532.
73	AU:	Solheim, E., et al
	TI:	"Results at 10 to 14 years after osteochondral autografting (mosaicplasty) in articular cartilage defects in the knee."
	SO:	<a href="#">Knee</a> (2013) <b>20</b> (4): 287-290
74	AU:	Lynch, T. S., et al
	TI:	"Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes."
	SO:	<a href="#">Arthroscopy</a> (2015) <b>31</b> (4): 746-754
75	AU:	Massen, F. K., et al.
	TI:	"One-Step Autologous Minced Cartilage Procedure for the Treatment of Knee Joint Chondral and Osteochondral Lesions: A Series of 27 Patients With 2-Year Follow-up."
	SO:	<a href="#">Orthop J Sports Med</a> (2019) <b>7</b> (6): 2325967119853773
76	AU:	Salzmann, G. M., et al.
	TI:	"Spontaneous Minced Cartilage Procedure for Unexpectedly Large Femoral Condyle Surface Defect."
	SO:	<a href="#">Case Rep Orthop</a> <b>2016</b> : 1498135
77	AU:	Knutsen, G., et al
	TI:	"A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years."
	SO:	<a href="#">J Bone Joint Surg Am</a> (2007) <b>89</b> (10): 2105-2112.
78	AU:	Knutsen, G., et al
	TI:	"A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years."
	SO:	<a href="#">J Bone Joint Surg Am</a> (2016) <b>98</b> (16): 1332-1339
79	AU:	Saris, D. B., et al.

	TI:	"Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee: characterized chondrocyte implantation results in better clinical outcome at 36 months in a randomized trial compared to microfracture."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2009) <b>37 Suppl 1</b> : 10S-19S.
80	AU:	Brittberg, M., et al.
	TI:	"Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2018) <b>46</b> (6): 1343-1351
81	AU:	<b>Biant</b> LC, Bentley G, Vijayan S, Skinner JA, Carrington RW
	TI:	Long-term results of autologous chondrocyte implantation in the knee for chronic chondral and osteochondral defects
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> . <b>2014</b> Sep;42(9):2178-83.
82	AU:	Saris, D., et al.
	TI:	"Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Two-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial."
	SO:	<u>Am J Sports Med</u> (2014) <b>42</b> (6): 1384-1394.
83	AU:	<b>Siebold</b> R, Suezer F, Schmitt B, Trattnig S, Essig M
	TI:	Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee.
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> . <b>2018</b> Mar;26(3):831-839.
84	AU:	Niemeyer, P., et al.
	TI:	"A Prospective, Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase III Noninferiority Trial to Compare the Clinical Efficacy of Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation With Spheroid Technology Versus Arthroscopic Microfracture for Cartilage Defects of the Knee."
	SO:	<u>Orthop J Sports Med</u> (2019) <b>7</b> (7): 2325967119854442.
85	AU:	<b>Vasiliadis</b> HS, Wasiak J, Salanti G.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation for the treatment of cartilage lesions of the knee: a systematic review of randomized studies.
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> . <b>2010</b> Dec;18(12):1645-55.
86	AU:	Hoburg A, L�er I, K�rsmeier K, Siebold R, Niemeyer P, Fickert S, Ruhnau K.
	TI:	Matrix-Associated Autologous Chondrocyte Implantation Is an Effective Treatment at Midterm Follow-up in Adolescents and Young Adults
	SO:	<u>Orthop J Sports Med</u> . 2019 Apr 25;7(4):2325967119841077
87	AU:	Basad, E., et al.
	TI:	"Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study."
	SO:	<u>Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc</u> (2010) <b>18</b> (4): 519-527.
88	AU:	NICE, National Institute for Health and Care Excellence
	TI:	Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee.

	SO:	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta508">https://www.nice.org.uk/guidance/ta508</a>
89	AU:	DiBartola AC, Wright BM, Magnussen RA, Flanigan DC.
	TI:	Clinical Outcomes After Autologous Chondrocyte Implantation in Adolescents' Knees: A Systematic Review.
	SO:	Arthroscopy. 2016 Sep;32(9):1905-16
90	AU:	Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist KF, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenneucker H, Yang KG, Jelic M, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten FP
	TI:	Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture.
	SO:	Am J Sports Med. 2008 Feb; 36(2):235-46.
91	AU:	Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR.
	TI:	Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis.
	SO:	Am J Sports Med. 2009 Oct;37(10):2053-63.
92	AU:	Devitt BM, Bell SW, Webster KE, Feller JA, Whitehead TS.
	TI:	Surgical treatments of cartilage defects of the knee: Systematic review of randomised controlled trials.
	SO:	Knee. 2017 Jun;24(3):508-517
93	AU:	Becher C, Laute V, Fickert S, Zinser W, Niemeyer P, John T, Diehl P, Kolombe T, Siebold R, Fay J
	TI:	Safety of three different product doses in autologous chondrocyte implantation: results of a prospective, randomised, controlled trial.
	SO:	J Orthop Surg Res. 2017 May 12; 12(1):71.
94	AU:	<b>Kaul G</b> , Cucchiari M, Remberger K, Kohn D, Madry H
	TI:	Failed cartilage repair for early osteoarthritis defects: a biochemical, histological and immunohistochemical analysis of the repair tissue after treatment with marrow-stimulation techniques
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. <b>2012</b> Nov;20(11):2315-24
95	AU:	<b>Orth P</b> , Goebel L, Wolfram U, Ong MF, Gräber S, Kohn D, Cucchiari M, Ignatius A, Pape D, Madry H.
	TI:	Effect of subchondral drilling on the microarchitecture of subchondral bone: analysis in a large animal model at 6 months.
	SO:	Am J Sports Med. <b>2012</b> Apr;40(4):828-36
96	AU:	<b>Orth P</b> , Cucchiari M, Kohn D, Madry H.
	TI:	Alterations of the subchondral bone in osteochondral repair--translational data and clinical evidence.
	SO:	Eur Cell Mater. <b>2013</b> Jun 28;25:299-316
97	AU:	DiBartola AC, Everhart JS, Magnussen RA, Carey JL, Brophy RH, Schmitt LC, Flanigan DC
	TI:	Correlation between histological outcome and surgical cartilage

		repair technique in the knee: A meta-analysis.
	SO:	Knee. 2016 Jun; 23(3):344-9.
98	AU:	Niemeyer P, Andereya S, Angele P et al.
	TI:	Stellenwert der autologen Chondrozytentransplantation (ACT) in der Behandlung von Knorpelschäden des Kniegelenkes – Empfehlung der AG Klinische Geweberegeneration der DGOU
	SO:	Z Orthop Unfall (2013)151:38-47
99	AU:	<b>Niemeyer P</b> , Pestka JM, Kreuz PC, Erggelet C, Schmal H, Suedkamp NP, Steinwachs M
	TI:	Characteristic complications after autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. <b>2008</b> Nov;36(11):2091-9
100	AU:	<b>Mistry H, Connock M</b> , Pink J, Shyangdan D, Clar C, Royle P, Court R, Biant LC, Metcalfe A, Waugh N.
	TI:	Autologous chondrocyte implantation in the knee: systematic review and economic evaluation.
	SO:	Health Technol Assess. <b>2017</b> Feb;21(6):1-294
101	AU:	Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T.
	TI:	Articular cartilage defects: study of 25,124 knee arthroscopies.
	SO:	Knee. 2007 Jun;14(3):177-82. Epub 2007 Apr 10.
102	AU:	Aroen A, Loken S, Heir S, Alvik E, Ekeland A, Granlund OG, Engebretsen L.
	TI:	Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies.
	SO:	Am J Sports Med 2004 Jan-Feb;32(1):211-5.
103	AU:	AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH.
	TI:	Arthroskopie am Kniegelenk. Abschlussbericht. Stand: 26. August 2014.
	SO:	<a href="https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf">https://www.aqua-institut.de/fileadmin/aqua_de/Projekte/419_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013/Abschlussbericht_Arthroskopie_am_Kniegelenk_2013.pdf</a>
104	AU:	Wainwright C, Theis JC, Garneti N, Melloh M.
	TI:	Age at hip or knee joint replacement surgery predicts likelihood of revision surgery.
	SO:	J Bone Joint Surg Br. 2011 Oct;93(10):1411-5.
105	AU:	Bhandari M, Smith J, Miller LE, Block JE.
	TI:	Clinical and economic burden of revision knee arthroplasty.
	SO:	Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2012;5:89-94.
106	AU:	Aggarwal VK, Goyal N, Deirmengian G, Rangavajulla A, Parvizi J, Austin MS.
	TI:	Revision total knee arthroplasty in the young patient: is there trouble on the horizon?
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):536-42.
107	AU:	Stambough JB, Clohisy JC, Barrack RL, Nunley RM, Keeney JA.
	TI:	Increased risk of failure following revision total knee replacement in patients aged 55 years and younger.
	SO:	Bone Joint J. 2014 Dec;96-B(12):1657-62.
108	AU:	Bayliss LE, Culliford D, Monk AP, Glyn-Jones S, Prieto-Alhambra D, Judge A, Cooper C, Carr AJ, Arden NK, Beard DJ, Price AJ.

	TI:	The effect of patient age at intervention on risk of implant revision after total replacement of the hip or knee: a population-based cohort study.
	SO:	Lancet. 2017 Apr 8;389(10077):1424-1430.
109	AU:	Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N.
	TI:	Periprosthetic Infection in Joint Replacement.
	SO:	Dtsch Arztebl Int. 2017 May 26;114(20):347-353.
110	AU:	Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During
	TI:	Total Hip Periprosthetic Joint Infection.
	SO:	J Arthroplasty. 2019 Jul;34(7S):S337-S342.
111	AU:	Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP.
	TI:	Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection.
	SO:	J Arthroplasty. 2018 Dec;33(12):3783-3788.
112	AU:	Meehan JP, Danielsen B, Kim SH, Jamali AA, White RH. J Bone
	TI:	Younger age is associated with a higher risk of early periprosthetic joint infection and aseptic mechanical failure after total knee arthroplasty.
	SO:	Joint Surg Am. 2014 Apr 2;96(7):529-35.
113	AU:	Pestka JM, Bode G, Salzmann G, Südkamp NP, Niemeyer P.
	TI:	Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation for failed microfracture treatment of full-thickness cartilage defects of the knee joint.
	SO:	Am J Sports Med. 2012 Feb;40(2):325-31.
114	AU:	Moran CJ, Pascual-Garrido C, Chubinskaya S, Potter HG, Warren RF, Cole BJ, Rodeo SA.
	TI:	Restoration of articular cartilage.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2014 Feb 19;96(4):336-44.
115	AU:	Brown WE, Potter HG, Marx RG, Wickiewicz TL, Warren RF.
	TI:	Magnetic resonance imaging appearance of cartilage repair in the knee.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2004 May;(422):214-23.
116	AU:	Fortier LA, Cole BJ, McIlwraith CW.
	TI:	Science and animal models of marrow stimulation for cartilage repair.
	SO:	J Knee Surg. 2012 Mar;25(1):3-8.
117	AU:	Crawford DC, DeBerardino TM, Williams RJ 3rd.
	TI:	NeoCart, an autologous cartilage tissue implant, compared with microfracture for treatment of distal femoral cartilage lesions: an FDA phase-II prospective, randomized clinical trial after two years.
	SO:	J Bone Joint Surg Am. 2012 Jun 6;94(11):979-89.
118	AU:	Minas T, Von Keudell A, Bryant T, Gomoll AH.
	TI:	The John Insall Award: A minimum 10-year outcome study of autologous chondrocyte implantation.
	SO:	Clin Orthop Relat Res. 2014 Jan;472(1):41-51.
119	AU:	Salzmann GM, Niemeyer P, Hochrein A, Stoddart MJ, Angele P.
	TI:	Articular Cartilage Repair of the Knee in Children and Adolescents.
	SO:	Orthop J Sports Med. 2018 Mar 13;6(3):2325967118760190.
120	AU:	Gobbi A, Karnatzikos G, Kumar A.
	TI:	Long-term results after microfracture treatment for full-thickness

		knee chondral lesions in athletes.
	SO:	Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2014 Sep;22(9):1986-96.
121	AU:	Bert JM.
	TI:	Abandoning microfracture of the knee: has the time come?
	SO:	Arthroscopy. 2015 Mar;31(3):501-5.
122	AU:	Beck A, Murphy DJ, Carey-Smith R, Wood DJ, Zheng MH.
	TI:	Treatment of Articular Cartilage Defects With Microfracture and Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis Leads to Extensive Subchondral Bone Cyst Formation in a Sheep Model.
	SO:	Am J Sports Med. 2016 Oct;44(10):2629-2643.

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der Methoden der kollagengedeckten und periostgedeckten Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 25. Juli 2019

Der Unterausschuss Methodenbewertung hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2019 in Delegation für das Plenum gemäß Beschlussfassung vom 20. Juni 2019 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wie folgt zu beauftragen:

Das IQWiG soll gemäß § 139a Absatz 3 Nummer 1 SGB V unter Berücksichtigung der Auftragskonkretisierung des G-BA (siehe Anhang) die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen medizinischen Wissenstandes zur Anwendung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie zur matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk durchführen.

Berlin, den 25. Juli 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Die Vorsitzende

Lelgemann



## **des Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses an das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**

Vom 25. Juli 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Juni 2019 die Wiederaufnahme der Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk beschlossen.

Der Unterausschuss Methodenbewertung des G-BA hat in seiner Sitzung am 25. Juli 2019 in Delegation für das Plenum gemäß Entscheidung vom 20. Juni 2019 beschlossen, das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation (ACI) am Kniegelenk gemäß § 139b Absatz 1 Satz 1 in Verbindung mit § 139a Absatz 3 SGB V zu beauftragen.

Dieser Auftrag wird im Folgenden konkretisiert:

### **I. Auftragsgegenstand und -umfang**

Zur Nutzenbewertung soll das IQWiG gemäß § 139a Abs. 3 Nr. 1 SGB V die Recherche, Darstellung und Bewertung des aktuellen Wissensstandes zur Anwendung der ACI am Kniegelenk durchführen.

Bei der Formulierung der Fragestellung sollen insbesondere folgende Aspekte berücksichtigt werden:

- Zielpopulation: Erwachsene mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose
- Konkretisierung der Methode (Intervention): Autologe Chondrozytenimplantation
- Vergleichsinterventionen: Standardversorgung
- Outcomes: z.B. Morbidität, Lebensqualität sowie unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen der Intervention. Hierzu gehören Schmerzen, Kniefunktion, Aktivitätsniveau, Vermeiden von Arthrose und Gelenkersatz.
- Sollten sich positive Aussagen zum Nutzen der Methode zeigen, soll geprüft werden, ob sich der Nutzen der Verfahren untereinander unterscheidet.



Die Bewertung hat unter Beachtung des 2. Kapitels § 13 Absatz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zu erfolgen.

Die beim G-BA im Zusammenhang mit der Ankündigung des Bewertungsverfahrens eingegangenen Einschätzungen sind im Rahmen dieses Auftrages zu berücksichtigen.

Die Arbeitsergebnisse sollen eine Grundlage für die Bewertung des G-BA bilden, ob die Methode für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten insbesondere unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich ist.

Ergebnisse oder Teilergebnisse der Auftragsbearbeitung sind innerhalb einer angemessenen Frist vor einer Veröffentlichung durch das IQWiG dem G-BA zuzuleiten.

Falls bei der Literaturrecherche zum Nutzen auch relevante Studien identifiziert werden, die sich mit Fragen der Wirtschaftlichkeit der Methode beschäftigen, sollen diese Studien dem G-BA ebenfalls zur weiteren Bewertung übermittelt werden.

## **II. Weitere Auftragspflichten**

Mit dem Auftrag wird das IQWiG gemäß 1. Kapitel § 16d VerfO verpflichtet

- a) die jeweils gültige Verfahrensordnung zu beachten,
- b) in regelmäßigen Abständen über den Stand der Bearbeitung zu berichten,
- c) den Gremien des G-BA für Rückfragen und Erläuterungen auch während der Bearbeitung des Auftrages zur Verfügung zu stehen und
- d) die durch die Geschäftsordnung des G-BA bestimmte Vertraulichkeit der Beratungen und Beratungsunterlagen zu beachten.

## **III. Unterlagen zum Auftrag**

Mit diesem Auftrag werden dem IQWiG folgende Unterlagen zugeleitet:

- Beschluss des G-BA zur Wiederaufnahme der Bewertungsverfahren gemäß § 137c Absatz 1 SGB V zur kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation sowie zur matrixassoziierten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk vom 20. Juni 2019
- Beschluss zur Beauftragung des IQWiG vom 25. Juli 2019
- Fragebogen zur strukturierten Einholung von Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Einschätzungen anlässlich der Ankündigung des Bewertungsverfahrens
- Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen vom 5. November 2001

## **IV. Abgabetermin**

Die Abgabe der Auftragsergebnisse an den G-BA soll bis

### **IV. Quartal 2020 (15 Monate nach Auftragserteilung)**

erfolgen.

# Beschlussentwurf

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk (ACI)

Vom TT. Monat JJJJ

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am TT. Monat JJJJ beschlossen, die Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung in der Fassung vom T. Monat JJJJ (BANz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BANz AT TT.MM.JJJJ V [Veröffentlichungsnummer manuell hinzufügen]), wie folgt zu ändern:

I.

GKV-SV, PatV	DKG
§ 4 (Ausgeschlossene Methoden) Absatz 1 Nummer 1 wird folgende Nummer 1.5 angefügt: „1.5 Kollagengedeckte und periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“	Das gemäß § 137c SGB V eröffnete Bewertungsverfahren zur autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk wird bezogen auf die Verfahren der periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk sowie der kollagengedeckten autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 VerFO eingestellt.

II. Der Anlage I (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) wird folgende Nummer 17 angefügt:

„17. Matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk“

III. In Anlage II (Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind) Abschnitt A (Aussetzung im Hinblick auf laufende oder geplante Studien) wird die Nummer 1 wie folgt gefasst:

„1. nicht besetzt.“

IV. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



# Tragende Gründe

## zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Vom XX. Monat JJJJ

### Inhalt

<b>Tragende Gründe .....</b>	<b>1</b>
<b>zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Rechtsgrundlage.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1 Medizinischer Hintergrund .....</b>	<b>4</b>
<b>2.2 Beschreibung der Methode.....</b>	<b>5</b>
2.2.1 Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten.....	6
2.2.2 Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen ACI-Verfahren in der stationären Versorgung in Deutschland .....	7
<b>2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens.....</b>	<b>8</b>
2.3.1 Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG .....	8
2.3.1.1 Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Betrachtung .....	9
2.3.1.2 Ergebnisse des Vergleiches der ACI-Verfahren untereinander .....	13
2.3.1.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die einzelnen Verfahren durch das IQWiG .....	13
2.3.2 Fazit der Nutzenbewertung.....	15
<b>2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit .....</b>	<b>17</b>
2.4.1 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der M-ACI..	17
2.4.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der ACI-C und ACI-P	17
<b>2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung .....</b>	<b>18</b>
2.5.1 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI	18

2.5.2	Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C .....	18
<b>2.6</b>	<b>Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung.....</b>	<b>18</b>
2.6.1	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI.....	18
2.6.2	Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C.....	18
<b>2.7</b>	<b>Gesamtbewertung.....</b>	<b>19</b>
2.7.1	Gesamtbewertung der M-ACI.....	19
2.7.2	Gesamtbewertung der ACI-P und der ACI-C .....	19
<b>3.</b>	<b>Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>20</b>
<b>4.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung .....</b>	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>Verfahrensablauf.....</b>	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Fazit .....</b>	<b>22</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Auf der Grundlage des § 137c Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) überprüft der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung angewandt werden oder angewandt werden sollen, daraufhin, ob sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich sind. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode nicht hinreichend belegt ist und sie nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, erlässt der G-BA eine entsprechende Richtlinie, wonach die Methode im Rahmen einer Krankenhausbehandlung nicht mehr zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden darf. Ergibt die Überprüfung, dass der Nutzen einer Methode noch nicht hinreichend belegt ist, sie aber das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, beschließt der G-BA eine Richtlinie zur Erprobung nach § 137e SGB V.

Gemäß § 7 Absatz 3 Satz 3 der Methodenbewertungsverfahrensverordnung (MBVerfV) und 2. Kapitel § 13 Absatz 5 Satz 2 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) kann der G-BA entsprechend dem Ergebnis der abschließenden Gesamtbewertung der Untersuchungs- oder Behandlungsmethode nur Folgendes beschließen:

1. die Feststellung, dass der Nutzen der Methode hinreichend belegt ist und sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten im Krankenhaus erforderlich ist,
2. die Feststellung, dass die Untersuchungs- oder Behandlungsmethode das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, ihr Nutzen aber noch nicht hinreichend belegt ist, und die gleichzeitige Beschlussfassung einer Richtlinie zur Erprobung nach § 137e Absatz 1 und 2 SGB V unter Aussetzung des Bewertungsverfahrens,
3. die Feststellung, dass die Methode nicht das Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative bietet, insbesondere weil sie schädlich oder unwirksam ist, und den Ausschluss dieser Methode aus der Krankenhausversorgung zu Lasten der Krankenkassen.

Abweichend von § 7 Absatz 3 Satz 3 MBVerfV kann der G-BA ein Methodenbewertungsverfahren nach § 137c SGB V ausnahmsweise für einen befristeten Zeitraum aussetzen, wenn der Nutzen der Methode noch nicht hinreichend belegt ist, aber zu erwarten ist, dass solche Studien in naher Zukunft vorliegen werden (§ 7 Absatz 3 Satz 4 MBVerfV und 2. Kapitel § 14 Absatz 1 Satz 1 VerfO).

GKV-SV, PatV	DKG
<i>kein Text</i>	Der G-BA kann Bewertungsverfahren nach dem 2. Kapitel §9a Absatz 2 seiner Verfahrensordnung (VerfO) auf Beschluss des Plenums auch ohne Rücknahme des Antrags einstellen, wenn aus rechtlichen, methodischen oder medizinischen Gründen kein Bedarf einer Regelung nach § 135 Absatz

	1 oder § 137c SGB V besteht. Der Einstellungsbeschluss ist zu begründen und mit seiner Begründung im Internet zu veröffentlichen.
--	---

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Antrag auf Bewertung der autologen Chondrozytenimplantation gemäß §137c Absatz 1 wurde von der Spitzenorganisation der Krankenkassen am 5. November 2001 gestellt.

Die Bewertungsverfahren nach § 137c Absatz 1 SGB V zur kollagengedeckten und periostgedeckten autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C und ACI-P) am Kniegelenk sowie zur matrixassoziierten ACI (M-ACI) am Kniegelenk wurden gemäß 2. Kapitel § 14 Absatz 1 VerfO vom G-BA mit den Beschlüssen vom 10. Mai 2007, 23. April 2009 und 22. Mai 2014 bis zum 31. Dezember 2019 im Hinblick auf laufende Studien ausgesetzt.

Gemäß 2. Kap. § 14 Absatz 5 VerfO hat der G-BA die Beratungen zu den ausgesetzten Beschlüssen bereits vor Ablauf der festgelegten Frist am 20. Juni 2019 wiederaufgenommen, da die für die Entscheidung erforderlichen Erkenntnisse bereits zu diesem Zeitpunkt vorlagen.

Die Bewertung des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit der ACI-C, der ACI-P und der M-ACI berücksichtigt die Ergebnisse des Abschlussberichts N 19-02 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die Auswertung der beim G-BA anlässlich der Veröffentlichung des Beratungsthemas eingegangenen Einschätzungen einschließlich der dort benannten Literatur sowie die Stellungnahmen, die vor der abschließenden Entscheidung des G-BA eingeholt wurden.

### 2.1 Medizinischer Hintergrund

Das Kniegelenk ist das größte menschliche Gelenk und besteht aus den beiden Teilgelenken Femoropatellar- und Femorotibialgelenk. Als Drehscharniergelenk ermöglicht dieses Flexion und Extension sowie bei Beugung auch Innen- und Außenrotation. Aufgrund seiner nur mäßigen Eigenstabilität sind das Gelenk im Allgemeinen sowie im Speziellen dessen hyaliner Gelenkknorpel, der die physiologische Gelenkfunktion überhaupt erst ermöglicht, jedoch ein sehr limitiertes Regenerationsvermögen besitzt, lebenslang starken Belastungen ausgesetzt, weshalb diese für Verschleiß- und Verletzungserscheinungen besonders anfällig sind<sup>1</sup>.

Schäden des Gelenkknorpels können z.B. durch Traumata, Fehlbelastungen aufgrund von angeborenen oder erworbenen Fehlstellungen, anlagebedingt im Rahmen einer primären Arthrose oder – seltener – als Folge metabolischer Störungen des subchondralen Knochens, wie Osteonekrose oder Osteochondrosis dissecans, entstehen. Bei Erwachsenen heilen diese Knorpelschäden nicht spontan. Trotz unterschiedlicher Ätiologie ist das klinische Endstadium

<sup>1</sup> Artl EM. Kniegelenk [Online]. 2019 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.psychyrembel.de/Kniegelenk/KOBS3/doc/>; Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? Injury 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.

von Knorpeldefekten identisch und manifestiert sich insbesondere durch Bewegungseinschränkungen und Schmerzen<sup>2</sup>.

Zur Bestimmung des Schweregrads eines vorliegenden Knorpeldefekts wird routinemäßig das Klassifikationssystem der *International Cartilage Repair Society* (ICRS) herangezogen, das Gelenkknorpelschäden in vier Schweregrade einteilt<sup>3</sup>:

- Grad 0: keine erkennbaren Defekte
- Grad 1: leichte Erweichung des Knorpels und/oder oberflächliche Risse/Fissuren im Knorpel
- Grad 2: Tiefe des Knorpelschadens erreicht weniger als 50% der gesamten Knorpeldicke
- Grad 3: Tiefe des Knorpelschadens erreicht mehr als 50% der gesamten Knorpeldicke
- Grad 4: gesamte Knorpelschicht fehlt und der unter dem Knorpel gelegene Knochen liegt frei.

Operative Therapiestrategien von Gelenkknorpelschäden streben die Bildung von Reparaturgewebe oder die Entlastung von Gelenkanteilen mit Knorpelschäden an. Nach einem vollständigen Verlust des Gelenkknorpels (ICRS Grad 4) verbleibt als Therapieoption meist nur ein endoprothetischer Oberflächenersatz, weshalb vorher greifenden rekonstruktiven, gelenkerhaltenden Therapien eine hohe klinische Relevanz zugesprochen wird, insbesondere auch deshalb, da konservative Behandlungsverfahren, wie z.B. Physiotherapie, bisher nicht zeigen konnten, dass diese einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf in Bezug auf die Knorpelregeneration haben<sup>4</sup>.

## 2.2 Beschreibung der Methode<sup>5</sup>

Zu den operativen Therapiestrategien von Gelenkknorpelschäden zählt die autologe Chondrozytenimplantation (*Autologous Chondrocyte Implantation*; ACI). Diese ist eine zweistufige operative Methode zur Behandlung von symptomatischen, isolierten Knorpeldefekten am Knie bei Erwachsenen. Die Methode wird, in Abhängigkeit des Aktivitätslevels und Alters der oder des Betroffenen, zumeist ab einer Knorpeldefektgröße von 2,5 cm<sup>2</sup> angewendet und ist bei den Graden 3 und 4 der ICRS indiziert, wobei fortgeschrittene degenerative Gelenkerkrankungen (Arthrose) die wichtigste Kontraindikation einer ACI darstellen. Bei der ACI wird in einem ersten operativen Eingriff Knorpel der Patientin oder des Patienten entnommen. Anschließend werden aus dem Gewebe Knorpelzellen in einem Labor

---

<sup>2</sup> Madry H, Grün UW, Knutsen G. Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(40): 669-77; Årøen A, Løken S, Heir S, Alvik E, Ekland A, Granlund OG et al. Articular cartilage lesions in 993 consecutive knee arthroscopies. Am J Sports Med 2004; 32(1): 211-15

<sup>3</sup> International Cartilage Regeneration & Joint Preservation Society. ICRS Cartilage Injury Evaluation Package [Online]. 2000 [Zugriff: 27.08.2019]. URL: <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score>

<sup>4</sup> Madry H, Grün UW, Knutsen G. Knorpelrekonstruktion und Gelenkerhalt: Medikamentöse und operative Möglichkeiten. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(40): 669-77; Marcacci M, Filardo G, Kon E. Treatment of cartilage lesions: what works and why? Injury 2013; 44(Suppl 1): S11-S15.

<sup>5</sup> Der Text für diesen Abschnitt wurde teilweise wörtlich aus dem IQWiG-Abschlussbericht N 19-02 unter Weglassung der Literaturverweise übernommen. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk. Abschlussbericht: Auftrag N19-02; Version 1.1 [online]. 03.11.2020 [Zugriff: 08.01.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 983). URL: [https://www.iqwig.de/download/N19-02\\_ACI-am-Kniegelenk\\_Abschlussbericht\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/N19-02_ACI-am-Kniegelenk_Abschlussbericht_V1-1.pdf).



isoliert und kultiviert. Bei einem zweiten operativen Eingriff werden diese kultivierten Knorpelzellen dann in den Defekt eingebracht. Da die ACI seit über 30 Jahren in der Versorgung angewendet wird und diese im Zeitverlauf technologischen Weiterentwicklungen und Modifikationen unterworfen war, können gegenwärtig drei Verfahren unterschieden werden, die beim Vorgehen der Reimplantation der angezüchteten Zellen in die Knorpeldefektzone wesentlich differieren:

**a) Periostgedeckte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-P)**

Bei der als erste Generation bezeichneten ACI-P werden die angezüchteten Knorpelzellen in Form einer Zellsuspension in die Knorpeldefektzone eingebracht und mittels Periost (Knochenhaut) der Patientin oder des Patienten abgedeckt. Diese Periostabdeckung muss zwingend mit Nähten fixiert und wasserdicht verschlossen werden.

**b) Kollagengedekkte autologe Chondrozytenimplantation (ACI-C)**

Bei der als zweite Generation bezeichneten ACI-C ersetzt eine Kollagenabdeckung die Periostabdeckung des ACI-P. Auch diese Abdeckung ist obligat mit Nähten zu fixieren und wasserdicht zu verschließen.

**c) matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation (M-ACI)**

Bei der neuesten Weiterentwicklung und dritten Generation der ACI-Verfahren, M-ACI, werden die kultivierten Knorpelzellen direkt auf eine Trägermatrix aufgetragen und im Verbund mit dieser in einem Schritt in die Knorpeldefektzone eingebracht. Bei der M-ACI existieren verschiedene Verfahren hinsichtlich der Beschaffenheit der Matrix und der Auswahl der Knorpelzellen. Die M-ACI hat im Vergleich zu ACI-P und ACI-C den Vorteil, dass bei diesem Verfahren keine wasserdichte Periostabdeckung bzw. Abdichtung der Membran nötig ist, unter die die kultivierten Chondrozyten injiziert werden. Da eine Entnahme von Periost ebenso entfällt wie eine Membranabdeckung kann die M-ACI im Prinzip auch bei inkomplett abgegrenzten Knorpeldefektzonen angewendet werden. Dadurch ist die chirurgische Vorgehensweise vereinfacht und es bedarf eines weniger invasiven Zugangs als bei den anderen Verfahren.

### **2.2.1 Verwendung von biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten**

Bei allen ACI-Verfahren werden biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte verwendet, die zu den *Advanced Therapeutical Medicinal Products* (ATMP) zählen. Für den Marktzugang auf europäischer Ebene müssen ATMP ein zentralisiertes Zulassungsverfahren nach Verordnung EG Nr. 1394/2007 durchlaufen<sup>6</sup>. Eine Ausnahmeregelung bezüglich der zentralen Zulassungspflicht besteht für ATMP bei Erfüllung der Voraussetzungen nach § 4b Abs. 3 Arzneimittelgesetz (AMG), unter denen eine Genehmigung von ATMP auf nationaler Ebene erfolgen kann. Dies kann beispielsweise für die Durchführung von Zulassungsstudien in Vorbereitung auf das europäische Zulassungsverfahren relevant sein. Eine solche Genehmigung ist zwar nur dann erforderlich, wenn ATMP an andere abgegeben werden und die tatsächliche Verfügungsgewalt über das Arzneimittel wechselt. In jedem Fall ist jedoch

---

<sup>6</sup> Europäisches Parlament, Rat der Europäischen Union. Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Amtsblatt der Europäischen Union 2007; 50(L324): 121-37

auch immer eine Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 1 AMG erforderlich<sup>7</sup>. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt hat nach Kenntnis des G-BA lediglich ein in einer eingeschlossenen Studie verwendetes M-ACI-Produkt eine gültige zentrale europäische Zulassung. Auch sämtliche national genehmigten ACI-Produkte lassen sich nur der M-ACI zuordnen<sup>8</sup>. Entsprechend ist dem G-BA derzeit nicht bekannt, ob nicht-genehmigungspflichtige ATMP bzw. Zellsuspensionen für die Verwendung von ACI-P oder ACI-C innerhalb einer Einrichtung der Krankenversorgung aufbereitet und bei einem entsprechenden Eingriff verwendet werden. In mehreren Stellungnahmen zum Einschätzungsverfahren wurde die Auffassung geäußert, dass sowohl die ACI-P als auch die ACI-C keine praktische Relevanz in der deutschen Gesundheitsversorgung mehr haben.

## **2.2.2 Anwendungshäufigkeit der unterschiedlichen ACI-Verfahren in der stationären Versorgung in Deutschland**

Bis einschließlich 2006 wurde die Durchführung der drei Verfahren ACI-P, ACI-C und M-ACI am Kniegelenk über einen gemeinsamen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) (5-801.ch) abgebildet. Seit 2007 ist die Durchführung der M-ACI aus dem gemeinsamen Kode herausgelöst und ein eigenständiger OPS-Kode (5-801.kh) für die M-ACI etabliert. Somit kann seit 2007 zwischen der Durchführung der M-ACI und der beiden anderen Verfahren unterschieden werden, wodurch seitdem differenziertere Aussagen zur Entwicklung des Leistungsgeschehens möglich sind. Eine Überprüfung der Fallzahlen entsprechend dem OPS der fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) des Statistischen Bundesamtes für die drei Verfahren ACI-P und ACI-C sowie M-ACI stützt die These der Stellungnehmenden des Einschätzungsverfahrens, dass gegenwärtig lediglich der M-ACI eine praktische Relevanz attestiert werden kann und diese demnach die beiden älteren Verfahren in der Versorgung weitestgehend abgelöst hat, wie die nachfolgende Abbildung illustriert.

---

<sup>7</sup> Paul-Ehrlich-Institut. Arzneimittel für neuartige Therapien: regulatorische Anforderungen und praktische Hinweise [Online]. 2012 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: [https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/beratung/innovationsbuero/broschuere-atmp.pdf?__blob=publicationFile&v=4); Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) [Online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html)

<sup>8</sup> Paul-Ehrlich-Institut. Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte [Online]. 2020 [Zugriff: 27.11.2020]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/atmp/tep/tep-node.html>

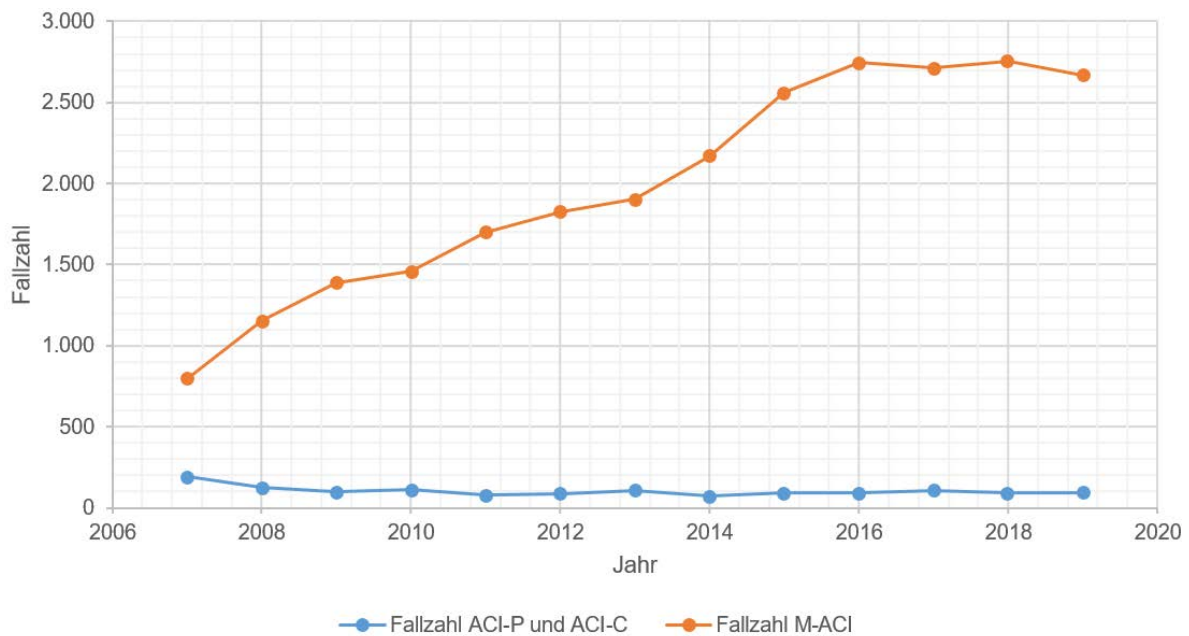


Abb.: Entwicklung der Fallzahlen der einzelnen ACI-Verfahren im Zeitraum 2007 bis 2019. Anmerkung: Bis einschließlich 2006 sind ACI-P, ACI-C und M-ACI gemeinsam betrachtet. Eine getrennte Darstellung der Fallzahlen der M-ACI gegenüber ACI-P und ACI-C erfolgt ab der Einführung des differenzierenden OPS-Kodes im Jahr 2007.

Quelle: Statistisches Bundesamt Destatis, DRG-Statistik.

Auch die Fallzahlen je Einrichtung sprechen dafür: Im Vergleich zu den M-ACI Verfahren, die im Jahr 2019 im Durchschnitt 10,5 mal pro Krankenhaus durchgeführt wurden (Grundgesamtheit der Krankenhäuser: 254), fanden ACI-P und ACI-C mit durchschnittlich 1,6 maliger Anwendung pro Krankenhaus (Grundgesamtheit der Krankenhäuser: 58) nur noch gelegentlich Anwendung in der Versorgung.

## 2.3 Sektorenübergreifende Bewertung des Nutzens

### 2.3.1 Darstellung der Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG

Der IQWiG-Abschlussbericht N19-02 bewertet den Nutzen von ACI-P, ACI-C und M-ACI im Vergleich zu weiteren – im Folgenden als Vergleichstherapie bezeichneten – operativen Behandlungsmöglichkeiten bei Knorpeldefekten am Knie<sup>9</sup>

- a) Knochenmarkstimulierende Methoden
  - Mikrofrakturierung (MF)
  - Abrasionsarthroplastik
  - Bohrungstechniken
- b) Transplantationsmethoden
  - Osteo-chondrale Transplantation (OCT)
  - Osteochondrales autologes Transplantationssystem (OATS)
  - Mosaikplastik (MP)

<sup>9</sup> Niemeyer P, Albrecht D, Andereya S, Angele P, Ateschrang A, Aurich M et al. Autologous chondrocyte implantation (ACI) for cartilage defects of the knee: a guideline by the working group "Clinical Tissue Regeneration" of the German Society of Orthopaedics and Trauma (DGOU). Knee 2016; 23(3): 426-35.

bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit umschriebenem symptomatischem Knorpeldefekt des Knies ohne fortgeschrittene Arthrose hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität (z.B. Revisionseingriffe, Schmerzen, Vermeidung von Arthrose und Gelenkersatz, Kniefunktion, Bewegungsumfang, Aktivitätsniveau), gesundheitsbezogene Lebensqualität oder unerwünschte Ereignisse (UE) bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE).

In den Bericht des IQWiG flossen ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten ein. Die Zeitpunkte für die Endpunkterhebung wurde vom IQWiG in kurzfristig (3 Monate), mittelfristig (18 bis 24 Monate) und langfristig (60 Monate) gegliedert. Der Studienpool umfasste insgesamt 14 Studien mit für die Fragestellung verwertbaren Daten. Alle Daten wurden ausschließlich im stationären Versorgungsbereich erhoben.

Im IQWiG-Bericht wurden die ACI-Verfahren zunächst verfahrensübergreifend betrachtet und für alle Endpunkte stratifizierte metaanalytische Ergebnisse berichtet. Diejenigen Ergebnisse, die darauf hinwiesen, dass sich der Nutzen einzelner ACI-Verfahren unterscheidet, wurden separat bewertet. Zuletzt wurden diejenigen Studien gewürdigt, die Vergleiche der Verfahren untereinander berichteten, und dahingehend geprüft, ob deren Ergebnisse der Gesamtschau der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit den Vergleichstherapien widersprachen.

### **2.3.1.1 Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Betrachtung**

#### **Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

Der Studienpool des Vergleichs der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie betrug insgesamt 13 Studien. Zwei Studien lieferten zu keinem patientenrelevanten Endpunkt verwertbare Ergebnisse. Die verbleibenden 11 Studien berichteten für rund 800 Patientinnen und Patienten verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten. 2 Studien verglichen dabei ACI-P, 2 Studien ACI-C und 7 Studien M-ACI mit der Vergleichstherapie. In den beiden Studien zur ACI-P wurde dabei als Vergleichstherapie die MF herangezogen. Für die ACI-C diente in der einen Studie die MP, in der anderen die AMIC (autologe matrixinduzierte Chondrogenese) als Vergleichstherapie. Die M-ACI wurde in 5 der eingeschlossenen Studien mit der MF, in einer Studie mit der MP und in einer mit der Abrasionsarthroplastik verglichen.

#### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

##### **a) Ergebnisse zur Mortalität**

2 Studien berichteten den Endpunkt Mortalität. Nur in einer Studie (N = 102) gab es einen Todesfall in der Kontrollgruppe (n = 50) nach 36 Monaten. Damit lässt sich allerdings für den Endpunkt Mortalität kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Vergleichstherapie formulieren.

##### **b) Ergebnisse zum Schmerz**

7 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Schmerz. Erhebungsinstrumente waren die Subskala Schmerz des *Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Scores* (KOOS) und die visuelle Analogskala (VAS).

Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigte sich zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt. Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,013$ ). Die

gegensätzliche Lage der Effektschätzungen wies darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,513$ ).

Insgesamt liegt für den Endpunkt Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie vor.

### **c) Ergebnisse zu Symptomen**

5 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Symptome. Datenerhebungsinstrument in allen Studien war die Subskala Symptome des KOOS.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und den verfahrensübergreifenden Metaanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Zum mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,033$ ). Die gegensätzliche Lage der Effektschätzungen wies darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen Verfahren unterscheidet, jedoch konnte kein Anhaltspunkt für einen Effekt abgeleitet werden. Zum langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,889$ ).

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Symptome kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie.

### **d) Ergebnisse zu Aktivitäten des täglichen Lebens**

5 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens. Erhoben wurden diese Daten mit der Subskala alltägliche Aktivitäten des KOOS.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Da die Ergebnisse der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum mittelfristigen Zeitpunkt eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien aufwiesen ( $p = 0,006$ ), wurde kein Gesamtschätzer berechnet. Auch aus einer qualitativen Analyse leitete sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ab. Beim mittelfristigen Zeitpunkt lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,016$ ). Jedoch zeigte sich für die Einzelverfahren kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,802$ ).

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Aktivitäten des täglichen Lebens kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie.

### **e) Ergebnisse zur Funktion**

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Funktion. Erhoben wurde dieser entweder mit der Subskala sportliche Aktivitäten des *Knee-Injury-and-Osteoarthritis-Outcome-Scores* (KOOS) oder dem *Tegner-Score*.

Bei der Betrachtung der Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. In der verfahrensübergreifenden Analyse zum mittelfristigen Zeitpunkt wurde kein Gesamtschätzer dargestellt, da zwischen den Studien eine bedeutsame Heterogenität vorlag ( $p = 0,034$ ), und auch aus einer qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Darüber hinaus wiesen die Ergebnisse des mittelfristigen Zeitpunktes

eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Verfahren auf ( $p = 0,004$ ). Die Studie zur ACI-C zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied. In der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt zeigte sich ebenfalls kein Anhaltspunkt für einen Effekt.

Bei der Metaanalyse der 4 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich zum mittelfristigen Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Effekt ( $p = 0,015$ ) zugunsten der Intervention. Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (0,2) innerhalb des Konfidenzintervalls des gepoolten Effektes (Hedges'  $g$ : 0,46; 95 %-KI: [0,17; 0,76]). Die Effekte erreichen damit zwar keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

#### **f) Ergebnisse zum algofunktionalen Globalwert**

10 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt algofunktionaler Globalwert. Zu diesem Endpunkt wurden diejenigen Studienergebnisse subsummiert, die unterschiedliche Domänen, wie Funktion, Schmerz oder Symptome, in einem Gesamtscore abbilden und mittels Erhebungsinstrumenten, wie dem *International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Form* oder dem *Lysholm-Score*, erhoben und bei denen Mittelwertdifferenzen berichtet wurden.

Die verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigten für keinen Zeitpunkt einen Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den mittelfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,106$ ). Bei dennoch separater Betrachtung zeigte sich zwar eine bedeutsame Heterogenität ( $p = 0,002$ ) innerhalb der Studien zur M-ACI, jedoch zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt. Für den langfristigen Zeitpunkt lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,148$ ).

3 Studien berichteten Ergebnisse aus Responderanalysen zum mittel- und langfristigen Zeitpunkt, definiert anhand von Veränderungsschwellen/Zielwerten der verwendeten Skalen. Eine verfahrensübergreifende metaanalytische Zusammenfassung dieser Studien zeigte zum mittelfristigen Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten der ACI-Verfahren (Odds Ratio [OR]: 3,01; 95 %-KI: [1,56; 5,82];  $p = 0,019$ ). Es fehlen jedoch entsprechende Responderanalysen für die anderen Studien, sodass der Studienpool als unvollständig angesehen werden muss und diese Ergebnisse somit nicht verwertbar sind. Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie.

#### **g) Ergebnisse zu SUE**

1 Studie mit hoher und 4 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt SUE.

Da die Studie mit hoher Ergebnissicherheit keine statistisch signifikanten Effekte lieferte, wurde diese nicht weiter separat betrachtet. Bei der Betrachtung der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittelfristigen Zeitpunkt. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,778$ ). Die Einzelstudie zum langfristigen Zeitpunkt zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt SUE kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren im Vergleich zur Vergleichstherapie.

#### **h) Ergebnisse zum Abbruch wegen UE**

4 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Abbruch wegen UE.

Die verfahrensübergreifende Metaanalyse zeigte keine statistisch signifikanten Effekte. Aufgrund geringer Ereigniszahlen war eine separate Betrachtung der ACI-Verfahren nicht sinnvoll.

Insgesamt ergibt sich somit für den Endpunkt Abbruch wegen UE kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-Verfahren gegenüber der Vergleichstherapie.

#### **i) Ergebnisse zum Behandlungsversagen**

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt Behandlungsversagen. Definiert wurde Behandlungsversagen als mittels eines validierten Fragebogens erhobener Daten zu subjektiven Beschwerdedaten seitens der Patientinnen und Patienten oder die Notwendigkeit eines erneuten Eingriffs.

Bei den verfahrensübergreifenden Metaanalysen zeigte sich kein statistisch signifikanter Effekt für den mittel- und langfristigen Zeitpunkt. Für beide Zeitpunkte lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Verfahren vor (mittelfristig:  $p = 0,256$ ; langfristig:  $p = 0,405$ ). Zwei Studien mit besonders langer Nachbeobachtung (10 und 15 Jahre), wurden separat betrachtet. In der einen Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACI-C (OR: 0,17; 95 %-KI: [0,07; 0,43];  $p < 0,001$ ). Für die ACI-P zeigte sich in der anderen Studie kein statistisch signifikanter Effekt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Behandlungsversagen kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der Verfahren M-ACI und ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie.

Für das Verfahren ACI-C ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

#### **j) Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität**

6 Studien mit mäßiger Ergebnissicherheit berichteten den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität. Erhoben wurde dieser entweder mit der Subskala Lebensqualität des KOOS oder dem körperlichen Summenscore des *Health Survey Short Form 36* (SF-36).

Zum kurzfristigen Zeitpunkt zeigte sich in einer Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der M-ACI (Mittelwertdifferenz [MD]: 9,30; 95 %-KI: [1,02; 17,58];  $p = 0,028$ ). Allerdings liegt die Schwelle für die klinische Relevanz (Hedges'  $g \geq 0,2$ ) innerhalb des Konfidenzintervalls des Effektes (Hedges'  $g$ : 0,45; 95 %-KI: [0,05; 0,85]). Somit erreicht der Effekt für die M-ACI keine klinisch relevante Größe.

Die Ergebnisse zum mittelfristigen Zeitpunkt wiesen verfahrensübergreifend eine bedeutsame Heterogenität auf ( $p = 0,026$ ). Daher wurde kein Gesamtschätzer der Metaanalyse berechnet. Aus der qualitativen Analyse ließ sich kein Anhaltspunkt für einen Effekt ableiten. Es lag eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,006$ ). Bei der Metaanalyse der 3 Studien zum M-ACI-Verfahren zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der Intervention (MD: 9,22; 95 %-KI: [1,00; 17,44];  $p = 0,040$ ). Der Effekt erreicht jedoch keine klinisch relevante Größe, da das Ergebnis zur Effektstärke mittels Hedges'  $g$  statistisch nicht signifikant ist (Hedges'  $g$ : 0,38; 95 %-KI: [-0,01; 0,77]). Für die Verfahren ACI-C und ACI-P ergibt sich separat betrachtet kein Anhaltspunkt für einen Effekt zum mittelfristigen Zeitpunkt.

Bei der verfahrensübergreifenden Metaanalyse zum langfristigen Zeitpunkt ließ sich kein statistisch signifikanter Effekt zeigen. Es lag keine statistisch signifikante Interaktion zwischen den ACI-Verfahren vor ( $p = 0,220$ ).

Zwar erreichten die Effekte keine klinisch relevante Größe, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse kann aber davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen hat.

### **2.3.1.2 Ergebnisse des Vergleiches der ACI-Verfahren untereinander**

#### **Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien**

3 Studien verglichen unterschiedliche Varianten der ACI miteinander. Es liegen verwertbare Daten zu patientenrelevanten Endpunkten von insgesamt 180 randomisierten Patientinnen und Patienten vor.

#### **Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten**

Die beiden Studien, die die Endpunkte Schmerz, algofunktionaler Globalwert und Behandlungsversagen bzw. algofunktionaler Globalwert und Behandlungsversagen betrachteten, zeigten für keinen Endpunkt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Gleiches galt für den Endpunkt Funktion in der dritten Studie. Für den Endpunkt algofunktionaler Globalwert zeigte sich allerdings in dieser Studie anhand des *Lysholm-Scores* ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zugunsten der ACI-P nach 12 Monaten im Vergleich zur M-ACI. Der Unterschied erreichte aber auf Basis einer Prüfung mit der Hedges'-g-Schwelle von 0,2 keine klinisch relevante Größe und war zum 24-Monats-Zeitpunkt nicht mehr statistisch signifikant. Für das Instrument IKDC, das ebenfalls diesem Endpunkt zuzuordnen ist, ergab sich in der gleichen Studie nach 12 und 24 Monaten kein statistisch signifikanter Unterschied.

### **2.3.1.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse für die einzelnen Verfahren durch das IQWiG**

Bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung ergab sich für das IQWiG für keinen der betrachteten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden für den Vergleich der ACI-Verfahren gegenüber der Vergleichstherapie. Da sich zum mittelfristigen Zeitpunkt für die mittels Fragebogen erhobenen Ergebnisse überwiegend Heterogenität zwischen den ACI-Verfahren zeigte, wurden diese separat betrachtet.

#### **a) M-ACI vs. Vergleichstherapie**

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigten sich in einer Einzelstudie zum kurzfristigen Zeitpunkt und in der Metaanalyse zum mittelfristigen Zeitpunkt statistisch signifikante Effekte zugunsten der M-ACI gegenüber der Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Funktion ließ sich für den mittelfristigen Zeitpunkt in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der M-ACI zeigen. Allerdings erreichten die Effekte beider Endpunkte keine klinisch relevante Größe.

Auch wenn sich für die Endpunkte Schmerz und Symptome kein Anhaltspunkt für einen Effekt der M-ACI ableiten ließ, so deutet zumindest die Lage der Effektschätzungen zum mittelfristigen Zeitpunkt darauf hin, dass sich der Effekt der M-ACI von dem der anderen ACI-



Verfahren unterscheiden könnte. So präsentiert die M-ACI im Gegensatz zu ACI-P und ACI-C zumindest numerisch bessere Ergebnisse im Vergleich zur Vergleichstherapie. Auch die Ergebnisse zu den anderen Zeitpunkten zeigen fast ausnahmslos numerisch in Richtung eines Vorteils der M-ACI gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend stellt das IQWiG dar, dass sich auf dieser Basis für die M-ACI ein mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbarer Nutzen feststellen lässt.

#### **b) ACI-C vs. Vergleichstherapie; ACI-P vs. Vergleichstherapie**

Die vorhandene Evidenz für die ACI-C basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist mit Ausnahme des Behandlungsversagens bei allen Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie, die allerdings nur 2 Endpunkte erhebt, zeigt einen numerisch (algofunktionaler Globalwert) und einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) der ACI-C im Vergleich zur Vergleichstherapie. Für den Endpunkt Behandlungsversagen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Die vorhandene Evidenz für die ACI-P basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist ausnahmslos bei allen berichteten Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt der ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie hat überwiegend ein numerisch gegenteiliges Ergebnis. So zeigt diese zwar im Bereich Schmerz, Symptome und Aktivitäten des täglichen Lebens im mittelfristigen Zeitraum einen numerisch nachteiligen Effekt. Nach langfristiger Beobachtung liegen die Schätzer aber, ebenso wie bei den meisten anderen Endpunkten, auf der Seite des numerischen Vorteils für die ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der teils numerisch inkonsistenten Ergebnisse der Studien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-P und ACI-C. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, aus Überlegungen zu technischen Vorteilen einzelner ACI-Verfahren sowie zur Bedeutung von ACI-P und ACI-C im klinischen Alltag lässt sich aus Sicht des IQWiG darüber hinaus kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative<sup>10</sup> von ACI-P und ACI-C ableiten.

#### **c) Vergleich der ACI-Verfahren untereinander**

Die 3 Studien, die die ACI-Verfahren untereinander verglichen, zeigten bis auf 1 Ausnahme bei keinem Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich bei einer Zwischenauswertung des algofunktionalen Globalwerts zum 12-Monats-Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-P im Vergleich zur M-ACI, der jedoch keine klinisch relevante Größe erreicht und nach 24 Monaten nicht mehr statistisch nachweisbar ist.

Die Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich einzelner ACI-Verfahren untereinander stehen somit in keinem Widerspruch zu den Erkenntnissen aus der Betrachtung der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie.

---

<sup>10</sup> Vgl. dazu Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2. Kap. § 14 Abs. 3.

## 2.3.2 Fazit der Nutzenbewertung

### M-ACI vs. Vergleichstherapie

Der G-BA erkennt in seiner Bewertung den Nutzen der M-ACI bei symptomatischen Knorpelschäden des Kniegelenks an. Er folgt damit dem Fazit des im Rahmen der Bewertung beauftragten IQWiG-Berichts.

Für seinen Bericht zog das IQWiG Ergebnisse aus 11 randomisierten kontrollierten Studien heran, davon hatten sieben Studien die M-ACI zum Gegenstand. In diesen Studien wurde die Anwendung der M-ACI im Vergleich zur Mikrofrakturierung, Mosaikplastik oder Abrasionsarthroplastik untersucht. Die vom IQWiG betrachteten patientenrelevanten Endpunkte umfassten die Mortalität, Schmerzen, Symptome, Aktivitäten des täglichen Lebens, Funktion, algofunktionaler Globalwert, unerwünschte Ereignisse, Behandlungsversagen und gesundheitsbezogene Lebensqualität.

In seiner Auswertung fasste das IQWiG die Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte aus den Studien teilweise metaanalytisch zusammen. Zwar zeigte sich bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 ACI-Verfahren für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der im IQWiG-Bericht definierten Vergleichstherapie. Jedoch lassen die Ergebnisse der verfahrensspezifischen Betrachtung zum mittelfristigen Zeitpunkt den Schluss zu, dass die M-ACI im Vergleich zur Vergleichstherapie vorteilhafte Effekte für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweist. Auch wenn diese Effekte keine klinisch relevante Größe erreichen, so kann dennoch, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse, davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen besitzt.

Aus Sicht des G-BA sind mit diesen positiven Effekten zu patientenrelevanten Endpunkten aus mehreren randomisierten kontrollierten Studien die Kriterien für einen hinreichenden Beleg des Nutzens der M-ACI erfüllt.

GKV-SV, PatV	DKG
<b>ACI-C vs. Vergleichstherapie; ACI-P vs. Vergleichstherapie</b> Die vorhandene Evidenz für die ACI-C basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist mit Ausnahme des Behandlungsversagens bei allen Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie, die allerdings nur 2 Endpunkte erhebt, zeigt einen numerisch (algofunktionaler Globalwert) und einen statistisch signifikant vorteilhaften Effekt (Behandlungsversagen) der ACI-C im Vergleich zur Vergleichstherapie. Für den	<b>ACI-C vs. Vergleichstherapie; ACI-P vs. Vergleichstherapie</b> Schwieriger stellt sich dagegen die Bewertungssituation bei den Verfahren ACI-P und ACI-C dar. Gemäß dem Bericht des IQWiG liegen hierzu jeweils 2 Studien der höchsten Evidenz (RCTs) vor, für 3 der 4 Studien wurde allerdings ein hohes Verzerrungspotential beschrieben. Zudem sind die Ergebnisse teils inkonsistent und damit weniger aussagekräftig, als die Studien zur M-ACI. Vor diesem Hintergrund reicht die Erkenntnislage auf qualitativer und quantitativer Ebene nicht an diejenige der M-ACI heran. Eine abschließende Bewertung sowohl des Nutzens als auch des Potenzials (einer

Endpunkt Behandlungsversagen ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Nutzen.

Die vorhandene Evidenz für die ACI-P basiert lediglich auf 2 Studien. Eine Studie weist ausnahmslos bei allen berichteten Endpunkten numerisch auf einen nachteiligen Effekt der ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie hin. Die andere Studie hat überwiegend ein numerisch gegenteiliges Ergebnis. So zeigt diese zwar im Bereich Schmerz, Symptome und Aktivitäten des täglichen Lebens im mittelfristigen Zeitraum einen numerisch nachteiligen Effekt. Nach langfristiger Beobachtung liegen die Schätzer aber, ebenso wie bei den meisten anderen Endpunkten, auf der Seite des numerischen Vorteils für die ACI-P gegenüber der Vergleichstherapie.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der teils numerisch inkonsistenten Ergebnisse der Studien kein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-P und ACI-C. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, aus Überlegungen zu technischen Vorteilen einzelner ACI-Verfahren (vgl. 2.2) sowie der fehlenden Bedeutung von ACI-P und ACI-C im klinischen Alltag (vgl. 2.2.2) lässt sich darüber hinaus kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative<sup>11</sup> von ACI-P und ACI-C ableiten.

#### **Vergleich der ACI-Verfahren untereinander**

Die 3 Studien, die die ACI-Verfahren untereinander verglichen, zeigten bis auf 1 Ausnahme bei keinem Endpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied. Lediglich bei einer Zwischenauswertung des algofunktionalen Globalwerts zum 12-Monats-Zeitpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACI-P im Vergleich zur M-ACI, der jedoch keine klinisch relevante Größe erreicht und

erforderlichen Behandlungsalternative) der ACI-P und ACI-C allein auf der Grundlage dieser Erkenntnisse wird vom G-BA deshalb als nicht sachgerecht angesehen. Für eine solche Bewertungsentscheidung wären vom G-BA an dieser Stelle gegebenenfalls weitere Unterlagen und Nachweise auch niedrigerer Evidenzstufen zu recherchieren und heranzuziehen. Auch die Frage der Erforderlichkeit der Generierung eines weiteren Erkenntnisgewinns könnte diskutiert werden.

Es stellt sich allerdings die Frage, ob eine solche Vorgehensweise hier überhaupt zielführend ist. Bekanntlich handelt es sich bei den Verfahren ACI-P und ACI-C um solche, die der ersten und zweiten Generation zuzuordnen sind, im Gegensatz zur M-ACI, welche der dritten und damit jüngsten Generation angehört. Alle dem G-BA vorliegenden Erkenntnisse deuten darauf hin, dass die ACI-P und ACI-C in Deutschland faktisch keine Relevanz mehr in der Versorgung besitzen. Diese Entwicklung erscheint auch nachvollziehbar, da die Anwendung der ACI-M als technisch einfacher beschrieben wird und auch die Verfügbarkeit der Zellprodukte für den Anwender vor dem Hintergrund der damit verbundenen arzneimittelrechtlichen Vorschriften weitaus einfacher gegeben ist.

Andererseits ergibt sich auf der Grundlage der dem G-BA vorliegenden Erkenntnisse auch kein Beleg für eine Unwirksamkeit oder einen Schaden der ACI-P und der ACI-C. Dem Bericht des IQWiG zu Folge gab es keine Hinweise auf einen Schaden oder Unwirksamkeit. Auch ist anhand der vom IQWiG dargestellten Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander nicht festzustellen, dass die ACI-P oder die ACI-C der M-ACI unterlegen ist.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA eine Entscheidung, welche den Ausschluss der beiden Verfahren aus der Versorgung zur Folge hätte, als nicht vertretbar an. Eine

<sup>11</sup> Vgl. dazu Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2. Kap. § 14 Abs. 3.

<p>nach 24 Monaten nicht mehr statistisch nachweisbar ist.</p> <p>Die Ergebnisse aus den Studien zum Vergleich einzelner ACI-Verfahren untereinander stehen somit in keinem Widerspruch zu den Erkenntnissen aus der Betrachtung der Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren mit der Vergleichstherapie.</p>	<p>solche Entscheidung wäre auch unangemessen, weil damit sogar die Erbringbarkeit der Methode zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen von klinischen Studien entfallen würde.</p> <p>Zusammenfassend erkennt der G-BA für eine Regelung für die ACI-P und ACI-C keinen Bedarf und sieht daher die Einstellung der Bewertungsverfahren zur ACI-P und ACI-C gemäß 2. Kapitel § 9a Absatz 2 Verfo aufgrund der fehlenden medizinischen Relevanz der beiden Verfahren für die Versorgung in Deutschland als die einzig sachgerechte Vorgehensweise an.</p>
--	---

## 2.4 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit

### 2.4.1 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der M-ACI

Aufgrund der unter 2.1 dargestellten Einschränkungen von Betroffenen, die aus Knorpeldefekten am Kniegelenk resultieren, sieht der G-BA die medizinische Notwendigkeit der M-ACI-Verfahren im Versorgungskontext als gegeben an. Sie ergänzt die weiteren operativen Therapieoptionen zur gelenkerhaltenden Behandlung von Knorpeldefekten des Kniegelenks. Diese Verfahren zielen insgesamt darauf ab, die Funktionalität des Kniegelenks zu erhalten, das Risiko zur Entwicklung einer Arthrose zu minimieren und das Erfordernis zur Implantation einer Kniegelenkendoprothese zu verhindern oder hinauszuzögern. Die Indikationsstellung zur M-ACI muss in Betrachtung der weiteren gelenkerhaltenden Therapieoptionen unter Berücksichtigung von Erfolgsaussichten und Risiken der einzelnen Verfahren erfolgen. Zudem sind das Alter und das Aktivitätslevel des Betroffenen sowie Größe und Schweregrad des Knorpeldefekts zu berücksichtigen. Die medizinische Notwendigkeit der M-ACI wird auch durch Erkenntnisse gestützt, die der G-BA im Rahmen des Einschätzungsverfahrens seitens der Stellungnehmenden erlangt hat. So gebe es einen Bedarf an regenerativen Verfahren zur Behandlung von insbesondere größeren Knorpeldefekten am Knie, da andere Verfahren, wie bspw. MF, bei diesen zu nur unzureichenden Ergebnissen führten.

### 2.4.2 Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit der ACI-C und ACI-P

GKV-SV, PatV	DKG
Für die Verfahren ACI-P und ACI-C jedoch sieht der G-BA aus den oben genannten Gründen keine medizinische Notwendigkeit.	Vor dem Hintergrund der Einstellung des Beratungsverfahrens zur ACI-C und ACI-P ist eine diesbezügliche Bewertung nicht erforderlich (siehe auch Nr. 2.3.2).

## 2.5 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung

### 2.5.1 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI

Da die M-ACI derzeit stationär durchgeführt wird, gelten die im Kapitel „Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ dargestellten Betrachtungen für den stationären Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Methode im stationären Sektor medizinisch notwendig ist.

### 2.5.2 Sektorspezifische Bewertung der Notwendigkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C

GKV-SV, PatV	DKG
Da auch die ACI-P sowie ACI-C ausschließlich stationär durchgeführt werden, gelten ebenso die im Kapitel „Sektorenübergreifende Bewertung der medizinischen Notwendigkeit“ dargestellten Betrachtungen für den stationären Sektor. Aus den genannten Gründen stellt der G-BA fest, dass die Verfahren im stationären Sektor medizinisch nicht notwendig sind.	Vor dem Hintergrund der Einstellung des Beratungsverfahrens zur ACI-C und ACI-P ist eine diesbezügliche Bewertung nicht erforderlich (siehe auch Nr. 2.3.2)

## 2.6 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung

### 2.6.1 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der M-ACI

Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der M-ACI ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen.

Da dem G-BA die erforderlichen Daten für eine solche Prüfung der Wirtschaftlichkeit der M-ACI nicht zur Verfügung stehen, muss auf eine sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit derzeit verzichtet werden.

### 2.6.2 Sektorspezifische Bewertung der Wirtschaftlichkeit in der Krankenhausbehandlung der ACI-P und ACI-C

GKV-SV, PatV	DKG
Für die gesundheitsökonomische Betrachtung der von ACI-P und ACI-C ist es prinzipiell notwendig, einerseits die Kostendifferenz für die Versorgung mit und	Vor dem Hintergrund der Einstellung des Beratungsverfahrens zur ACI-C und ACI-P ist eine diesbezügliche Bewertung nicht erforderlich (siehe auch Nr. 2.3.2).

<p>ohne diese Methode (inkrementelle Kosten) sowie andererseits die Effekte mit und ohne Einsatz der Methode (inkrementelle Effekte) zu quantifizieren, um schließlich beide Größen miteinander ins Verhältnis zu setzen. Aufgrund des fehlenden Nutzens und Potenzials ist der Einsatz von ACI-P und ACI-C unwirtschaftlich.</p>	
---	--

## 2.7 Gesamtbewertung

### 2.7.1 Gesamtbewertung der M-ACI

Im Ergebnis der Gesamtabwägung gemäß 2. Kapitel § 13 der Verfo erkennt der G-BA den Nutzen der Methode M-ACI als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an und hat keine Erkenntnisse, die der Wirtschaftlichkeit entgegenstehen. Zwar zeigte sich bei der verfahrensübergreifenden Betrachtung aller 3 ACI-Verfahren für keinen patientenrelevanten Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden gegenüber der im IQWiG-Bericht definierten Vergleichstherapie. Jedoch lassen die Ergebnisse der verfahrensspezifischen Betrachtung zum mittelfristigen Zeitpunkt den Schluss zu, dass die M-ACI im Vergleich zur Vergleichstherapie vorteilhafte Effekte für die Endpunkte Funktion und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweist. Auch wenn diese Effekte keine klinisch relevante Größe erreichen, so kann dennoch, zusammen mit einer qualitativen Betrachtung aller anderen Ergebnisse, davon ausgegangen werden, dass die M-ACI einen mit demjenigen der Vergleichstherapie mindestens vergleichbaren Nutzen besitzt.

Somit kommt der G-BA in seiner Gesamtabwägung zu der Feststellung, dass M-ACI für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß §137c SGB V erforderlich ist und damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung bleibt.

### 2.7.2 Gesamtbewertung der ACI-P und der ACI-C

GKV-SV, PatV	DKG
<p>Für die beiden anderen Verfahren, ACI-P und ACI-C, lässt sich diese Feststellung, wie vorangehend dargelegt, nicht treffen. Der G-BA sieht bei beiden Verfahren keinen Anhaltspunkt für einen Nutzen oder Schaden der ACI-C und ACI-P und sieht bei diesen auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative. Auch die Fallzahlentwicklung der letzten Jahre spricht dafür, dass sie in der Versorgung nahezu keine Rolle mehr spielen. Im Ergebnis der Gesamtabwägung</p>	<p>Für die Verfahren ACI-P und ACI-C stellt sich die Sachlage hingegen etwas anders dar, als für die M-ACI. Aus den in die Bewertung eingeflossenen je zwei RCTs zur ACI-P und ACI-C mit hohem Verzerrungspotential und teils inkonsistenten und damit weniger aussagekräftigen Ergebnissen ergibt sich keine ausreichende Erkenntnislage in qualitativer und quantitativer Hinsicht, die dem G-BA bereits eine sachgerechte und abschließende Bewertung der ACI-P und ACI-C ermöglichen würde. Auf der Grundlage der</p>

<p>gemäß 2. Kapitel § 13 Verfo schließt der G-BA die beiden Verfahren aus der stationären Versorgung zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung aus.</p>	<p>dem G-BA vorliegenden Erkenntnisse ergibt sich kein Beleg für eine Unwirksamkeit oder einen Schaden der ACI-P und der ACI-C und es ist anhand der vom IQWiG dargestellten Studien zum Vergleich der ACI-Verfahren untereinander nicht festzustellen, dass die ACI-P oder die ACI-C der M-ACI unterlegen ist. Für eine abschließende Bewertung wären noch weitere Erkenntnisse heranzuziehen, ggf. sogar erst noch zu generieren.</p> <p>Alle dem G-BA vorliegenden Erkenntnisse deuten zudem darauf hin, dass die ACI-P und ACI-C in Deutschland faktisch keine Relevanz mehr in der Versorgung besitzen. Es handelt sich um Verfahren der ersten und zweiten Generation, während das jüngere Verfahren der M-ACI gemeinhin als Verfahren der dritten Generation bezeichnet wird und das weithin angewendete darstellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA eine Entscheidung, welche den Ausschluss der beiden Verfahren aus der Versorgung zur Folge hätte, als nicht vertretbar an. Eine solche Entscheidung wäre auch unangemessen, weil damit sogar die Erbringbarkeit der Methode zu Lasten der Krankenkassen im Rahmen von klinischen Studien entfallen würde.</p> <p>Zusammenfassend stellt daher die Einstellung der Bewertungsverfahren zur ACI-P und ACI-C aufgrund der fehlenden Relevanz der beiden Verfahren für die Versorgung in Deutschland die einzig sachgerechte Vorgehensweise dar.</p>
--	--

### 3. Würdigung der Stellungnahmen

Wird nach dem Stellungnahmeverfahren ergänzt.

### 4. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen neue bzw. geänderte Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo. Die ausführliche Berechnung der Bürokratiekosten folgt nach dem Stellungnahmeverfahren.

## 5.Verfahrensablauf

Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
05.11.2001		Antrag der Arbeitsgemeinschaft der Spitzenverbände der Krankenkassen gemäß § 137c SGB V: Bewertung der „Autologen Chondrozytenimplantation (ACI)“ an folgenden Gelenken: <ul style="list-style-type: none"> <li>- medialer und lateraler Femurkondylus bzw. der Femurgleitrinne</li> <li>- Patellarrückfläche</li> <li>- Tibiakopf</li> <li>- Schultergelenk</li> <li>- Sprunggelenk</li> <li>- Großzehengrundgelenk</li> <li>- Fingergelenke</li> </ul>
26.03.2003	Plenum	Ausschluss der ACI an <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schultergelenk</li> <li>- Fingergelenke</li> </ul>
19.12.2006	Plenum	Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur kollagengedeckten ACI (ACI-C) und periostgedeckten ACI (ACI-P) am Kniegelenk bis zum 30.06.2014 (mit QS-Maßnahmen)
23.04.2009	Plenum	Aussetzung des Bewertungsverfahrens zur matrixassoziierten ACI (M-ACI) am Kniegelenk bis zum 30.06.2014 (mit QS-Maßnahmen)
12.11.2009	Plenum	Ausschluss der ACI am Großzehengrundgelenk
18.02.2010	Plenum	Ausschluss der ACI am Sprunggelenk
22.05.2014	Plenum	Verlängerung der Aussetzungen und der QS-Maßnahmen zur ACI-C, -P und -M am Kniegelenk bis 31.12.2019
25.04.2019	UA MB	Empfehlung zur Wiederaufnahme der Beratungen zu den Bewertungsverfahren bzgl. der ACI-C, -P und -M am Kniegelenk bereits vor Ablauf der Frist am 31.12.2019
20.06.2019	Plenum	Beauftragung des UA MB, die Beratungen zu den Methoden ACI-C, -P und -M am Kniegelenk gemäß § 137c SGB V wiederaufzunehmen
25.07.2019	UA MB	Beauftragung des IQWiG und Bekanntmachung der Wiederaufnahme von Beratungen im Bundesanzeiger
10.12.2020	UA MB	Vorlage des IQWiG-Abschlussberichtes N19-02 Version 1.1



Datum	Gremium	Beratungsgegenstand
TT.MM.JJJJ	UA MB	Vorlage der Beschlussempfehlung, Festlegung der am Stellungnahmeverfahren zu beteiligenden Fachgesellschaften und Einleitung des Stellungnahmeverfahrens gemäß §§ 91 Abs. 5, 5a sowie 92 Abs.1b, 7d SGB V
TT.MM.JJJJ	UA MB	Mündliche Anhörung und Würdigung der schriftlichen Stellungnahmen
TT.MM.JJJJ	Plenum	Abschließende Beratungen und Beschluss über eine Änderung der KHMe-RL: Beschlussfassung
TT.MM.JJJJ		Mitteilung des Ergebnisses der gemäß § 94 Abs. 1 SGB V erforderlichen Prüfung des Bundesministeriums für Gesundheit / Auflage
TT.MM.JJJJ		<i>ggf. weitere Schritte gemäß VerfO soweit sie sich aus dem Prüfergebnis gemäß § 94 Abs. 1 SGB V des BMG ergeben</i>
TT.MM.JJJJ		Veröffentlichung im Bundesanzeiger
TT.MM.JJJJ		Inkrafttreten

## 6. Fazit

Im Ergebnis des umfassenden Abwägungsprozesses gemäß 2. Kapitel § 13 der VerfO kommt der G-BA zu der Feststellung, dass die matrixassoziierten ACI (ACI-M) am Kniegelenk für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gemäß §137 c SGB V erforderlich ist. Sie bleibt damit Leistung der Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung und wird in die Anlage I der KHMe-RL (Methoden, die für die Versorgung mit Krankenhausbehandlung erforderlich sind) aufgenommen.

GKV-SV, PatV	DKG
Für die Verfahren ACI-C und ACI-P ist grundsätzlich der Nutzen nach § 137c Absatz 1 Satz 2 SGB V nicht hinreichend belegt, und sie weisen auch kein Potenzial einer erforderlichen Behandlungsalternative auf, so dass sie für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten unter Berücksichtigung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse nicht erforderlich sind. Sie dürfen nicht mehr zu Lasten der	Die Methodenbewertung für die kollagengedeckte und periostgedeckte autologen Chondrozytenimplantation (ACI-C und ACI-P) am Kniegelenk wird eingestellt.

Krankenkassen im Rahmen einer Krankenhausbehandlung erbracht werden. Die Leistungserbringung im besonderen Einzelfall gemäß § 2 Absatz 1a SGB V und die Leistungserbringung gemäß § 2 Satz 2 der Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Krankenhaus (Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung) bleiben hiervon unberührt.	
---	--

Berlin, den XX. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden  
Krankenhausbehandlung (KHMe-RL): Autologe  
Chondrozytenimplantation am Kniegelenk**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) Deutsche Kniegesellschaft (DKG) Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA) Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)	
23.11.2021	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu. Vielen Dank.	Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): matrixassoziierte autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk bei symptomatischen Knorpelschäden**

<p>Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)</p> <p>Deutsche Kniegesellschaft (DKG)</p> <p>Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)</p> <p>Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)</p>	
<p><b>24.11.2021</b></p>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b></p>	<p><b>Begründung</b></p>
<p>Die ACT wurde im Jahr 1994 als zweizeitiges Verfahren zur Behandlung von Knorpelschäden entwickelt. Nach Entnahme der Zellen erfolgte die Expansion. Die Zellen wurden als Zellsuspension in Kombination mit einem Periostlappen chirurgisch in den Knorpelschaden eingebracht (ACT-P) Generation 1). Der Periostlappen wurde konsekutiv durch ein Biomaterial ersetzt unter welches die Zellsuspension eingespritzt wurde (ACT-C, Generation 2). Neuere Verfahren, die als 3. Generation in die Behandlung eingeflossen sind kombinieren Biomaterial und Zellen bereits im Labor oder verzichten gänzlich auf die Verwendung von Biomaterialien. Zum jetzigen Zeitpunkt stehen Produkte der ersten und zweiten Generation nicht mehr in D zur Verfügung. Die Behandlungsergebnisse sind denen der dritten Generation unterlegen. Die Unterzeichner der Stellungnahme sind der Auffassung, das Verfahren der ACT-P und der ACT-C nicht in den</p>	<p>Produkte der ACT-P und der ACT-C sind in Deutschland nicht mehr verfügbar. Es fehlt somit an klinischer Relevanz. Zudem sind die Behandlungsergebnisse der ersten und zweiten ACT-Generation denen der modernen Produkte (3. Generation) unterlegen.</p>

<p>Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)</p> <p>Deutsche Kniegesellschaft (DKG)</p> <p>Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)</p> <p>Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)</p>	
<p><b>24.11.2021</b></p>	
<p>Leistungskatalog der GKV aufzunehmen.</p>	
<p>Die Transplantation sollte entsprechend der im stationären Bereich geltenden Qualitätssicherungsanforderungen durchgeführt werden.</p>	<p>Chirurgisch ist der Eingriff der ACT mit einer überschaubaren Invasivität vergesellschaftet. In überwiegender Zahl der Fälle erfolgt die Transplantation aber in Kombination mit Begleittherapien (Korrektur der Beinachse, Stabilisierung der Kniescheibe und anderen). Zudem Bedarf es in den ersten Stunden nach ACT einer Immobilisation, um eine sichere Adhärenz des Knorpelzellproduktes zu gewährleisten. Vor diesem Hintergrund wird von unseren Fachgesellschaften weiterhin in den Richtlinien zur Rehabilitation eine 24ständige gelockerte Bettruhe empfohlen und es existieren strukturelle Qualitätssichernde Maßnahmen, die vom GBA in vorausgehenden Verfahren festgelegt wurden. Dies widerspricht der Durchführbarkeit einer ambulanten Operation.</p>
<p>Die Vergütung der ärztlichen Leistung muss angemessen sein.</p>	<p>Im Falle einer (nicht befürwortenden) Erweiterung der M-ACI in den ambulanten Sektor müssen Aspekte der Kostenerstattung und Vergütung der ärztlichen Leistung auch die Mehraufwände für Gewebeerlaubnisverfahren und Dokumentationsanforderungen leistungsgerecht abbilden. Darüberhinaus muss auch eine Kostenerstattung des Knorpelzellproduktes analog dem Zusatzentgelt im stationären Sektor klar und auskömmlich geregelt werden.</p>
<p>Die Entscheidung der ambulanten Durchführbarkeit in Ausnahmefällen sollte durch den behandelnden Arzt erfolgen.</p>	<p>Wie oben bereits beschrieben ist ein wesentlicher Bestandteil der Umsetzbarkeit einer ambulanten Durchführbarkeit der ACT die Einhaltung der qualitätssichernden Faktoren und insbesondere auch der Transplantschutz in den ersten Tag nach Transplantation. Sowohl die qualitätssichernden Maßnahmen (wie z.B. das Vorhandensein einer für den Bereich der Knorpeltherapie zugelassenen Physiotherapie wie durch den GBA gefordert, aber auch die Durchführbarkeit einer gelockerten Bettruhe) stellen höchst individuelle Umstände dar, die in der Komplexität der Entscheidungsfindung dem Arzt</p>

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)

Deutsche Kniegesellschaft (DKG)

Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie (AGA)

Gesellschaft für orthopädische und Traumatologische Sportorthopädie (GOTS)

**24.11.2021**

überlassen werden müssen und auch nicht durch anschließende Akteneinsicht beurteilt bzw. in Frage gestellt werden können.

Beschluss sollte sich rein auf die Anwendung der ACT am Kniegelenk beziehen. Aussagen zur Anwendung an anderen Gelenken sind nicht Teil des Verfahrens und sollten damit unterlassen werden. Sie basieren auch nicht auf der gutachterlichen Einschätzung des IQWiG. Sie bedürfen ggf. einer separaten Beurteilung.

# Wortprotokoll



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## einer Anhörung zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der KHMe-Richtlinie: Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk

Vom 9. Dezember 2021

<b>Vorsitzende:</b>	Frau Dr. Lelgemann
<b>Beginn:</b>	11:08 Uhr
<b>Ende:</b>	11:15 Uhr
<b>Ort:</b>	Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses Gutenbergstraße 13, 10587 Berlin

## **Teilnehmer der Anhörung**

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU):  
Herr Prof. Phillip Niemeyer  
Herr Prof. Stephan Vogt



Beginn der Anhörung: 11:08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer sind der Videokonferenz beigetreten.)

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Ich begrüße Sie im Namen des Unterausschusses Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer ersten mündlichen Anhörung am heutigen Tag, und zwar geht es um eine Änderung der KHMe – Richtlinie bezüglich der Autologen Chondrozytenimplantation am Kniegelenk.

Kurze Vorbemerkungen: Wir erzeugen von dieser Anhörung eine Aufzeichnung, um hinterher ein Wortprotokoll erzeugen zu können. Ich gehe davon aus, dass Sie damit einverstanden sind.

Zweiter Punkt: Die Stellungnahmen haben wir selbstverständlich gelesen und gewürdigt, sodass es jetzt völlig ausreicht, sich auf die ganz konkreten oder besonderen Punkte zu konzentrieren.

Ich begrüße für die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie Herrn Prof. Niemeyer und Herrn Prof. Vogt. Damit können wir sofort beginnen. Derjenige von Ihnen, der jetzt starten möchte, hat das Wort.

**Herr Prof. Niemeyer (DGOU):** Ich danke Ihnen für die Einladung zu dieser Anhörung. Herr Vogt und ich vertreten die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie und auch die entsprechenden Sektionen, die jetzt im Rahmen dieses Verfahrens von Relevanz sind: Das sind die Deutsche Kniegesellschaft, die Gesellschaft für Arthroskopie und Gelenkchirurgie und die Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin.

Wir hatten uns bereits im Rahmen dieses Verfahrens immer wieder mit Stellungnahmen in das Verfahren eingebracht und schätzen auch ihre Berücksichtigung sehr. Im letzten Schritt des Verfahrens hatten wir uns noch zu zwei Punkten geäußert:

Da war einmal noch die Diskussion offen, wie letztendlich die Bewertung der unterschiedlichen Generationen der Autologen Knorpelzelltransplantation bewertet werden soll. Da hatten wir darauf hingewiesen, dass von klinischer Relevanz – also aus Anwendersicht – diese Frage nicht mehr ganz so entscheidend ist, da Produkte der ersten und zweiten Generation schon seit über 10 Jahren in Deutschland nicht mehr angeboten werden und sich auch aktuell nicht im weiteren Zulassungsverfahren befinden.

Das heißt, aus unserer Sicht wäre durchaus vertretbar, diese beiden ersten Generationen aus der Kostenerstattung auch vor diesem Hintergrund letztendlich auszuschließen, weil die Praxisrelevanz fehlt. Zudem gibt es da auch Studien, die durchaus – das haben Sie in dem INEK-Gutachten auch entsprechend vorgelegt bekommen – schlechtere Ergebnisse als jene für Produkte der dritten Generation belegen.

Zweiter Punkt war das Ambulante Operieren. Das ist ja eine Frage, die auch unterschiedlich jetzt in dem Ausschuss – von unterschiedlichen Gruppierungen – bewertet worden ist. Hier hatten wir bereits vorausgehend Stellung genommen, dass sich für uns die Kriterien, die Sie damals im vorausgehenden Verfahren durch den G-BA als Qualitätskriterien benannt haben, sowohl was die Indikation als auch die Struktur angeht, also die strukturellen Kriterien, durchaus bewährt haben. Das bedeutet aber auch, dass wir diese aus unserer Sicht nicht vollständig im ambulanten Sektor abbilden können. Die Fachgesellschaften, unter anderem die Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie – Frau Lelgemann?

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Einspruch, Euer Ehren! Wir sind jetzt tatsächlich erst einmal nur bei unserer Krankenhaus-Richtlinie, also Methoden im Krankenhaus. Deswegen die fast gleichlautende Überschrift für die zweite Anhörung. Das wollte ich nur zum Hintergrund an dieser Stelle sagen. Hier steht jetzt tatsächlich der von Ihnen zuerst adressierte Punkt im Vordergrund. – Vielen Dank dafür.

**Herr Prof. Niemeyer (DGOU):** Dann habe ich da eigentlich nichts mehr zu ergänzen; vielen Dank für den Hinweis.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Okay, wir können ja immer nur Richtlinien beraten, und deswegen müssen wir das so aufteilen.

Haben Sie Ergänzungen, Herr Prof. Vogt?

**Herr Prof. Vogt (DGOU):** Nein, ich habe keine Ergänzungen. Das ist so, wie ich es auch sehe, es ist genau richtig dargestellt.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Okay, super. Vielen Dank dafür. – Und noch eine kurze Korrektur: Auch wenn wir das INeK schätzen: Unsere Gutachten, was die Evidenz anbelangt, stammen vom IQWiG. – Herr Sauerland freut sich.

**Herr Prof. Niemeyer (DGOU):** Ich habe es in dem Moment, wo ich es ausgesprochen habe, selbst gemerkt. Entschuldigung!

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Kein Problem!

**Herr Prof. Niemeyer (DGOU):** Aber Kostenerstattung ist ja auch ein wichtiges Thema, mit dem wir uns beschäftigen müssen.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Und alles fängt mit „i“ an, genau. – Vielen Dank.

Gibt es Fragen an unsere beiden Gäste aus dem Kreis des Unterausschusses? – Es ist ja so, wie Sie alle wissen, dass das ein Verfahren ist, das uns jetzt wirklich schon Jahrzehnte beschäftigt. Insofern ist wahrscheinlich auch alles rauf- und runterdiskutiert. Gibt es hier noch Anmerkungen oder Fragen aus dem Kreis der Mitglieder des Unterausschusses? – Ja, die Patientenvertretung. Frau Schaepe, bitte.

**PatV.:** Uns würde noch interessieren – Sie sagen ja in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass sie nicht mehr angewendet wird: In den Beratungsunterlagen, vor allem auch in den Tragenden Gründen, gibt es statistische Angaben –

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wir können Sie nicht mehr hören, Frau Schaepe.

**PatV.:** In den Tragenden Gründen sind jedenfalls Statistiken aufgeführt, wo gezeigt wird, dass ACI-C und AC-IP doch noch gelegentlich angewendet werden. Uns würde interessieren, wie Sie diese Diskrepanz erklären.

**Herr Prof. Niemeyer (DGOU):** Das sind aus meiner Sicht am ehesten Fehlverschlüsselungen. Sie beziehen sich ja letztendlich auf die Abrechnungsdaten – wenn Sie diese Codes dann dort beziehen. Es gibt de facto keine Firma mehr in Deutschland, die ein Zellsuspensionsprodukt zur Verfügung stellt, und das wäre die Grundvoraussetzung für die Anwendung der 1. und 2. Generation. Das heißt, aus meiner Sicht ist das ein Fehler im Abbildungssystem.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frage ausreichend beantwortet, Frau Schaepe?

**PatV.:** Danke schön, ja.

**Frau Dr. Lelgemann (Vorsitzende):** Wunderbar! – Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen, und wir sehen uns gleich in der zweiten Anhörung wieder. Wir müssen das so machen, dass wir uns jeweils neu in einem Raum treffen; das ist sozusagen der Livesituation nachgespielt. Sie würden aus unserem Sitzungsraum hinausgehen und wieder hereinkommen, und so machen wir das jetzt auch. Also gleich alle wieder einwählen für die zweite mündliche Anhörung.

Ich bedanke mich ganz herzlich.

Schluss der Anhörung: 11:15 Uhr



Bundesministerium für Gesundheit, 11055 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Gutenbergstraße 13  
10587 Berlin

Dr. Josephine Tautz  
Ministerialrätin  
Leiterin des Referates 213  
"Gemeinsamer Bundesausschuss,  
Strukturierte Behandlungsprogramme  
(DMP), Allgemeine medizinische Fragen in  
der GKV"

HAUSANSCHRIFT	Friedrichstraße 191, 10117 Berlin
POSTANSCHRIFT	11055 Berlin
TEL	+49 (0)30 18 441-4514
FAX	+49 (0)30 18 441-3788
E-MAIL	213@bmg.bund.de
INTERNET	www.bundesgesundheitsministerium.de

**vorab per Fax: 030 - 275838105**

Berlin, 14. April 2022  
AZ 213 – 21432 – 32

**Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 17. Februar 2022  
hier: Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung:  
Autologe Chondrozytenimplantation am Kniegelenk (ACI)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegte o. g. Beschluss vom 17. Februar 2022 über eine  
Änderung der Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung wird nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Dr. Josephine Tautz