DeepL

Abonnieren Sie DeepL Pro, um größere Dateien zu übersetzen.
Weitere Informationen finden Sie unter www.DeepL.com/pro

www.nature.com/scientificreports

scientificreports

Check for updates

OPEN

Intraartikuläre Injektion von Knochen Konzentrat aus Knochenmarkaspirat (mesenchymale Stammzellen) bei Kniearthrose des KL-Grades III und IV: 4-Jahres-Ergebnisse von 37 Knien

Christof Pabinger[1,2]✉ , Harald Lothaller[3] & Georg Stefan Kobinia[1]

Zellbasierte Therapien werden zunehmend eingesetzt, und die Ergebnisse von Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) zeigen kurz- bis mittelfristig ermutigende Ergebnisse, die denen von Hyaluronsäure und plättchenreichem Plasma (PRP) überlegen sind. Die meisten Studien beschreiben Patienten mit leichter bis mittelschwerer Arthritis, und die Ergebnisse bei Patienten mit Kniearthrose der Klassen III und IV beschränken sich auf Kurzzeitauswertungen. Daher ist das Ziel dieser
In einer prospektiven Studie sollte das mittelfristige Ergebnis von BMAC-Injektionen bei Patienten mit schwerer Arthrose im Knie untersucht werden. Die BMAC wurde, wie zuvor veröffentlicht, mit der "Reorientierungstechnik" in Rückenlage unter Analgosedierung aus dem Beckenkamm entnommen und in die arthrotischen Knie der Patienten injiziert. Die Patienten wurden 4 Jahre lang nachbeobachtet. WOMAC,, SF
36 und die Gehstrecke wurden bei insgesamt 37 Teilnehmern gemessen. Es gab eine Verbesserung des IKDC und des WOMAC ab dem ersten Jahr und eine signifikante Verbesserung ab dem zweiten Jahr bis zum mittelfristigen Follow-up: Der IKDC stieg signifikant von 56± 12 (Bereich 34-81) auf 73± 13
(Bereich 45-100), *p*< 0,001. Der WOMAC sank signifikant von 40± 23 (Bereich 6-96) auf 18± 18 (Bereich 0-67), *p*< 0,001. 35 von 37 Knien verbesserten sich hinsichtlich des IKDC- und WOMAC-Scores von der ersten bis zur letzten Nachuntersuchung. Nicht eine einzige Prothese musste implantiert werden. Aufwendige statistische Analysen wurden durchgeführt, um Kovariaten und Störfaktoren (Alter, Zeit, BMI,...) auszuschließen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass dies die erste Studie über BMAC-Injektionen bei 37 osteoarthritischen Knien mit einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren ist, die signifikante Verbesserungen zeigt.
bei den IKDC- und WOMAC-Scores, mit einer Erfolgsquote von 95 % und einer deutlichen Verbesserung der Gehstrecke.

Klinische Relevanz **Beschreibt das 4-Jahres-Ergebnis von BMAC-Injektionen bei Knien mit schwerer Osteoarthritis.**

Osteoarthritis (OA) ist die am weitesten verbreitete chronische Gelenkerkrankung und eine der Hauptursachen für Behinderungen und hohe gesellschaftliche Kosten bei älteren Erwachsenen[1]. Weltweit sind die prävalenten OA-Fälle um 113 % gestiegen, von 248 Millionen im Jahr 1990 auf 528 Millionen im Jahr 2019, wobei die OA des Knies den größten Anteil an der Gesamtbelastung hat[2]. Aufgrund epidemiologischer Umstände (Alter, Fettleibigkeit, sportliche Aktivität, Geburtenrate, Geschlecht usw.) wird die Zahl der Knieendoprothesen weltweit exponentiell ansteigen, was in den meisten OECD-Ländern in Zukunft zu hohen Gesundheitsausgaben und einem ungedeckten Bedarf an orthopädischen Chirurgen führen wird[3]. Außerdem stellt eine mögliche Revision eines Knieimplantats eine zusätzliche Belastung dar[4-6].

Daher werden bei der Behandlung von Kniearthrose zunehmend biologische Wirkstoffe eingesetzt[7]. Patienten mit Kniearthrose, die Injektionen mit plättchenreichem Plasma (PRP) oder Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) (auch als "mesenchymale Stammzelltherapie" bezeichnet) erhalten, haben bessere Ergebnisse als Patienten, die Hyaluronsäure erhalten[8-10]. Allerdings ist die Wirkung in vivo noch nicht vollständig geklärt, da die Verabreichung von PRP zu keinem der untersuchten Zeitpunkte signifikante Veränderungen der Zytokinkonzentrationen in der Synovialflüssigkeit oder im Plasma bewirkte, aber das klinische Ergebnis deutlich verbessern konnte[11,12].

[1]IRM - Institut für Regenerative Medizin, Plüddemanngasse 45, 8010 Graz, Österreich. [2]Medizinische Innsbruck, Christof Probst Platz 1, 6020 Innsbruck, Österreich. [3]Universität für Musik und darstellende Kunst, Leonhardstraße 15, 8010 Graz, Österreich.✉ email: office@irm.clinic

In letzter Zeit hat die Verabreichung von so genannten "mesenchymalen " zu einem Hype geführt: Insgesamt 22 (22 %) der 98 klinischen Studien mit mesenchymalen Stammzellen, die derzeit auf EudraCT registriert sind, betreffen Anwendungen im Skelettbereich (Knochen, Sehnenreparatur, Arthrose)[13]. In den meisten Studien wird jedoch Knochenmarkaspirat (BMA) oder Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) verwendet.

Die Durchführbarkeit und Sicherheit von BMA- oder BMAC-Injektionen bei Kniearthrose wurde bestätigt, es wurden Hinweise auf eine klinische Wirksamkeit festgestellt, und eine signifikante Verbesserung der Funktion (im Vergleich zu Hyaluronsäure und/oder PRP) wurde in mehreren randomisierten kontrollierten Studien seit dem Jahr 2013 nachgewiesen[8,9,14-19].

Ursprünglich ging man davon aus, dass die aus dem Knochenmark stammenden Zellen mit zunehmendem Alter abnehmen würden[20], aber kürzlich hat eine 70-fach größere Studie gezeigt, dass die Anzahl der Stammzellen bei erwachsenen Menschen mehr oder weniger unverändert bleibt[21]. Allerdings gibt es Unterschiede in der Anzahl der Zellen an den verschiedenen anatomischen Stellen[20,22]: Der Beckenkamm (anterior oder posterior sind gleich) übertrifft die Tibia: Die verschiedenen Entnahmetechniken sind von Olivier[23], Hernigou[24] und Pabinger[22] ausführlich beschrieben worden.

Alle oben zitierten Studien betreffen nur Patienten mit Arthritis Grad I-III nach Kellgren-Lawrence[25]. Unseres Wissens gibt es nur eine systematische Übersichtsarbeit über Arthrose des Kniegelenks vom Grad IV, und es gab keine Belege[26].

Ziel der vorliegenden Studie ist die prospektive Bewertung der klinischen Ergebnisse bei Patienten mit schwerer Kniearthrose (Kellgren Lawrence Grad III und IV) nach intraartikulärer Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC). Dies ist die erste Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren, im Gegensatz zu früheren Studien, die sich nur auf eine Nachbeobachtungszeit von 6-12 bzw. 24 Monaten bezogen. Darüber hinaus ist dies die erste Studie, in der Langzeitergebnisse bei Patienten mit schwerer Arthrose, die BMAC-Injektionen erhalten, berichtet werden.

Material und Methoden

Studiendesign und Patientenauswahl

Die vorliegende prospektive multizentrische Kohortenstudie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität (Auenbruggerplatz 2, 8036 Graz, Österreich) genehmigt.
/EU, 31-152 ex 18/19). Alle Methoden wurden in Übereinstimmung mit den einschlägigen Richtlinien und Vorschriften durchgeführt, und von allen Teilnehmern und/oder ihren Erziehungsberechtigten wurde die Einwilligung nach Aufklärung gemäß der Erklärung von Helsinki eingeholt. Die folgenden Zentren waren an der klinischen Studie beteiligt: Institut für Regenerative Medizin (Graz, Österreich) und Privatklinik Leech (Graz, Österreich). Die Patienten wurden zwischen 2019 und 2022 rekrutiert. Zu den Behandlungsindikationen gehörte die symptomatische Knie-OA. Außerdem wurden die folgenden Einschlusskriterien verwendet:

- Patienten im Alter zwischen 40 und 90 Jahren
- Röntgenologischer Schweregrad III und IV nach der Kellgren-Lawrence-Klassifikation
- Versagen nach mindestens 12 Monaten konservativer Behandlung (Patienten, die nicht auf Physiotherapie, NSAIDs oder intraartikuläre Injektionen ansprechen oder bei denen eine Knieendoprothese geplant ist)
- Patienten, die körperlich und geistig in der Lage sind, die Anforderungen der Studie zu erfüllen und an den geplanten Nachuntersuchungen teilzunehmen.

Die folgenden Ausschlusskriterien wurden berücksichtigt:

- Patienten mit mangelndem Einsichtsvermögen
- Vorheriges Knietrauma innerhalb von 24 Monaten
- Intraartikuläre Injektion in den letzten 12 Monaten
- Knieoperation in den letzten 24 Monaten
- Unbehandelte Knieinstabilität
- Schiefstellung der Beinachse> 10°
- Bösartige Neoplasien oder rheumatische Erkrankungen in der Vorgeschichte
- Vorhandensein von Stoffwechselstörungen wie Diabetes, Schilddrüsenerkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte; Body-Mass-Index < 19 oder > 30, Vitamin-D-Mangel < 30 ng/ml
- Anhaltende Knochenmarködeme mit einem Durchmesser von mehr als 2 cm über 12 Monate.

Siebenunddreißig Knie von 29 Patienten wurden prospektiv und konsekutiv gemäß den Einschluss-/Ausschlusskriterien aufgenommen. Darunter waren 11 Frauen und 18 Männer mit einem Durchschnittsalter von 58± 16 Jahren. 13 Knie von 10 Patienten waren bereits zuvor am Indexknie operiert worden. Weitere demografische Daten siehe Tabelle 1.

Verfahren

Alle Patienten wurden von einem einzigen Chirurgen behandelt, der über langjährige Erfahrung mit knorpelregenerativen Verfahren verfügt. Der Eingriff wurde in Rückenlage unter Sedoanalgesie durchgeführt. Der ipsilaterale Beckenkamm und das Knie wurden chirurgisch gesäubert und abgedeckt. Im ventralen Drittel der Crista iliaca wurde eine 2 mm lange Stichinzision mit der zuvor veröffentlichten Reorientierungstechnik[22] vorgenommen und 6× 10 ml Knochenmarkaspirat (BMA) mit einer Arthex Angel Nadel entnommen. Das BMA wurde mit Citrat-Antikoagulans beschichtet und dann mit der Arthex Angel Zentrifuge (https://www.arthrex.com/de/orthobiologie/arthrex-angel-system) . konzentriertFür diese Studie verwendeten wir bei allen Patienten einen Zellkonzentrationsfaktor von 7 %, wie vom Hersteller empfohlen, und eine Zentrifugationsdauer von 15 Minuten. Aus den 60 ml BMA wurden 5 ml Knochenmarkaspirationskonzentrat (BMAC) für die Injektion gewonnen. Das BMAC wurde dann intraartikulär über einen lateralen suprapatellaren Zugang in das jeweilige Knie injiziert. Bei Patienten mit beidseitiger OA wurde das Verfahren auf der anderen Seite auf die gleiche Weise wiederholt.

Postoperativ wurden die Patienten noch am selben Tag entlassen. Zur Schmerzbekämpfung wurde bei Bedarf ein NSAR am selben verschrieben. Die Kältetherapie wurde für 3 Tage verordnet. Die volle Gewichtsbelastung war sofort erlaubt.

Knie (männlich/weiblich)	25/12
Patienten (männlich/weiblich)	18/11
Alter, Jahre (Mittelwert± SD)	58± 18
BMI, kg/cm^2 (Mittelwert± SD)	25 (18-35)
Seite (links/rechts)	21/16
Dauer der Symptome, Monate (Spanne)	58 (24-96)
Kellgren Lawrence	Note III: 15 (5*)
	Note IV: 22 (8*)

Tabelle 1. Demografische Daten der Patienten (37 Knie). *Vorangegangene Operation.

Es wurde empfohlen, den Sport für 1-2 Wochen einzustellen. Eine Thromboembolieprophylaxe wurde nicht durchgeführt. Eine spezifische Physiotherapie wurde nicht verordnet.

Bewertung der Patienten

Alle Patienten wurden am postoperativen Tag und in der sechsten Woche klinisch untersucht, danach in den Jahren 1, 2, 3, 4 und 5. Zur Bewertung der Behandlungssicherheit wurden alle Komplikationen und unerwünschten Wirkungen vom Arzt bei den Nachuntersuchungen oder vom Patienten selbst zwischen den Nachuntersuchungen beurteilt. Als schwerwiegende Ereignisse wurden alle Ereignisse definiert, die zum Tod führten oder lebensbedrohlich waren, einen Krankenhausaufenthalt oder einen Eingriff erforderten oder zu dauerhaften Beeinträchtigungen oder Schäden führten. Geringfügige unerwünschte Ereignisse wurden als erhebliche Schmerzen, Schwellungen, Hämatome oder Symptome, die die Aktivitäten des täglichen Lebens einschränken, definiert.

Primäre Ergebnisparameter waren der International Knee Documentation Committee Score (IKDC) und der Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC).

Sekundäre Parameter waren zwei Items aus dem SF-36 (SF 36 Q1: "Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand einschätzen?" und SF 36 Q2: "Wie würden Sie Ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand im Vergleich zum letzten Jahr einschätzen?"), Gehstrecke, Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, BMI, postoperative Tage und die Frage "Würden Sie sich erneut dieser Operation unterziehen?".

Alle Parameter wurden zu jedem beliebigen prä- und postoperativ ausgewertet.

Die Behandlung wurde als fehlgeschlagen definiert, wenn der Patient aufgrund anhaltender oder sich verschlechternder Symptome einen neuen chirurgischen Eingriff am Knie (z. B. einen totalen Knieersatz) oder ein Injektionsverfahren (Steroid, Hyaluronsäure, PRP, ...) benötigte.

Statistische Analyse

Alle kontinuierlichen Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung des Mittelwerts ausgedrückt, die kategorialen Daten wurden als Häufigkeiten und Prozentsätze angegeben.

Als Hauptanalysen wurden gepaarte t-Tests durchgeführt, um die präoperative mit der letzten postoperativen Nachuntersuchung von IKDC, WOMAC, SF36 und Gehstrecke im Zeitverlauf zu vergleichen.

Zusätzliche Varianzanalysen und Person`s oder Spearman-Korrelationen sowie Mann-Whitney-U-Tests wurden mit primären und sekundären Ergebnissen (IKDS, WOMAC, SF 36, Gehstrecke, Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI) durchgeführt. Insbesondere ANOVAs mit wiederholten Messungen durchgeführt, wobei das Geschlecht als unabhängige Variable berücksichtigt wurde, um Gruppenunterschiede und Interaktionen zu kontrollieren. Andere demografische Parameter korrelierten nicht wesentlich mit den primären Ergebnissen und wurden daher als unabhängige Variablen oder Kovariaten betrachtet.

Die Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 28 durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf fünf Prozent festgelegt.

Es ist anzumerken, dass die Voraussetzungen für die parametrischen Analysen der Mittelwertunterschiede bei Bedarf durchgeführt wurden. Der Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte eine Normalverteilung der Daten zu jedem Zeitpunkt (präoperativ und alle postoperativen Nachuntersuchungen) und jedem Ergebnis. Der Levene-Test zeigte homogene Varianzen beim Vergleich ungepaarter Gruppen.

Die Tests für die primären Ergebnisse wurden ungepaart wiederholt, da für einige Patienten zusätzliche Daten für mehr als einen postoperativen Zeitpunkt vorlagen. Die Ergebnisse waren ähnlich wie bei den gepaarten Analysen. Außerdem konnten mit diesem Ansatz Analysen zum Vergleich der Jahre (1-4 Jahre danach) durchgeführt werden.

Patienten mit Kniearthrose Grad III und IV wurden unabhängig voneinander eingehend untersucht: Für gepaarte Vergleiche zwischen Prä- und Post-Werten wurde eine ANOVA mit wiederholten Messungen mit dem Grad als zusätzlichem Faktor berechnet.

Ergebnisse

Primäre Ergebnisparameter

Bei allen Knien bis auf einen Patienten (2 Knie) wurde ein Anstieg der beiden primären Parameter festgestellt, was sich in einer 95 %igen Rate an messbarem Erfolg niederschlägt. Bei einem Patienten (2 Knie) kam es zu einer leichten Verschlechterung, aber er konnte postoperativ immer noch 3 h (15 km) gehen, siehe Abb. 1 und 2 und Tabelle 2.

Eine signifikante und relevante Verbesserung des IKDC und des WOMAC im Laufe der Zeit war ab dem Jahr 2 zu verzeichnen: Der IKDC stieg signifikant von 56± 12 (Bereich 34-81) auf 73± 13 (Bereich 45-100), $p< 0{,}001$. WOMAC sank signifikant von 40± 23 (Bereich 6-96) auf 18± 18 (Bereich 0-67), $p< 0{,}001$. Bei 35 von 37 Knien verbesserte sich der IKDC- und WOMAC-Score von der ersten bis zur letzten Nachuntersuchung. Detaillierte Ergebnisse siehe Abb. 3 und 4.

Die postoperativen Tage wurden als Kovariate analysiert und veränderten die Ergebnisse nicht. Es bestand ein positiver Zusammenhang zwischen den präoperativen und postoperativen Primärparametern: Patienten mit zuvor höherem IKDC zeigten

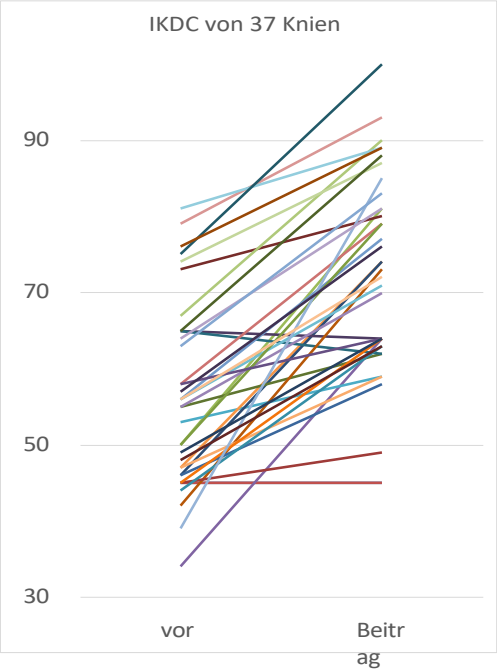

Abbildung 1. Die prä- und postoperativen Ergebnisse zeigen eine Verbesserung bei 35 von 37 Knien (95 % aller Fälle) in beiden Scores.

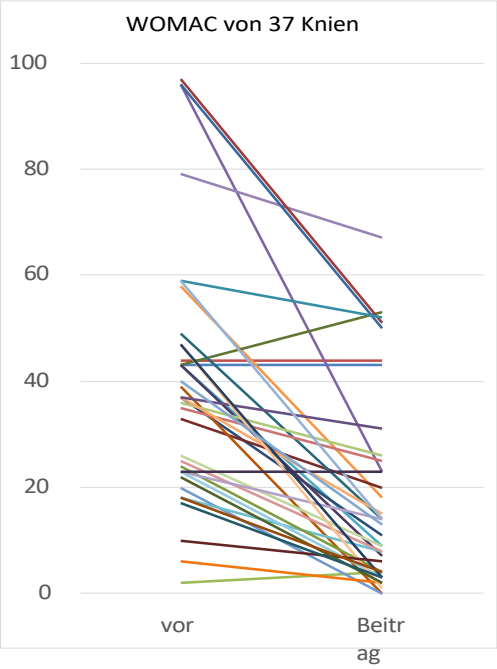

Abbildung 2. Die prä- und postoperativen Ergebnisse zeigen eine Verbesserung bei 35 von 37 Knien (95 % aller Fälle) in beiden Scores.

	n	vor	Beitrag	*p*
IKDC				
Besoldungsgruppe III*	15	61± 14	78± 12	< 0.001
Besoldungsgruppe IV*	22	53± 9	68± 13	< 0.001
Alle	37	56± 12	72± 13	< 0.001
WOMAC				
Besoldungsgruppe III*	15	41± 30	13± 16	< 0.001
Besoldungsgruppe IV*	22	38± 15	22± 19	< 0.001
Alle	37	40± 23	19± 18	< 0.001

Tabelle 2. Paarweise Analysen für 37 KL III und IV OA-Knie. *Kellgren-Lawrence-Arthritis.

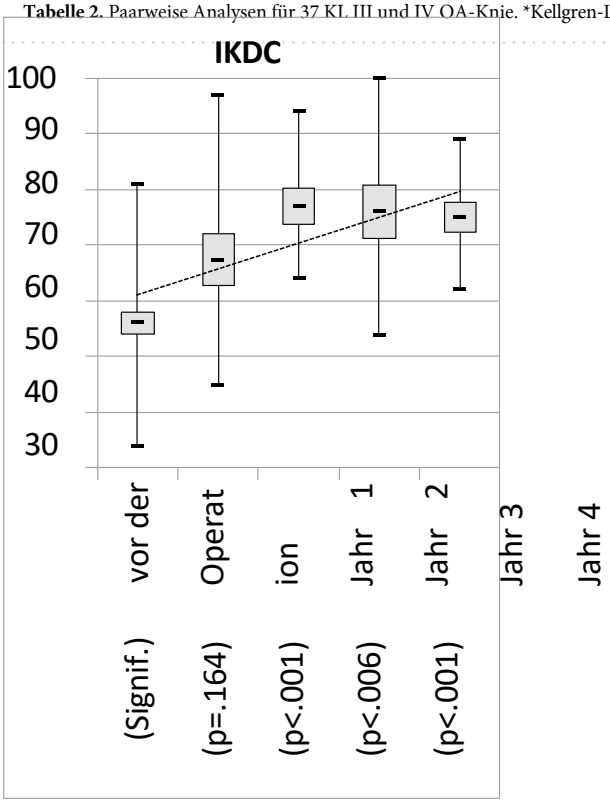

Abbildung 3. Mittelwert, Minimalwert, Maximalwert und 95%-CI-Intervalle der primären Ergebnisparameter zeigen eine signifikante und relevante Verbesserung durch die Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat in das jeweilige Knie Jahr 2. Die prä- und postoperativen Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung bis zum Jahr 4 in beiden Scores.

auch postoperativ einen höheren IKDC (r= 0,641, *p*< 0,001) und Patienten mit einem zuvor höheren WOMAC zeigten auch postoperativ einen höheren WOMAC (r= 652, *p*< 0,001). Die Kovariatenanalyse bestätigte, dass die Verbesserung des IKDC und des WOMAC von prä- zu postoperativ bei beiden Geschlechtern statistisch signifikant war (*p*< 0,001) (siehe Abb. 1 und 2).

Präoperativ hatten Frauen einen signifikant niedrigeren IKDC-Wert als Männer (51± 12 versus 59± 11, *p*< 0,029), während postoperativ kein Geschlechterunterschied bestand (72± 11 versus 72± 14, *p*= 0,97). Beim WOMAC wiesen Frauen im Vergleich zu Männern weder präoperativ (45± 30 versus 36± 16, *p*< 0,072) noch postoperativ (17± 16 versus 19± 19, *p*= 0,074) einen signifikant niedrigeren Wert auf.

Basierend auf den Fragen aus dem WOMAC und dem IKDC veränderten sich die ausgewählten Items von prä- zu postoperativ wie folgt, siehe Tabelle 3:

Die Patienten mit Knie-OA Grad III und IV wurden wie folgt getrennt bewertet (Tabelle 2), wobei keine Wechselwirkung festgestellt wurde:

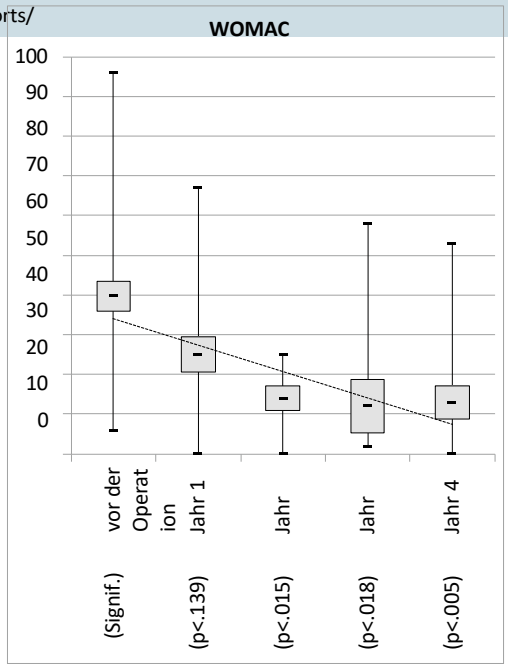

Abbildung 4. Mittelwert, Minimalwert, Maximalwert und 95%-CI-Intervalle der primären Ergebnisparameter zeigen eine signifikante und relevante Verbesserung durch die Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat in das jeweilige Knie Jahr 2. Die prä- und postoperativen Ergebnisse zeigen eine signifikante Verbesserung bis zum Jahr 4 in beiden Scores.

Schmerzen: (0= keine Schmerzen, 4= extreme Schmerzen)	vor	Postoperativ
Schmerzen beim Gehen:	2.0	0.9
Schmerzen in der Nacht:	1.4	0.5
Schmerzen beim Sitzen:	1.2	0.4
Steifigkeit: (0= keine Steifigkeit, 4= extreme Steifigkeit)		
Morgensteifigkeit:	2.2	1.3
Nach der Sitzung:	1.9	1.0
Körperliche Aktivität (0= keine Einschränkung, 4= extreme Einschränkung)		
Die Treppe hinuntergehen:	2.6	1.3
Eine Treppe hinaufgehen:	1.9	0.8
Steigen Sie in das Auto ein/aus:	1.7	0.9
Severy Haushaltsarbeiten:	2.6	1.1
Leichte Hausarbeit:	1.6	0.6
Tätigkeit:	2.2	2.8
2: Spaziergänge, leichte Tätigkeiten im Haushalt		
3: gemäßigte Aktivitäten wie Laufen, Joggen, gemäßigte Tätigkeiten im Haushalt		
Schmerzen: (0= immer, 10= nie)	3.4	6.4
Funktionsweise:	5.3	7.5
0= nicht in der Lage, tägliche Aktivitäten auszuführen, 10= keine Einschränkungen		

Tabelle 3. Spezifische Ergebnisparameter von 37 OA-Knien der KL III und IV nach BMAC-Injektion ("mesenchymale Stammzelltherapie").

Sekundäre Ergebnisparameter

Alle Patienten bis auf einen (2 Knie) würden sich der Operation erneut unterziehen, was einer subjektiven Erfolgsquote von 95 % entspricht.

Die Gehstrecke verbesserte sich signifikant von prä- zu postoperativ (p< 0,001; von 3,4 (± 1,2) auf 4,1 (± 1), p= 0,04; Ordinaldaten: "1: zu Hause, 2:< 15min, 3:< 30min, 4:> 30min, 5: unbestimmt"). Die Gehstrecke korrelierte mit SF 36 Frage 2 (r= 0,380, p= 0,020), BMI (r= - 0,373, p= 0,023) und IKDC (r= 0,679, p< 0,001) und Zeit

(r= 0,404, p< 0,001) präoperativ und mit der Zeit (d. h. Jahre danach; r= 0,354, p= 0,012) und IKDC (r= 0,571, p< 0,001) postoperativ, wobei nur eine Tendenz für den BMI übrig blieb (r= - 0,265, p= 0,066).

SF 36 Frage 1 korrelierte signifikant und stark (r= 0,632, p< 0,001) präoperativ und postoperativ, Frage 2 jedoch nicht (r= 0,272, p= 0,103). Bei beiden SF 36-Fragen gab es keine Unterschiede im Zeitverlauf (p= 0,564 und p= 0,664). Auch in zusätzlichen Analysen wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern und keine Wechselwirkungen festgestellt.

SF 36 Frage 1 war weder prä- noch postoperativ mit einem anderen Parameter korreliert. Präoperativ korrelierte SF 36 Q2 mit dem IKDC (r= 0,541, p< 0,001) und der Gehfähigkeit (r= 0,380, p= 0,020). Postoperativ wurden keine signifikanten Korrelationen mit anderen Parametern gefunden, lediglich eine Tendenz mit dem IKDC blieb bestehen (r= 0,277, p= 0,054).

Die Ergebnisse der acht Patienten mit bilateralen Injektionen unterschieden sich nicht von denen der 21 Patienten mit monolateraler Knie-OA und Injektion.

Alle anderen sekundären Parameter (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, postoperative Tage) korrelierten nicht signifikant miteinander oder mit den primären oder sekundären Parametern, und es wurden keine relevanten Kovariaten gefunden.

Misserfolge, Komplikationen und unerwünschte Wirkungen

Am ersten postoperativen Tag waren alle Patienten frei von Schmerzen im Bereich des Beckenkamms. Ein Drittel aller Patienten berichtete über leichte Schmerzen im jeweiligen Knie für einen Tag bis eine Woche, aber alle konnten am nächsten Tag arbeiten und am selben Tag nach Hause fahren.

Bei einem Patienten gerann das Knochenmarkaspirat während der Zentrifugation und konnte nicht injiziert werden, so dass das Verfahren (BMA-Aspiration und BMAC-Injektion) im folgenden Monat wiederholt wurde. Bei einem zweiten Patienten wurde im vierten postoperativen Jahr eine rheu- matische Arthritis diagnostiziert. Bei einem dritten Patienten war der Nervus cutaneousis femoris lateralis aufgrund der lang anhaltenden Wirkung der Lokalanästhesie (Ropivacain) der BMA-Punktion an der Crista iliaca 8 Stunden postoperativ taub, aber es wurde kein muskuläres Defizit oder eine Veränderung des Bewegungsumfangs festgestellt. Bei 5 % aller Knie (2 Knie, ein Patient) wurde kein positiver Effekt festgestellt.

Diskussion

Unseres Wissens ist dies weltweit die erste Studie mit einer Langzeitbeobachtung (> 4 Jahre) von Patienten, die an schwerer degenerativer Arthrose des Knies (Grad III und IV) leiden und bei denen eine Injektion von Knochenmark-Aspirat-Konzentrat (BMAC, auch als "MSCs, mesenchymale Stammzellen" oder "Stammzelltherapie" bezeichnet[13,27]) durchgeführt wurde. Bislang wurden nur Artikel über BMAC-Injektionen mit einer kurzen Nachbeobachtungszeit (6-12-24 Monate) veröffentlicht, unabhängig von der jeweiligen Verbindung:[8,9,15-17,19,28-32].

Im Jahr 2013 wurde in einer der weltweit ersten Studien über die Anwendung autologer pluripotenter (Stamm-)Zellen Injektion autologer expandierter Knochenmark-MSZ bei 12 Patienten mit Kniearthrose beschrieben, die ein Jahr lang beobachtet wurden[17]. Eine wesentliche Einschränkung in der gesamten vorliegenden Literatur ist jedoch der Mangel an detaillierten Informationen darüber, was die Autoren in den jeweiligen Studien tatsächlich getan haben: Von den 1580 identifizierten Studien wurden erhebliche Mängel in der Berichterstattung über Schlüsselvariablen, einschließlich der Einzelheiten der Stammzellverarbeitung, möglicher Kulturbedingungen und der Merkmale der gelieferten Zellpopulationen, festgestellt. Insgesamt gaben die Studien nur 52 % der Variablen an, die das Ergebnis entscheidend beeinflussen können[33,34].

2018 zeigte ein Übersichtsartikel über 1832 Arbeiten, die sich mit ["Knochenmarkaspirat" und "Knorpel"] oder ["mesenchymale Stammzellen" und "Knorpel"] befassten, vielversprechende Ergebnisse bei der klinischen Anwendung zur Reparatur von Knorpeldefekten, und frühe klinische Daten deuten darauf hin, dass BMAC dazu beitragen können, eine robustere hyaline Knorpelreparaturgewebereaktion zu stimulieren. Daher wurde die aktuelle Studie begonnen[18].

Im Jahr 2021 bestätigte eine Übersichtsarbeit über BMA oder BMAC bei Osteoarthritis einen bemerkenswert zunehmenden Veröffentlichungstrend im Laufe der . Die Sicherheit wurde erneut von allen Studien bestätigt, mit einer geringen Anzahl unerwünschter Ereignisse, und eine allgemeine Verbesserung von Schmerzen und Funktion wurde in den meisten Studien dokumentiert, allerdings liegen noch keine Langzeitergebnisse vor[35]. Dies deckt sich gut mit unseren Ergebnissen, bei denen keine leichten oder schweren unerwünschten Wirkungen festgestellt wurden.

Das Ergebnis der BMAC bei Knie-OA wurde bereits in den letzten mit den derzeitigen Goldstandard-Therapien verglichen: Zweifellos sind PRP und BMAC der Hylauronsäure (HA) überlegen, wie in einer großen Übersichtsarbeit Jahr 2023[8,36] bestätigt wurde. Bei BMAC allein wurde nach sechs Monaten eine signifikante Verbesserung der WOMAC nach BMAC-Injektion sowie eine Verringerung der VAS-Werte im Vergleich zu PRP festgestellt[15]. In einer anderen Studie verbesserten sich in der BMAC-Gruppe die VAS-, KOOS- und WOMAC-Scores zwischen dem Ausgangswert und 12 Monaten signifikant, während in der PRP-Gruppe (n= 13 Knie) keine signifikante Verbesserung aller Scores zu verzeichnen war[37]. Dulic zeigte, dass OA-Patienten, die nur mit BMAC behandelt wurden, postoperativ eine signifikant bessere VAS aufwiesen als Patienten, die nur mit PRP oder HA behandelt wurden[9]. Diese positiven Veröffentlichungen stehen jedoch im Gegensatz zu einer Übersicht über 8 Studien mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten, in denen über die Ergebnisse von BMAC-Injektionen bei OA-Knien berichtet wurde: BMAC hat in dieser Arbeit keine klinische Überlegenheit im Vergleich zu anderen biologischen Therapien gezeigt, die üblicherweise bei der Behandlung von OA eingesetzt werden, einschließlich plättchenreichem Plasma und mikrofragmentiertem Fettgewebe, oder im Vergleich zu Placebo[38]. Erfreulicherweise zeigte BMAC in 34 von 36 (94,4 %) der von den Patienten in diesen 8 bewerteten Ergebnisse eine signifikante Verbesserung, und die BMAC-Injektion ist wirksam bei der Verbesserung der Schmerzen und der von den Patienten berichteten Ergebnisse bei Patienten mit Knie-OA bei kurz- bis mittelfristiger Nachbeobachtung. Bei näherer Betrachtung war die Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten in den jeweiligen Studien wahrscheinlich zu kurz, um einen überragenden Effekt festzustellen, der sich bei den Patienten der aktuellen zeigte, wo die Verbesserung ab dem zweiten Jahr und später signifikant war, im ersten jedoch nicht signifikant. In unseren Daten von 37 Knien fanden wir keinen Einfluss des BMI und des Alters der Patienten auf das Ergebnis. Dies wurde in einer Studie mit 111 Teilnehmern von Rasovic bestätigt, der berichtete, dass das Alter und der BMI der Teilnehmer keinen Einfluss auf das Ergebnis hatten, aber es gab einen Einfluss des Schweregrads der OA, insbesondere bei älteren Patienten. Seine Studie zeigt, dass die BMAC-Therapie wirksam ist, und er stellt fest, dass jüngere Patienten mit milderen OA-Veränderungen bessere Kandidaten für eine lang anhaltende und effizientere BMAC-Therapie sein könnten[39]. Kim bewertete das Ergebnis der BMAC-Injektion bei Patienten

mit degenerativer Arthritis des Knies vom Grad I bis IV und bestätigten diese Ergebnisse, dass eine BMAC-Injektion sowohl die Knieschmerzen als auch die Funktionen bei Patienten mit degenerativer Arthritis des Knies erheblich verbesserte. Außerdem wäre die Injektion in frühen bis mittleren Phasen wirksamer[40].

Es kann davon ausgegangen werden, dass die von den oben genannten Autoren berichtete möglicherweise schlechtere Wirkung bei älteren Patienten mit schwerer Arthritis eher auf eine schlechte Spenderstelle (Osteoarthritis) als auf das Alter allein zurückzuführen ist, da wir bereits früher veröffentlicht haben, dass die Zahl der pluripotenten Zellen im Knochenmark bei Erwachsenen bis zu achtzig Jahren konstant bleibt[21]. Aus früheren Studien haben wir bereits ermittelt, dass wir mit unserer Methodik in dieser Studie 140± 98 CD34-Zellen /µl mit einer Lebensfähigkeit von 85± 8% und 12± 4 Leukozyten / nl injiziert haben[22]. Die genaue Anzahl der mesenchymalen Stammzellen kann jedoch nicht berechnet werden, da sie nur indirekt gemessen werden kann: In diesem Zusammenhang sollte betont werden, dass die Verwendung des Begriffs "reine MSZ" vermieden werden sollte, da mesenchymale Zellen nicht von den anderen Zellen der Mikroumgebung des Transplantats getrennt werden und die durchgeführten Verfahren daher direkt darauf abzielen, Gewebe mit minimaler Manipulation zu konzentrieren, wobei Konzentrate aus Knochenmarkaspiraten (BMAC) entstehen[26]. Um das Manipulations- und Infektionsrisiko zu verringern, die Technik zu vereinfachen und das kostspielige und zeitaufwändige Verfahren der Zentrifugation zur Gewinnung von BMAC aus BMA zu vermeiden, wurden mehrere Versuche unternommen, ausschließlich BMA zu verwenden, das dann mit einer verbesserten Technik gewonnen wurde: Der Einsatz einer speziellen Reorientierungstechnik und die Verwendung einer Nadel mit mehreren seitlichen Löchern (Magellan® oder MarrowCellution®) scheinen zwei verschiedene Möglichkeiten zu sein, um die Zellausbeute zu verbessern, wie beschrieben[22]. Mit dieser neuen Technik kann die visuelle Analogskala für Schmerzen bei 64± 26 Wochen nach dem Eingriff um 50 % gesenkt werden, selbst bei Patienten mit schwerer Arthritis im Knie, wenn diese reine Knochenmarkaspirationstechnik verwendet wird[41]. Varady verwendete BMA, das mit einer speziellen Kanüle anstelle von BMAC entnommen wurde, und stellte signifikante Verbesserungen der frühen Schmerz- und Funktionswerte bei Knie-OA fest[42]. Patienten mit Knie-OA, die mit dieser Technik behandelt wurden, wiesen eine signifikante Verringerung der VAS-Schmerzwerte und signifikante Verbesserungen der WOMAC-Werte auf, die über den Schwellenwerten für minimale klinisch wichtige Unterschiede lagen[43]. Vigano veröffentlichte eine einstufige Technik mit BMA, die mit einem zentrifugenfreien Verfahren unter Verwendung eines speziellen Aspirationsgeräts gewonnen wurde, und zeigte die Wirksamkeit des Studiengeräts zur Gewinnung von reinem Knochenmark mit minimaler Kontamination durch peripheres Blut. Der relevante Gehalt an MSZ führte zu der Fähigkeit, der katabolen Kaskade durch eine parakrine Wirkung entgegenzuwirken. Die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit unikompartimenteller Knie-OA waren ermutigend in Bezug auf die Schmerzreduzierung und die funktionelle Verbesserung bis zur Halbzeitbewertung[44].

Ein weiterer Versuch, die klinischen Ergebnisse zu verbessern, ist die Injektion von BMAC an der subchondralen Stelle statt intraar- tikulär. Hernigou war der erste, der beeindruckende 12-Jahres-Ergebnisse bei Patienten mit Kortikoid-induzierter Arthritis Grad IV veröffentlichte: Während der gleichen Anästhesie wurde in einem Knie eine TKA durchgeführt; für das andere Knie wurde ein Knochenmarktransplantat in den subchondralen Knochen des Oberschenkels und des Schienbeins eingebracht[45]. Bei der letzten Nachuntersuchung (im Durchschnitt 12 Jahre) mussten sechs (von 30) TKA-Knien nachoperiert werden, während bei der Zelltherapie nur ein Knie operiert werden musste, und die Patienten mochten das BMAC-Knie mehr. Eine ähnliche Verbesserung durch eine subchondrale Injektion von BMAC wurde von Vad beschrieben, der 14-Monats-Ergebnisse mit einer Verbesserung des mittleren WOMAC-Scores von 58,2 Punkten vor dem Eingriff auf 35,3 Punkte nach dem Eingriff (p< 0,01) bzw. einem Rückgang des mittleren NRS-Schmerz-Scores von 8,6 Punkten auf 2,8 (p< 0,01) veröffentlichte[46].

Kon kombinierte die intraartikuläre und die subchondrale Injektion von BMAC und zeigte Sicherheit und positive klinische und radiologische Ergebnisse bis zu 24 Monaten bei der Behandlung von symptomatischer Knie-OA, mit dauerhaften Ergebnissen, einer niedrigen Ausfallrate und einer signifikanten Verringerung des Knochenmarködems[32]. Die Rolle des Knochenmarködems bei Arthritis ist noch nicht vollständig geklärt, und es könnte ein negativer Prädiktor für das Behandlungsergebnis sein[31]. Wir können diese Hypothese bestätigen, da wir bei zwei Patienten außerhalb Studie ungünstige Ergebnisse hatten, die zu einer totalen Knieendoprothese führten, bei denen wir BMA in Knie mit schwerer Osteoarthritis injizierten, die einen lang anhaltenden Vitamin-D-Mangel aufwiesen oder denen ein Jahr vor der Operation ein persistierendes Knochenmarködem im betreffenden Knie vorlag. Es lohnt sichweitere Studien mit MR-Bildgebung präoperativ durchzuführen, um den Einfluss des Knochenmarködems zu ermitteln. Lychagin arbeitet derzeit , er publizierte bereits eine signifikante Schmerzreduktion auf Basis des VAS-Scores und eine signifikante Verbesserung des WOMAC-Scores und des KOOS-Gesamtscores von Patienten, die eine subchondrale (= intraossäre) Injektion von PRP erhielten und an Kniearthrose und Knochenmarködem litten[31]. Die Injektion in das Ödem kann jedoch das Ergebnis verbessern.

BMAC kann aber auch mit anderen zellbasierten Therapien verglichen werden: Pintore verglich BMAC und ADSC (adipose-Stromazellen) bei Patienten mit Knie-OA: Beide Behandlungsgruppen zeigten eine signifikante Verbesserung der KOOS-Scores, der OKS-Scores und der VAS-Schmerz-Scores vor und nach dem Eingriff. Patienten mit K-L-Grad II zeigten bessere funktionelle und klinische Ergebnisse als Patienten mit K-L-Grad III und IV[47]. Maut- ner verglich BMAC und ADSC, und seine Daten zeigen eine signifikante Verbesserung von Schmerz und Funktion mit beiden Injektionen bei Patienten mit symptomatischer Knie-OA, ohne einen signifikanten Unterschied in der Verbesserung beim Vergleich der beiden autologen Gewebequellen[48]. Eine bereits durchgeführte Meta-Analyse ergab, dass die ADSC-Injektion eine signifikant größere Wirkung auf die Schmerzreduktion hatte als die BMAC-Injektion, aber die klinische Wirkung der BMAC- gegenüber der ADSC-Knieinjektion bei Patienten mit Knie-OA hinsichtlich des WOMAC war gleichwertig[49].

Park verglich BMAC mit aus menschlichem Nabelschnurblut gewonnenen mesenchymalen Stammzellen (hUCB-MSC): Sowohl in der BMAC- als auch in der hUCB-MSC-Gruppe wurden bessere klinische Ergebnisse festgestellt; es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied beobachtet. Bei der zweiten Arthroskopie zeigte die hUCB-MSC-Gruppe eine bessere Bewertung der Knorpelreparatur durch die International Cartilage Repair Society (IRSG) im Vergleich zur BMAC-Gruppe bei Patienten mit varusförmiger Knie-OA[50]. Wenn man über all diese verschiedenen Techniken liest, wird es immer komplizierter, den richtigen Patienten für die richtige Therapie auszuwählen. Daher entwickelte Smith kürzlich eine CDR (klinische Entscheidungsregel (CDR)), um Menschen mit Kniearthrose zu identifizieren, die wahrscheinlich oder unwahrscheinlich von einer Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) profitieren: Mit Hilfe einer multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde ermittelt, welche Kombination von Risikofaktoren das Ansprechen auf BMAC vorhersagte. Eine einfache CDR, die drei Variablen enthielt, sagte mit hoher Genauigkeit das Ansprechen auf eine einzige intraar- tikuläre BMAC-Injektion im Knie voraus. Diejenigen mit niedrigeren Ausgangsschmerzwerten (< 7/10) oder hohen Schmerzwerten mit vorangegangenen Operationen, könnten von einer einzigen BMAC-Injektion profitieren[51].

Der Nachteil all dieser zellulären Therapien ist, dass sie unter restriktive gesetzliche Auflagen fallen, die es fast unmöglich machen, diese Therapien Patienten in Deutschland, Österreich oder der Schweiz anzubieten, es sei denn, Sie haben eine entsprechende Zulassung als Krankenhaus, wie wir es tun. Einige der genannten Anwendungen können als Arzneimittel für neuartige Therapien Advanced Therapy Medicinal Products, ATMPs) betrachtet werden: Deren Anwendung erfordert die Kenntnis diverser Vorschriften und eine umfangreiche (jahrelange) Kommunikation mit den nationalen/internationalen Behörden, bis hin zur Krankenhausfreistellung[52].

Wir sehen die totale Knieendoprothese (TKA) nicht als Alternative zur BMAC-Injektion, da sich die Patienten unterscheiden, aber die Ergebnisse verglichen werden müssen. Daher bieten wir BMAC-Injektionen für die folgenden drei Patientengruppen an:

- Zu alt für eine TKA (z. B. aufgrund von Herz- oder Lungenproblemen)
- Zu jung für eine TKA (biologisches Alter versus demografisches Alter)
- Ideales Alter für TKA, möchte aber aufgrund persönlicher Umstände (Pflege eines kranken Familienmitglieds, lange Urlaubsreise geplant,...) keine große Operation durchführen lassen. TKA wird einige Jahre später geplant.

Da wir nicht wissen, wie lange die positiven Auswirkungen der BMAC anhalten werden, müssen wir uns immer vor Augen halten, dass die TKA eine bewährte, dauerhafte Option mit einer niedrigen Versagensrate ist: Die gepoolte Revisionsrate pro 100 beobachtete Komponentenjahre für die TKA aller registrybasierten Studien weltweit beträgt 0,6 und ist vergleichbar mit 1,7 bei der unikondylären Knieendoprothese (UKA). Dies entspricht einer Revisionsrate von 6 % für TKA und 17 % für UKA nach 10 Jahren Nachbeobachtung[3,5,6,53,54]. Da diese Daten alle Hersteller umfassen, kann man in den australischen Registern sehen, dass bestimmte moderne Prothesen (mein Knie® von MEDACTA oder ATTUNE® bei DePuy Synthes,...) etwas besser abschneiden. Diese Daten der Kniegelenkersatzchirurgie müssen mit einer Versagensrate von 5 % bei den Patienten der aktuellen verglichen werden, was einer Versagensrate von 1,35 pro 100 beobachtete Patientenjahre entspricht, die somit zwischen TKA und UKA liegt (2 Versager / (4 Jahre x 37 Patienten) x 100).

Eine weitere, noch weniger invasive Therapie ist die kognitive Verhaltenstherapie (KVT): Sie zeigte nachhaltige Wirkungen durch eine gesundheitsorientierte kognitiv-behaviorale Gruppentherapie und wirkt sich positiv auf Schmerzen, funktionelle Beeinträchtigungen und psychologische Ergebnisse bei Patienten mit Kniearthrose [aus(55)]. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse deutet auf die Dauerhaftigkeit der CBT-assoziierten Behandlungsvorteile hin, was ihre Rolle als potenziell vielversprechende alternative oder ergänzende Intervention für Patienten mit Knie-/Hüftarthrose unterstützt, insbesondere bei Schmerzen und Schlaflosigkeit[56]. Die Wirkung der CBT wird auch durch Alter, Bildung und soziokulturelles Umfeld beeinflusst: Patienten mit hohen durchschnittlichen Schmerzkatastrophisierungswerten können besonders von der CBT profitieren[57].

Eine Einschränkung der aktuellen Studie besteht darin, dass das CDR[(51)]). zu Beginn der Studie nicht verfügbar war. Außerdem haben wir keine umfassende prä- und postoperative MRT-Auswertung vorgenommen, da bei etwa der Hälfte der Patienten nur einfache Röntgenbilder und eine Anamnese vorlagen - entsprechend unseren Ein- und Ausschlusskriterien. Wir haben auch keine Doppelblindstudie gegen Placebo durchgeführt, da dies die Ethikkommission nicht bestanden hätte, und wir haben auch keine Kontrollgruppe (PRP oder ADSC oder HA) verwendet, da die meisten Patienten bereits eine Therapie mit PRP oder HA erhalten hatten. Außerdem haben wir nicht alle SF36-Fragen ausgewertet und keine umfassende psychosoziale Anamnese durchgeführt (um Verzerrungen und Störfaktoren auszuschließen), aber die unveränderten SF36-Werte vor und nach der Operation deuten auf ein stabiles soziales Umfeld unserer Patienten hin.

Eine Stärke der aktuellen Studie, in der die positiven 4-Jahres-Effekte von BMAC-Injektionen bei OA-Knien untersucht wurden, ist die lange Nachbeobachtungszeit und die solide und zuverlässige Statistik (siehe ergänzende Dateien). Das späte Einsetzen (Jahr 2-4) der positiven Effekte könnte eher durch die Rolle der Zellen (Zytokine, Exosomen und Knorpelbildung) als durch einen Placebo-Effekt erklärt werden (ergänzende Informationen 1), der nur in Kurzzeitstudien berichtet wurde (siehe oben). Zusammenfassend ist dies die erste Studie über BMAC-Injektionen ("mesenchymale Stammzelltherapie") in 37 OA-Knien der KL III und IV mit einer langfristigen (vierjährigen) Nachbeobachtung und einer relevanten und signifikanten Verbesserung in Bezug auf IKDC (von 56± 12 auf 73± 13, p< 0,001) und WOMAC (40± 23 auf 18± 18, p< 0,001), mit einer Erfolgsrate von 95%.

und eine deutliche Verbesserung der Gehstrecke.

Verfügbarkeit von Daten

Die im Rahmen dieser Studie verwendeten und/oder analysierten Datensätze sind auf begründete Anfrage bei der entsprechenden Autorin erhältlich.

Eingegangen: 27 September 2023; Angenommen: 4. Januar 2024
Published online: 01 February 2024

Referenzen

1. Hunter, D. J. & Bierma-Zeinstra, S. Osteoarthritis. *Lancet* **393**, 1745-1759. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30417-9 (2019).
2. Long, H. *et al.* Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: Findings from the global burden of disease study 2019. *Arthritis Rheumatol.* **74**, 1172-1183. https://doi.org/10.1002/art.42089 (2022).
3. Pabinger, C., Lothaller, H. & Geissler, A. Utilization rates of knee-arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthr. Cartil.* https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.05.008 (2015).
4. Pabinger, C. *et al.* Qualität von Ergebnisdaten in der Knieendoprothetik. *Acta Orthop.* https://doi.org/10.3109/17453674.2014.961119 (2014).
5. Gagliardi, A. R. *et al.* Meta-review of the quantity and quality of evidence for knee arthroplasty devices. *PLoS One* **11**, e0163032. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163032 (2016).
6. Pabinger, C., Berghold, A., Boehler, N. & Labek, G. Revision rates after knee replacement. Kumulative Ergebnisse aus weltweiten klinischen Studien und Gelenkregistern. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 263-268. https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.11.014 (2012).
7. Fusco, G., Gambaro, F. M., Di Matteo, B. & Kon, E. Injections in the osteoarthritic knee: Ein Überblick über die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten.
EFORT Open Rev. **6**, 501-509. https://doi.org/10.1302/2058-5241.6.210026 (2021).
8. Belk, J. W. *et al.* Patienten mit Kniearthrose, die Injektionen mit plättchenreichem Plasma oder Knochenmarkaspiratkonzentrat erhalten, haben bessere Ergebnisse als Patienten, die Hyaluronsäure erhalten: Systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *Arthroskopie* https://doi.org/ 10.1016/j.arthro.2023.03.001 (2023).

9. Dulic, O. *et al.* Knochenmarkaspiratkonzentrat im Vergleich zu plättchenreichem Plasma oder Hyaluronsäure für die Behandlung von . *Medicina (Kaunas)* https://doi.org/10.3390/medicina57111193 (2021).
10 Montanez-Heredia, E. *et al.* Intraartikuläre Injektionen von plättchenreichem Plasma gegenüber Hyaluronsäure bei der Behandlung von osteoarthritischen Knieschmerzen: Eine randomisierte klinische Studie im Rahmen des nationalen spanischen Gesundheitssystems. *Int. J. Mol. Sci.* https://doi.org/10. 3390/ijms17071064 (2016).
11. Mariani, E. *et al.* Leukocyte-rich platelet-rich plasma injections do not up-modulate intra-articular pro-inflammatory cytokines in the osteoarthritic knee. *PLoS One* **11**, e0156137. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156137 (2016).
12. Ngarmukos, S. *et al.* Zwei oder vier Injektionen von plättchenreichem Plasma bei osteoarthritischen Kniegelenken veränderten die synovialen Biomarker nicht, verbesserten aber in ähnlicher Weise die klinischen Ergebnisse. *Sci. Rep.* **11**, 23603. https://doi.org/10.1038/s41598-021-03081-6 (2021).
13. Wilson, A., Webster, A. & Genever, P. Nomenklatur und Heterogenität: Konsequenzen für die Verwendung von mesenchymalen Stammzellen in der regenerativen Medizin. *Regen. Med.* **14**, 595-611. https://doi.org/10.2217/rme-2018-0145 (2019).
14. Vega, A. *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: A randomized controlled trial. *Transplantation* **99**, 1681-1690. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000678 (2015).
15. Vitali, M. *et al.* Clinical and functional evaluation of bone marrow aspirate concentrate vs autologous conditioned serum in the treatment of knee osteoarthritis. *Acta Biomed* **93**, e2022222. https://doi.org/10.23750/abm.v93i5.12845 (2022).
16. Shapiro, S. A., Kazmerchak, S. E., Heckman, M. G., Zubair, A. C. & O'Connor, M. I. A prospective, single-blind, placebo-controlled trial of bone marrow aspirate concentrate for knee osteoarthritis. *Am. J. Sports Med.* **45**, 82-90. https://doi.org/10.1177/03635 46516662455 (2017).
17. Orozco, L. *et al.* Behandlung von Knie-Osteoarthritis mit autologen mesenchymalen Stammzellen: A pilot study. *Transplantation* **95**, 1535-1541. https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318291a2da (2013).
18. Cotter, E. J., Wang, K. C., Yanke, A. B. & Chubinskaya, S. Bone marrow aspirate concentrate for cartilage defects of the knee: From bench to bedside evidence. *Cartilage* **9**, 161-170. https://doi.org/10.1177/1947603517741169 (2018).
19 Boffa, A. *et al.* Bone marrow aspirate concentrate injections provide similar results versus viscosupplementation up to 24 months of follow-up in patients with symptomatic knee osteoarthritis. Eine randomisierte kontrollierte Studie. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* **30**, 3958-3967. https://doi.org/10.1007/s00167-021-06793-4 (2022).
20. Cavallo, C. *et al.* Die Qualität des wird durch Alter und Entnahmeort beeinflusst. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* https://doi.org/10.1007/s00167-022-07153-6 (2022).
21. Pabinger, C., Laky, B., Heuberer, P. R. & Kobinia, G. S. Bone marrow derived CD34+ cells and leukocytes in 729 children and adults with non-malignant diseases. *Stem Cell Rev. Rep.* **17**, 1508-1510. https://doi.org/10.1007/s12015-021-10173-3 (2021).
22. Pabinger, C., Dammerer, D., Lothaller, H. & Kobinia, G. S. Reorientation technique has benefits in bone marrow aspiration of stem cells. *Sci. Rep.* **12**, 11637. https://doi.org/10.1038/s41598-022-15019-7 (2022).
23. Oliver, K., Awan, T. & Bayes, M. Single-versus multiple-site harvesting techniques for bone marrow concentrate: Bewertung der Qualität des Aspirats und der Schmerzen. *Orthop. J. Sports Med.* **5**, 2325967117724398. https://doi.org/10.1177/2325967117724398 (2017).
24. Hernigou, P. *et al.* Vorteile eines kleinen Volumens und einer kleinen Spritze für die Entnahme von mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark. *Int. Orthop.* **37**, 2279-2287. https://doi.org/10.1007/s00264-013-2017-z (2013).
25. Kohn, M. D., Sassoon, A. A. & Fernando, N. D. Klassifikationen in Kürze: Kellgren-Lawrence-Klassifikation der Osteoarthritis. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **474**, 1886-1893. https://doi.org/10.1007/s11999-016-4732-4 (2016).
26. Anzillotti, G. *et al.* Injektion von Biologika zur Behandlung schwerer Kniearthrose: Gibt es eine Chance auf ein gutes Ergebnis? Eine systematische Übersicht über die klinische Evidenz. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **26**, 5447-5459. https://doi.org/10.26355/eurrev_202208_ 29413 (2022).
27. Murray, I. R. *et al.* We need robust nomenclature for orthobiologics: Letter to editor. *Am. J. Sports Med.* **48**, 52-54. https://doi.org/10.1177/0363546520947043 (2020).
28. Orozco, L. *et al.* Treatment of knee osteoarthritis with autologous mesenchymal stem cells: Two-year follow-up results. *Transplan- tation* **97**, e66-68. https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000167 (2014).
29. Koh, Y. G. *et al.* Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy* **29**, 748-755. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2012.11.017 (2013).
30. Silva, S. *et al.* Prospective double-blind randomised controlled trial protocol comparing bone marrow aspirate concentrate intra- articular injection combined with subchondral injection versus intra- articular injection alone for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *BMJ Open* **12**, e062632. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062632 (2022).
31. Lychagin, A. *et al.* Intraossäre Injektionen von plättchenreichem Plasma zur Behandlung von Knochenmarksverletzungen im Knie: Ein Jahr Follow-up. *Int. Orthop.* **45**, 355-363. https://doi.org/10.1007/s00264-020-04546-5 (2021).
32. Kon, E. *et al.* Kombinierte subchondrale und intraartikuläre Injektionen von Knochenmarkaspiratkonzentrat liefern stabile Ergebnisse bis zu 24 Monaten. *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* https://doi.org/10.1007/s00167-022-07195-w (2022).
33. Robinson, P. G. *et al.* Reporting of mesenchymal stem cell preparation protocols and composition: Eine systematische Übersicht über die klinische orthopädische Literatur. *Am. J. Sports Med.* **47**, 991-1000. https://doi.org/10.1177/0363546518758667 (2019).
34. Murray, I. R. *et al.* Reporting standards in clinical studies evaluating bone marrow aspirate concentrate: Eine systematische Überprüfung. *Arthroscopy* **34**, 1366-1375. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2017.11.036 (2018).
35. Cavallo, C. *et al.* Knochenmarkkonzentrat-Injektionen zur Behandlung von Osteoarthritis: Beweise von präklinischen Befunden bis zur klinischen Anwendung. *Int. Orthop.* **45**, 525-538. https://doi.org/10.1007/s00264-020-04703-w (2021).
36. Belk, J. W. *et al.* Patienten mit Kniearthrose, die Injektionen mit plättchenreichem Plasma oder Knochenmarkaspiratkonzentrat erhalten, haben bessere Ergebnisse als Patienten, die Hyaluronsäure erhalten: Systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *Arthroskopie* **39**, 1714-1734. https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.03.001 (2023).
37. El-Kadiry, A. E., Lumbao, C., Salame, N., Rafei, M. & Shammaa, R. Bone marrow aspirate concentrate versus platelet-rich plasma for treating knee osteoarthritis: Eine nicht-randomisierte retrospektive Vergleichsstudie über ein Jahr. *BMC Musculoskelet. Disord.* **23**, 23. https://doi.org/10.1186/s12891-021-04910-5 (2022).
38. Keeling, L. E. *et al.* Knochenmarkaspiratkonzentrat zur Behandlung von Kniearthrose: Eine systematische Übersicht. *Am. J. Sports Med.* **50**, 2315-2323. https://doi.org/10.1177/03635465211018837 (2022).
39. Rasovic, P. *et al.* The role of osteoarthritis severity, BMI and age on clinical efficacy of bone marrow aspirate concentrate in the treatment of knee osteoarthritis. *Regen. Med.* **18**, 735-747. https://doi.org/10.2217/rme-2023-0042 (2023).
40. Kim, J. D. *et al.* Klinische Ergebnisse der Injektion von autologem Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) bei degenerativer Arthritis Knies. *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* **24**, 1505-1511. https://doi.org/10.1007/s00590-013-1393-9 (2014).
41 Colberg, R. E., Jurado Velez, J. A., Walsh, K. P. & Fleisig, G. Short-term outcomes after pure bone marrow aspirate injection for severe knee osteoarthritis: Eine Fallserie. *Regen. Med.* **15**, 1851-1859. https://doi.org/10.2217/rme-2019-0113 (2020).
42. Varady, N. H. *et al.* Positive frühe klinische Ergebnisse von Knochenmarkaspirat-Konzentrat bei Osteoarthritis unter Verwendung eines neuen gefensterten Trokars. *Knee* **27**, 1627-1634. https://doi.org/10.1016/j.knee.2020.08.018 (2020).
43. Kuebler, D. *et al.* Kurzfristige Wirksamkeit einer neuen Technik zur Entnahme von Knochenmark mit geringem Volumen zur Behandlung von Kniearthrose: Eine retrospektive Kohortenstudie. *Stem Cells Int.* **2022**, 5394441. https://doi.org/10.1155/2022/5394441 (2022).
44. Vigano, M. *et al.* A single step, centrifuge-free method to harvest bone marrow highly concentrated in mesenchymal stem cells: Ergebnisse eines Pilotversuchs. *Int. Orthop.* **46**, 391-400. https://doi.org/10.1007/s00264-021-05243-7 (2022).
45. Hernigou, P. *et al.* Subchondrale Stammzelltherapie versus kontralaterale Knie-Totalendoprothese bei Arthrose nach sekundärer Osteonekrose des Knies. *Int. Orthop.* **42**, 2563-2571. https://doi.org/10.1007/s00264-018-3916-9 (2018).

46. Vad, V., Barve, R., Linnell, E. & Harrison, J. Kniegelenksarthrose behandelt mit perkutaner Optimierung der Knorpel-Knochen-Schnittstelle: Ein Pilotversuch. *Surg. Sci.* **7**, 1-12. https://doi.org/10.4236/ss.2016.71001 (2016).
47. Pintore, A. *et al.* Intraartikuläre Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat (BMAC) oder aus Fettgewebe gewonnenen Stammzellen (ADSCs) bei Kniearthrose: Eine prospektive vergleichende klinische Studie. *J. Orthop. Surg. Res.* **18**, 350. https://doi.org/10.1186/s13018-023- 03841-2 (2023).
48. Mautner, K., Bowers, R., Easley, K., Fausel, Z. & Robinson, R. Functional outcomes following microfragmented adipose tissue versus bone marrow aspirate concentrate injections for symptomatic knee osteoarthritis. *Stem Cells Transl. Med.* **8**, 1149-1156. https://doi.org/10.1002/sctm.18-0285 (2019).
49. Bolia, I. K. *et al.* Clinical efficacy of bone marrow aspirate concentrate versus stromal vascular fraction injection in patients with knee osteoarthritis: Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *Am. J. Sports Med.* **50**, 1451-1461. https://doi.org/10.1177/03635465211014500 (2022).
50 Park, D., Choi, Y. H., Kang, S. H., Koh, H. S. & In, Y. Bone marrow aspirate concentrate versus human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells for combined cartilage regeneration procedure in patients undergoing high tibial osteotomy: Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse. *Med. Kaunas* https://doi.org/10.3390/medicina59030634 (2023).
51. Smith, A. D., Sydora, D. & Burnham, R. Ableitung einer klinischen Entscheidungsregel für eine Injektion von Knochenmarkaspiratkonzentrat bei Kniearthrose. *Regen. Med.* **18**, 461-470. https://doi.org/10.2217/rme-2023-0014 (2023).
52. Confalonieri, D., Schwab, A., Walles, H. & Ehlicke, F. Advanced therapy medicinal products: Ein Leitfaden für die Anwendung von aus Knochenmark stammenden MSC im Tissue Engineering von Knochen und Knorpel. *Tissue Eng. Part B Rev.* **24**, 155-169. https://doi.org/10.1089/ten.TEB. 2017.0305 (2018).
53 Pabinger, C. *et al.* Quality of outcome data in total hip arthroplasty: comparison of registry data and worldwide non-registry studies from 5 decades. *Hip Int.* https://doi.org/10.5301/hipint.5000239 (2015).
54. Pabinger, C. *et al.* Qualität von Ergebnisdaten in der Knieendoprothetik. *Acta Orthop.* **86**, 58-62. https://doi.org/10.3109/17453674.2014.961119 (2015).
55 Foo, C. N. *et al.* Effectiveness of health-led cognitive behavioral-based group therapy on pain, functional disability and psychologi- cal outcomes among knee osteoarthritis patients in Malaysia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* https://doi.org/10.3390/ijerph1717 6179 (2020).
56 Lin, H. M. *et al.* Impact of cognitive behavior therapy on osteoarthritis-associated pain, insomnia, depression, fatigue, and physical function in patients with knee/hip osteoarthritis: Eine systematische Überprüfung und Meta-Analyse randomisierter kontrollierter Studien. *Front. Med. Lausanne* **9**, 1083095. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1083095 (2022).
57. Allen, K. D. *et al.* Pain coping skills training for African Americans with osteoarthritis study: Grundlegende Teilnehmermerkmale und Vergleich mit früheren Studien. *BMC Musculoskelet. Disord.* **19**, 337. https://doi.org/10.1186/s12891-018-2249-6 (2018).

Beiträge der Autoren

C.P. und G.K. verfassten den Haupttext des Manuskripts und H.L. erstellte die Abbildungen. Alle Autoren überprüften das Manuskript.

Konkurrierende Interessen

Die Autoren erklären, dass sie keine konkurrierenden Interessen haben.

Zusätzliche Informationen

Ergänzende Informationen Die Online-Version enthält zusätzliches Material, das unter https://doi.org/ 10.1038/s41598-024-51410-2 verfügbar ist.

Korrespondenz und Materialanfragen sollten an C.P. gerichtet werden.

Informationen zu Nachdrucken und Genehmigungen finden Sie unter .www.nature.com/reprints

Hinweis des Herausgebers Springer Nature bleibt neutral in Bezug auf Rechtsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionelle Zugehörigkeiten.

Open Access Dieser Artikel steht unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License, die die Nutzung, Weitergabe, Anpassung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem beliebigen Medium erlaubt. Format, solange Sie den/die Originalautor(en) und die Quelle in angemessener Weise nennen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder oder anderes Material von Dritten in diesem Artikel sind in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten, es sei denn, es wird in einer Kreditlinie für das Material anders angegeben. Wenn das Material nicht in der Creative-Commons-Lizenz des Artikels enthalten ist und die von Ihnen beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt ist oder über die erlaubte Nutzung hinausgeht, müssen Sie die Erlaubnis direkt beim Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz können Sie unter http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ .einsehen

© Der/die Autor(en) 2024