

Aesculap[®] NOVOCART[®] 3D

3D-ACT – Matrixgestützte Autologe Chondrozytentransplantation

Pharmazeutischer Hersteller und pharmazeutisches Unternehmen: TETEC AG



Aesculap Orthopaedics

Ihre Ansprechpartner für Deutschland

Vertrieb Deutschland

Aesculap AG
Am Aesculap Platz
D-78532 Tuttlingen

Telefon: +49 7461 95-1950
Fax: +49 7461 73-798
www.aesculap.de

Bestellungen von Entnahme- oder Transplantationssets

Aesculap AG – Leihservice
Am Aesculap Platz
78532 Tuttlingen

Telefon: +49 7461 95-2863
Fax: +49 7461 14-808
www.aesculap.de

Pharmazeutischer Hersteller und pharmazeut. Unternehmen: TETEC AG Logistik

TETEC AG
Aktiengesellschaft zur Entwicklung
und Herstellung von biologischem
Gewebeersatz
Aspenhastr. 18
D-72770 Reutlingen
Telefon: +49 7121 514-8766
Fax: +49 7121 514-8770
www.tetec-ag.de

Ihre Ansprechpartner für Österreich

Vertrieb Österreich

B. Braun Austria GmbH
Aesculap Division
Otto Braun-Straße 3-5
A-2344 Maria Enzersdorf

Telefon: +43 2236 46 541-312
Fax: +43 2236 46 541-177
www.bbraun.at

Bestellungen von Entnahme- oder Transplantationssets

B. Braun Austria GmbH
Aesculap Division
Otto Braun-Straße 3-5
A-2344 Maria Enzersdorf

Telefon: +43 2236 46 541-162
Fax: +43 2236 25 117
www.bbraun.at

Ihre Ansprechpartner für die Schweiz

Vertrieb Schweiz

B. Braun Medical AG
Seesatz
CH-6204 Sempach

Telefon: +41 848 8300 22
Fax: +41 800 8300 21
www.bbraun.ch

Bestellungen von Entnahme- oder Transplantationssets

B. Braun Medical AG
Seesatz
CH-6204 Sempach

Telefon: +41 848 8300 22
Fax: +41 800 8300 21
www.bbraun.ch

Aesculap® NOVOCART® 3D

Inhalt

Aesculap NOVOCART 3D

Was ist matrixgestützte 3D-ACT? 4

Was ist NOVOCART 3D? 6

Indikation der matrixgestützten 3D-ACT 8

Herstellung von NOVOCART 3D

Wer ist TETEC? 10

Die biologische Aufgabe des Knorpelzelltransplantats 11

Zell- und molekularbiologische Grundlagen 12

Zellzüchtung in höchster Qualität 14

Klinische Ergebnisse der ACT 16

Sicherheits- und Qualitätsprüfung 16

Ablauf und Logistik

Entnahme- und Transplantationserlaubnis 17

Kostenerstattung 18

Schnelle Lieferung 20

OP-Technik der matrixgestützten 3D-ACT

1. Eingriff: Knorpelentnahme 22

2. Eingriff: Transplantation 23

Nachbehandlung 28

Bestellinformation 29

Literatur 31

Aesculap® NOVOCART® 3D

Was ist matrixgestützte 3D-ACT?

Die matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation (MACT) ist eine innovative Behandlung für vollschichtige Knorpelschäden. Hierbei werden im Rahmen einer diagnostischen Arthroskopie zwei kleine Knorpel-Knochenzylinder aus einem nichttragenden Gelenkanteil, z. B. der intercondylären Notch, entnommen. Aus dieser Biopsie werden die Chondrozyten (Knorpelzellen) in den Speziallaboratorien der Firma TETEC

AG isoliert, in vitro vermehrt und auf eine biphasische, dreidimensionale Matrix aufgebracht.

Innerhalb von nur drei Wochen entsteht so NOVOCART 3D. Dieses Produkt wird dann in einem zweiten Eingriff minimalinvasiv in den Knorpeldefekt transplantiert.

Die matrixgestützte 3D-ACT verläuft im Wesentlichen in drei Schritten:

- Entnahme des Gelenkknorpels
- Herstellung von NOVOCART 3D
- Transplantation

Zellisolation



► Drei Wochen nach der Entnahme erfolgt die Transplantation

1. Entnahme des Gelenkknorpels

Entnahmeanstrumentarium [FR720] Transportbehälter mit Knorpel-Knochenzylinder



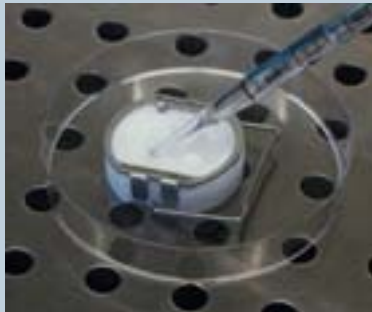
Versand des Knorpels zu TETEC

2. Herstellung von NOVOCART 3D bei TETEC

Zellvermehrung

Transfer auf die Matrix

Sicherheits- und Qualitätskontrolle



Versand des autologen Chondrozyten-Präparats NOVOCART 3D an die Klinik

3. Transplantation von NOVOCART 3D

Instrumente zur Defektpräparation [FR720]

Transplantat

Miniarthrotomie



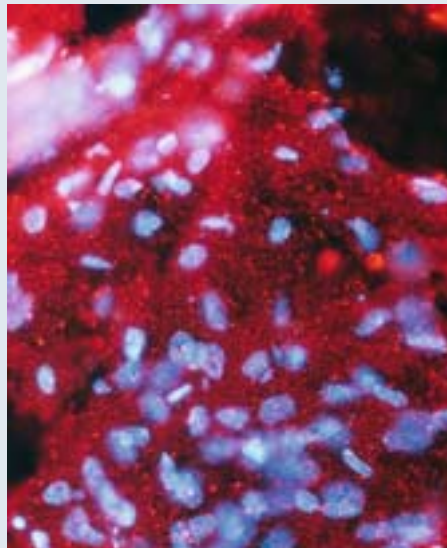
Aesculap® NOVOCART® 3D

Was ist NOVOCART® 3D?

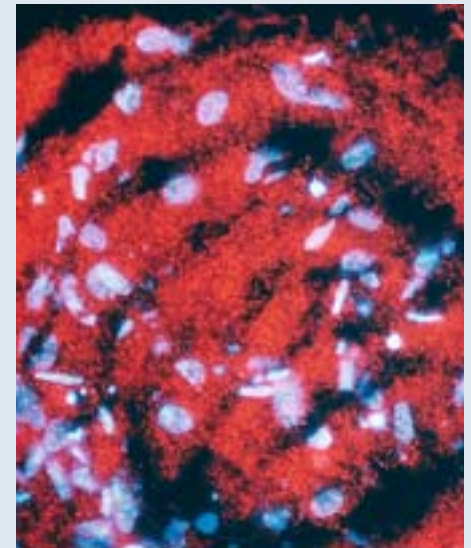
Eine erfolgreiche matrixgestützte 3D-ACT erfordert ein hochwertiges Chondrozyten-Transplantat.

Das autologe Chondrozyten-Produkt NOVOCART 3D zeichnet sich aus durch:

- Hohe Vitalität
- Fähigkeit zur Synthese der wichtigen Matrixkomponenten Kollagen-Typ-II und Aggrekan
- Fähigkeit zur Synthese wichtiger Wachstums- und Differenzierungsfaktoren
- Ausschluss der Überexpression von Dedifferenzierungsmarkern und von knorpeldestruktiv wirkenden Entzündungsmediatoren wie z. B. Interleukin-1
- Verwendung eines hochwertigen kollagenbasierten und dreidimensional konfigurierten Trägermaterials, das chargenabhängig einer validierten Qualitätskontrolle unterzogen wird
- Herstellung und Auslieferung in nur drei Wochen nach der Knorpelentnahme
- Individuelle Herstellung für jeden Patienten
- Frei von Antibiotika oder Antimykotika

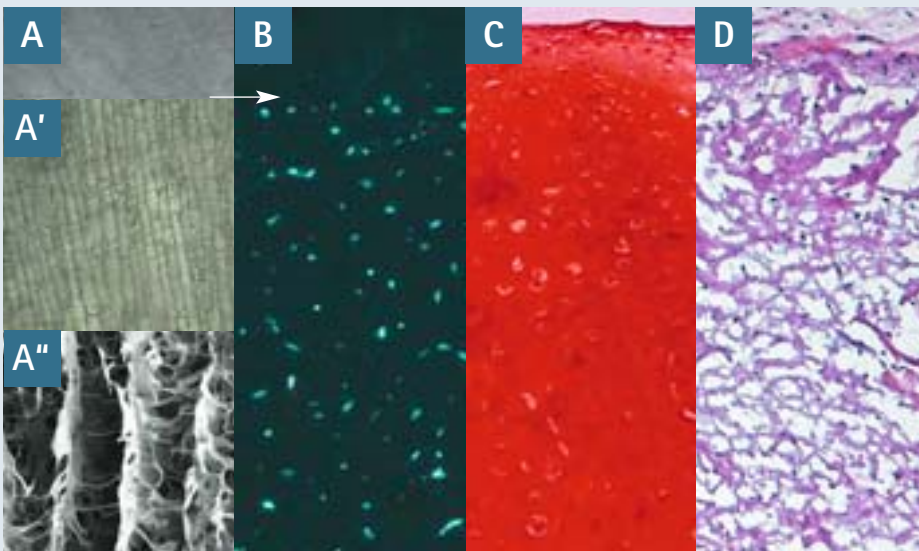


Nachweis der Kollagen-Typ-II-Synthese in einer humanen Chondrozytenkultur mittels farbmarkiertem, spezifischem Antikörper



Nachweis der Proteoglycan-Synthese in einer humanen Chondrozytenkultur mittels farbmarkiertem, spezifischem Antikörper

Jeder Anwender von NOVOCART 3D erhält mit dem Produkt auch einen Ausgangsprüfbericht. Dieser Bericht bestätigt neben der Sterilität die hohe zell- und molekularbiologische Transplantatqualität, die durch Light-Cycler-PCR nachgewiesen wird. Unter Berücksichtigung der neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse erhält der Anwender für jedes Transplantat die Bestätigung, dass prognostisch positive Markergene der hyalinen Knorpelregeneration von den angezüchteten Chondrozyten exprimiert und dass prognostisch negative Markergene nicht überexprimiert werden.



Biphasische Matrix für die Transplantation von NOVOCART 3D

Das Trägermaterial besteht aus einer abdeckenden Membran (A) und einem darunter liegenden Schwamm mit zur Oberfläche hin säulenartig angeordneten Poren (A' & A'': durch licht- und rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen). Membran und Schwamm sind fest miteinander verbunden. Der speziell für humane Chondrozyten entwickelte Schwamm besitzt eine interkonnektierende Porenstruktur mit definierter Porengröße. Im Schwamm lässt sich eine homogen dreidimensionale Zellverteilung einstellen (B: Darstellung der

Zellverteilung im Träger mit Hilfe fluoreszenzmarkierter Chondrozyten, Grenzbereich zwischen Membran und Schwamm). Während der Transplantatherstellung wird die kollagenbasierte Matrix mit zusätzlichen physiologischen Matrixbestandteilen des hyalinen Knorpels kombiniert. Nach Einsaat phänotypisch stabiler humaner Chondrozyten in die biphasische Matrix erfolgt die Regeneration von hyalinem Knorpelgewebe im Tierversuch (C). In der nicht zellbesiedelten Kontrollgruppe war keine Knorpelbildung nachweisbar (D).

Aesculap® NOVOCART® 3D

Indikation der matrixgestützten 3D-ACT

Grundsätzlich eignen sich lokalisiert-vollschichtige Gelenkknorpelschäden in den Hauptbelastungszonen von Knie- und Sprunggelenk für eine biologische Rekonstruktion mit dem autologen Chondrozytenpräparat NOVOCART 3D. Gelenkknorpelschäden infolge entzündlicher Gelenkerkrankungen oder mit massiver Degeneration stellen derzeit keine erfolgversprechenden Indikationen für eine matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation dar.

Am häufigsten finden sich die durch matrixgestützte 3D-ACT therapierbaren Knorpelschäden als Folge einer Verletzung oder einer Osteochondrosis dissecans in den Belastungszonen der Femurkondylen, an der Patellarückfläche, der Trochlea femoris (sehr häufig nach Patellaluxation) oder im oberen Sprunggelenk auf der Talusrolle.

Die Kernspintomographie ist heute ein hervorragendes Diagnostikum zur Beurteilung von Knie- und Gelenkknorpelschäden. Größe und Lokalisation eines Gelenkknorpelschadens können so bereits im Vorfeld weitgehend präzise bestimmt werden. Insbesondere werden auch zusätzliche Gelenk-

schäden (z. B. Meniskusverletzungen, Kreuzbandrupturen o.ä.) erkannt, die dann im Vorfeld einer Knorpelzelltransplantation saniert werden können. Unabhängig von der Kernspintomographie muss jeder operativen Therapie eine diagnostische Arthroskopie des betroffenen Gelenkes vorausgehen.

Es können Defektgrößen bis ca. 14 cm² durch eine matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation behandelt werden. Die Defekttiefe sollte nicht mehr als 7 mm betragen. Ist dies der Fall, so muss der Defektgrund zunächst mit autologer Spongiosa aufgefüllt werden. Da die autologe Knorpelzelltransplantation ein relativ aufwendiges Verfahren zur biologischen Gelenkflächenrekonstruktion ist, sollte die Indikation bei kleineren Knorpelschäden wohl erwogen werden. Kleinere Schäden bis ca. 2 cm² können mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Tissue-Response-Verfahren, z. B. der Mikrofrakturierung, ausreichend therapiert werden. Eine Arthrotomie ist hier nicht erforderlich. Das Gleiche gilt für Knorpelschäden in weniger stark belasteten Gelenkflächen, wie z. B. der Patella. Dies um so mehr, je jünger die Patienten sind, weil

gerade junges Mesenchymalgewebe ein hohes Reparaturpotential besitzt. Gelenkknorpelschäden mittlerer Größe, d.h. von ca. 2 - 3 cm² Ausdehnung, sind in aller Regel durch eine autologe osteochondrale Transplantation im Sinne einer Mosaikplastik zu therapieren.

Dieses Verfahren ist in einer Sitzung durchführbar. Bei günstiger Defektlokalisation kann die Mosaikplastik auch rein arthroskopisch durchgeführt werden.

Je größer der Defekt, um so ungünstiger sind die Primärstabilität der Knorpel-Knochenzylinder und das klinische Ergebnis. Außerdem können nicht beliebig viele autologe Zylinder schadlos entnommen werden.

Bei Defektgrößen ab ca. 3 - 4 cm² Ausdehnung empfehlen wir daher die matrixgestützte 3D-ACT mit NOVOCART 3D zur biologischen Oberflächenrekonstruktion geschädigter Gelenkflächen.

Zusammenfassend besteht eine Indikation zur biologischen Rekonstruktion von Gelenkknorpelschäden bei jüngeren Patienten, damit möglichst die bekannten Folgeschäden, wie z. B. eine frühzeitige Osteoarthritis,



Nährflasche

vermieden werden. Die obere Altersgrenze liegt nach den derzeitigen Erfahrungen etwa beim 50. Lebensjahr. Ebenso setzen wir eine untere Altersgrenze etwa beim 16. Lebensjahr an, weil bekannt ist, dass Kinder und Jugendliche, insbesondere bei offenen Epiphysenfugen, noch sehr gut auf Tissue-Response-Verfahren (z. B. Beck'sche Bohrungen oder Mikrofrakturierungen) ansprechen. Innerhalb der geeigneten Altersgruppe wird die Indikation zur matrixgestützten 3D-ACT grundsätzlich nach diagnostischer Arthroskopie gestellt.

Hierbei müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Es dürfen keine größeren degenerativen Schäden (Arthrose) erkennbar sein.
- Die Gelenkinnenstrukturen (Kreuzbänder, Menisci) müssen intakt sein, andernfalls sind sie vorher oder zeitgleich zu sanieren.
- Der Defekt sollte nicht größer als 14 cm² und nicht tiefer als 7 mm sein.
- Innerhalb dieser Indikationsgrenzen ist eine matrixgestützte 3D-ACT mit NOVOCART 3D erfolgreich anwendbar und technisch einfach durchzuführen.

Die Tabelle soll eine grobe Orientierung zur Wahl des geeigneten Verfahrens geben:

	Tissue-Response	Mosaikplastik	ACT
Kinder & Jugendliche	+++	-	-
Defekte bis ca. 2 cm ²	+++	++	-
Defekte zwischen 1 - 3 cm ²	+	+++	++
Defekte ab 3 - 14 cm ²	-	+	+++

Indikationsstellung zur ACT und Alternativverfahren nach [1]

Herstellung von NOVOCART® 3D

Wer ist TETEC?



TETEC AG – für „Tissue Engineering Technologies“ ist eine Gesellschaft zur Entwicklung und Herstellung von körpereigenem Gewebeersatz.

Die TETEC AG – für „Tissue Engineering Technologies“ – ist eine Gesellschaft zur Entwicklung und Herstellung von körpereigenem Gewebeersatz mit Sitz im süddeutschen Reutlingen (Baden-Württemberg).

Die TETEC AG wird von Ärzten und Biologen geleitet und besitzt die Herstellungserlaubnis für autologe Knorpelzelltransplantate nach dem deutschen Arzneimittelgesetz.

In der Firmenspitze vereinigen sich zell- und molekularbiologisches sowie klinisches Know-How. Auf einer Fläche von 600 m² stehen modernste Labor- und Reinräume zur Verfügung, welche die hohen technischen

Anforderungen an ein modernes Pharmaunternehmen erfüllen.

Die TETEC AG ist eine Tochtergesellschaft der Aesculap AG.

Weitere Informationen zu TETEC finden Sie im Internet unter: www.tetec-ag.de

Kontaktadresse TETEC AG

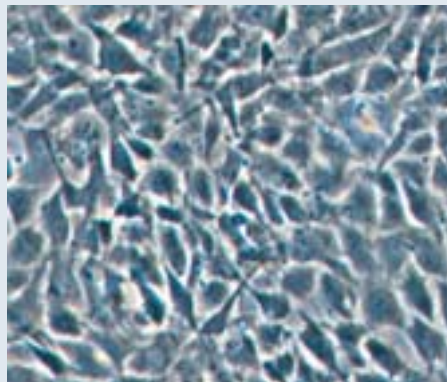
TETEC AG
Aktiengesellschaft zur Entwicklung und
Herstellung von biologischem
Gewebeersatz
Aspenhastr. 18
D-72770 Reutlingen

Telefon: +49 7121 514-8760
Fax: +49 7121 514-8761
email: info@tetec-ag.de
www.tetec-ag.de

Die biologische Aufgabe des Knorpelzelltransplantats

Hyaliner Knorpel besitzt keine direkte Nerven- oder Gefäßversorgung. Seine Ernährung erfolgt hauptsächlich über längere Diffusionsstrecken hinweg aus der Synovia des Gelenkinnenraums. Die hochspezialisierten Chondrozyten sind in der kompakten extrazellulären Matrix des Knorpels weitgehend „eingemauert“ und dadurch immobilisiert. Nach Verletzung des zellarmen Gelenkknorpels bleiben Immigrationsprozesse und Vermehrungsschritte von spezialisierten Vorläuferzellen in der Defektzone meist aus. Das Fehlen dieses wichtigen und frühen Teils einer intrinsischen Regenerationsantwort führt zu einem vollständigen Ausbleiben der Defektauffüllung oder zur Bildung von biomechanisch minderwertigem Ersatzgewebe.

Die wesentliche biologische Aufgabe der autologen Knorpelzelltransplantation ist es, diesen fehlenden Teilschritt der intrinsischen Heilung zu kompensieren. Die transplantierten Zellen müssen also in der Lage sein, das bestehende Defektareal in vitalem Zustand zu besiedeln, um anschließend durch die Synthese und Sekretion knorpel-spezifischer Matrixproteine den Defekt schrittweise mit biomechanisch hochwertiger Knorpelgrundsubstanz wieder aufzubauen.



Chondrozyten in Monolayerkultur

Herstellung von NOVOCART® 3D

Zell- und molekularbiologische Grundlagen

Der hyaline Gelenkknorpel ist ein zellarmes Gewebe. Sein Zellvolumen beträgt nur zwischen 1 bis 3 % am Knorpelgesamtvolumen. Organische und anorganische Anteile bilden etwa 20 - 30 % der Knorpelgrundsubstanz. Mit 70 - 80 % hat Wasser den weitaus größten Anteil am Gesamtvolumen. Kollagene stellen den Hauptbestandteil der Trockenmasse dar. Im gesunden hyalinen Knorpel dominiert Kollagen-Typ-II mit 90 - 95 % Anteil am Gesamtkollagen. Die Kollagene bilden eine Rahmenkonstruktion, die dem Gelenkknorpel seine Struktur und Festigkeit verleihen. In dieses kollagene Rahmengitter sind sulfatierte Zucker-Eiweiß-Komplexe, die sogenannten Proteoglykane, eingebettet.

Komplexe Proteoglykanpolymere, wie z. B. das knorpeltypische Aggrecan, besitzen eine hohe Wasserbindungsfähigkeit.

Hierdurch erhält der hyaline Knorpel seine außerordentlich stoßdämpfenden Eigenschaften. Die für den Gelenkknorpel typischen und wichtigsten extrazellulären Matrixproteine, Kollagen-Typ-II und Aggrecan, werden von den hochspezialisierten Chondrozyten des hyalinen Knorpels synthetisiert. Züchtet man Chondrozyten in der Zellkultur an, können sie ihre knorpelspezifischen Eigenschaften in Abhängigkeit von der Kultivierungsweise und -dauer verlieren. Es ist daher von essentieller Bedeutung, dass in der Zellkultur, wie es bei dem TETEC-Verfahren der Fall ist, die knorpelspezifischen Eigenschaften bewahrt werden. Ein Verlust dieser Eigenschaften, ein auch als Dedifferenzierung bezeichneter Prozess, ist mit einer Veränderung der Zellmorphologie und dem Verlust der Syntheseleistung für knorpelspezifische Matrixproteine, wie

z. B. Kollagen-Typ-II, verbunden. In diesem Zustand gleicht der Stoffwechsel der dedifferenzierten Chondrozyten dem von Fibroblasten ähnlichen Zellen, die in erster Linie Kollagen vom Typ I produzieren. Kollagen-Typ-I ist jedoch im gesunden hyalinen Knorpel kein Bestandteil der Knorpelgrundsubstanz und kommt in größeren Mengen allenfalls im arthrotisch veränderten Gelenkknorpel sowie im biomechanisch minderwertigen Ersatz- (Faser-) knorpel vor. Es ist deshalb auch aus grundlagenwissenschaftlicher Sicht verständlich, dass *in vitro* irreversibel dedifferenzierte humane Chondrozyten nach ihrer Transplantation keinen hyalinen Knorpel *in vivo* mehr regenerieren können [2, 3]. Des Weiteren stellt eine hohe Apoptoserate (= programmierter Zelltod) oder die Überexpression entzündlicher Mediatoren (z. B. Interleukin-1 β) in einem

Chondrozyten-Transplantat einen negativen Prognosefaktor für den klinischen Erfolg einer ACT beim Menschen dar [4, 5].

Neben der Interaktion mit ihrer extrazellulären Matrix wird die Stoffwechselleistung von Chondrozyten und damit die Qualität des Gelenkknorpels durch eine Reihe unterschiedlicher Wachstums- und Differenzierungsfaktoren reguliert. Faktoren der TGF- β -Superfamilie, und hier insbesondere die sogenannten Morphogene, wie BMP-2, -4 und GDF-5 (*growth differentiation factor 5*), stimulieren die Synthese von Proteinen der Knorpelgrundsubstanz. Der durch Dedifferenzierung *in vitro* induzierte Expressionsverlust von BMP-2 führt in humanen Chondrozyten-Transplantaten zur Unfähigkeit der Zellen, einen hyalinen Knorpel *in vivo* zu regenerieren [2]. Die Abwesenheit von GDF-5 (Synonym: CDMP-1 = *cartilage-*

derived morphogenetic protein-1) kann während der Embryonalentwicklung zu einer Unterbrechung oder gar zu einer vollständigen Ausbleiben der Gelenkbildung führen. Andere Wachstumsfaktoren, wie z. B. der basische Fibroblastenwachstumsfaktor (bFGF), stimulieren die Zellteilung und können das für die Kollagen-Typ-II-Synthese essentielle Gen SOX-9 in Chondrozyten induzieren. *In vitro* werden die genannten Wachstumsfaktoren, in optimierter Zusammensetzung und Konzentration, aber nur unter bestimmten Bedingungen von den angezüchteten Chondrozyten produziert und freigesetzt [2, 5, 6].

100 bp Ladder GDF-5 TGF- β 1 b-FGF BMP-2 BMP-4 CTGF COL2A1



Beispiel einer RT-PCR-Analyse zur Qualitätskontrolle von NOVOCART3D

Herstellung von NOVOCART® 3D

Zellzüchtung in höchster Qualität

Die Zellzüchtung erfolgt in modernsten Labor- und Reinräumen. Die TETEC AG besitzt eine Herstellungserlaubnis für autologe Knorpelzelltransplantate. Im ersten Schritt werden die Chondrozyten mit Hilfe von Enzymen aus der Biopsie befreit und in eine zweidimensionale Kultur überführt. Es werden nur Chondrozyten aus dieser ersten Kultur des Ausgangsmaterials kultiviert, der

so genannten Primärkultur. Im Gegensatz zu vielen anderen Anbietern werden die Chondrozyten im Anschluss an diese Primärkultur nicht in Subkulturen passagiert. Dies ist von wesentlicher Bedeutung für die Zellqualität, da die Chondrozyten mit jeder Passagierung ihre knorpeltypischen Eigenschaften verlieren. Dieser auch als Dedifferenzierung bezeichnete Vorgang würde zu

einem minderwertigen Transplantat führen. Ein minderwertiges Transplantat könnte seine Aufgabe, die biologische Rekonstruktion von Knorpel, nur unzulänglich erfüllen.



Vor der Auslieferung werden die Chondrozyten auf einen biphasischen dreidimensionalen Träger gebracht. Das Trägermaterial besteht aus einer abdeckenden Kollagen-Membran und einem darunter liegenden Kollagen-Schwamm mit zur Oberfläche hin säulenartig angeordneten Poren. Membran und Schwamm sind fest miteinander verbunden. Die feste Membran erlaubt es, auch Defekte ohne eine unverletzte Knorpelschulter (*containment*) zu versorgen. Außerdem verhindert die Membran das Eindringen von anderen Zellen aus der Synovia. Der speziell für humane Chondrozyten entwickelte Schwamm besitzt eine interkonnektierende Porenstruktur mit definierter Porengröße. In einer vergleichenden Studie zu den biologischen Eigenschaften verschiedener am Markt befindlicher

Biomaterialien für die matrixgekoppelte ACT, war die biphasische Matrix von NOVOCART 3D das einzige Trägermaterial, in dem überwiegend differenzierte Chondrozyten nachgewiesen werden konnten. Die besondere Struktur des zelltragenden Schwammanteils der biphasischen Matrix fördert die Ausbildung einer sphärischen, d.h. Chondrozyten typischen Zellmorphologie und somit die Ausbildung eines differenzierten chondro-

genen Phänotyps [7]. Im Schwamm der biphasischen Matrix verteilen sich die Zellen gleichmäßig dreidimensional, ähnlich der Zellverteilung im gesunden hyalinen Knorpel. Im Gegensatz zu anderen Trägermaterialien zeichnet sich die hier verwendete Matrix auch durch eine sehr geringe Induktion von Interleukin-1 aus. Interleukin-1 ist mit den Frühstadien der Arthrose assoziiert und daher nicht erwünscht.

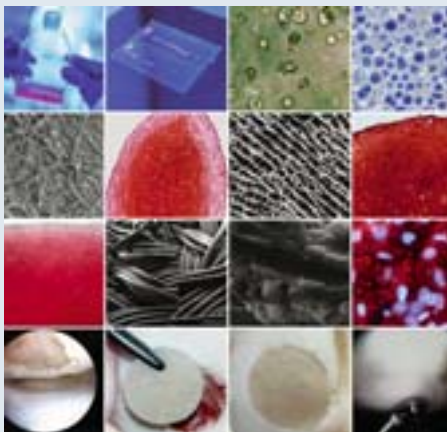


Mikroskopische Aufnahme des Trägermaterials mit säulenartig angeordneten Poren



Mikroskopische Aufnahme des mit Chondrozyten besiedelten Trägermaterials

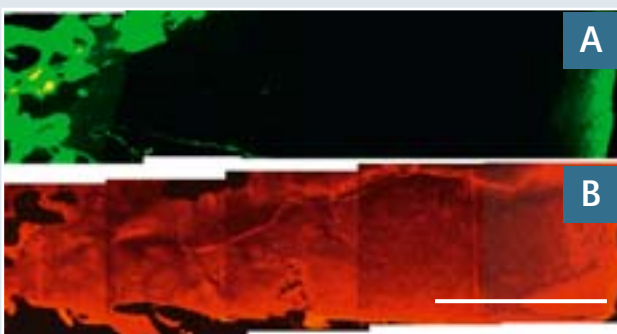
Ein hochwertiges Chondrozyten-Transplantat muss hohe Qualitätskriterien erfüllen, um das gewünschte klinische und histologische Ergebnis zu gewährleisten.



Qualitätskriterien

- Ein Vitalitätsnachweis allein sagt nichts über den funktionellen Zustand der angezüchteten Zellen aus.
- Das Transplantat muss darüber hinaus in der Lage sein, die Matrixproteine zu synthetisieren, die letztendlich die biomechanische Qualität des hyalinen Knorpels mitbestimmen.
- Außerdem sollte das Transplantat knorpelinduzierende Wachstums- und Differenzierungsfaktoren synthetisieren, um die hyaline Knorpelregeneration in der transplantierten Defektkammer einzuleiten und aufrechtzuerhalten.

NOVOCART 3D erfüllt die genannten Qualitätskriterien in vollem Umfang. Das von der TETEC AG entwickelte neuartige Isolations- und Kultivierungsverfahren erlaubt die Anzucht autologer Chondrozyten in differenziertem (knorpelspezifischem) Funktionszustand mit einer Kollagen-Typ-II- und Aggrecansyntheseleistung auf hohem Niveau. Es ermöglicht, im entstandenen Transplantat die Synthese knorpelrelevanter Differenzierungsfaktoren, wie z. B. BMP-2, aufrechtzuerhalten, ohne dass für den Patienten riskante gentechnische Verfahren eingesetzt werden müssen. Die kurze Kultivierungsdauer trägt zur hohen Produktqualität bei, und sie ermöglicht dem Anwender eine exakte Vorausplanung seiner OP-Termine. Darüber hinaus stabilisiert und erhält die biphasische Matrix von NOVOCART 3D – im Gegensatz zu anderen Biomaterialien – den chondrogenen Phänotyp von Knorpelzellen, ohne den eine qualitativ hochwertige Knorpelregeneration nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht möglich ist.



* Immunhistologische Färbung einer Knorpel-Knochen Stanzbiopsie mit Fluoreszenz markierten, spezifischen Antikörpern 24 Monate nach Implantation von NOVOCART 3D (Balken: 1 mm). Es zeigt sich die Bildung eines hyalinen Regenerats mit kaum nachweisbarem Kollagen-Typ-I- (siehe Abb. A) aber hohem Kollagen-Typ-II-Gehalt (siehe Abb. B) im entstandenen Knorpelgewebe. Ein solcher Nachweis gilt als Zeichen einer qualitativ hochwertigen Knorpelregeneration (Mainil-Varlet P et al.: A New Histology Scoring System for the Assessment of the Quality of Human Cartilage Repair: ICRS II. Am J Sports Med 2010, 38: 880-90).



Nähere Informationen zu Trägermaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen können Sie der Broschüre Nr. 16 der Stiftung für Arthroscopie zum Thema „Biomaterialien für die Transplantation chondrogener Zellen zur Rekonstruktion artikulärer Knorpeldefekte“ entnehmen. Die Ausarbeitung ist unter der Artikelnummer L00801 erhältlich.

Herstellung von NOVOCART® 3D

Klinische Ergebnisse der ACT

Über erste klinische Erfahrungen mit der ACT wurde 1994 von Brittberg et al. [8] berichtet. Die primäre Erfolgsrate lag hier bei über 75 % mit klinisch guten und sehr guten Ergebnissen. Die Neubildung von „hyalinartigem“ Gelenkknorpel wurde histologisch nachgewiesen. Diese Ergebnisse wurden später auch von anderen Autoren bestätigt. Erste klinische Studien deuten darauf hin, daß auch Patienten mit begrenzten degenerativen Knorpelschäden von einer ACT profitieren [9]. Die matrixgestützte 3D-ACT ermöglicht zudem eine einfachere und schnellere Applikation, vor allem auch bei nicht erhaltenem *containment* (= Fehlen einer stabilen, periläsionalen Knorpelrandleiste). Als Ursache für die von manchen Autoren berichtete Bildung von biomechanisch minderwertigem Ersatz- (Faser-) knorpel nach ACT, werden falsche Indikationsstellungen sowie unterschiedliche Zell-

kulturbedingungen, bzw. hieraus resultierende unterschiedliche Transplantatqualitäten, diskutiert. Auch intraoperative Verletzungen der subchondralen Knochenlamelle oder eine insuffiziente Periostlappendeckung können nach dem derzeitigen Kenntnisstand für ein Therapieversagen der ACT ursächlich sein.

Insgesamt werden in klinischen Studien über einen Zeitraum von nunmehr bis zu 20 Jahren Erfolgsraten von bis zu 90 % [10, 11] angegeben. Unterschiedliche Studien zur ACT zeigen, dass der Erfolg dieses Verfahrens im Wesentlichen von drei Faktoren abhängt: der bereits erwähnten richtigen Indikationsstellung, der korrekten operativen Technik und vor allem auch von einer hochwertigen Implantat-, d.h. Zellqualität. Die Überlegenheit der ACT, insbesondere bei größeren Knorpeldefekten, im Vergleich zu anderen klinisch gängigen

biologischen Rekonstruktionsverfahren, wurde mittlerweile in mehreren prospektiv randomisierten Multicenterstudien nachgewiesen [12]. Durch die Verwendung eines geeigneten Trägermaterials können typische Probleme der konventionellen ACT, wie z. B. die Periostlappenhypertrophie, vermieden werden. Außerdem lässt sich so die Wahrscheinlichkeit eines Transplantatversagens und die Zahl der Revisionseingriffe deutlich reduzieren [13]. Selbst bei schwierigen Indikationen und in der überwiegenden Zahl der Fälle unterliegt das nach NOVOCART 3D entstehende Knorpelregnerat keiner frühzeitigen Degeneration [14]. Im Gegensatz hierzu werden bereits 18 bis 36 Monate nach Anwendung der Mikrofrakturierung häufig ein Regenerationsverlust und damit eine Verschlechterung der klinischen Ergebnisse beobachtet [15].

Sicherheits- und Qualitätsprüfung

NOVOCART 3D wird für jeden Patienten individuell und nach dem neuesten Stand von Wissenschaft und Technik hergestellt. Die Transplantatherstellung erfolgt bis hin zum versandfertigen Produkt in einer reinraumtechnologischen Anlage mit einem Isolator, der die Anforderungen der Reinraumklasse A erfüllt. Damit ist ein höchstmöglicher Infektionsschutz gegen Bakterien, Pilze oder Hefen gegeben. Alle Herstellungsschritte von NOVOCART 3D erfolgen in standardisierter Weise und werden kontinuierlich überprüft und dokumentiert. Es

werden keine antibiotischen oder antimykotischen Zusätze verwendet. Während des gesamten Herstellungsprozesses werden mehrfach Sterilitätskontrollen durchgeführt. Die hohe zell- und molekularbiologische Transplantatqualität wird mit modernster Analysetechnik (beispielsweise quantitativer PCR) unmittelbar vor dem Rückversand von NOVOCART 3D zum Anwender überprüft. Es werden zu jedem Transplantat detaillierte Verlaufsprotokolle mit abschließendem Ausgangsprüfbericht über die erhobenen Sterilitätsuntersuchungen sowie zell- und

molekularbiologischen Analysen angefertigt. Jeder Anwender von NOVOCART 3D erhält mit dem Produkt auch einen Ausgangsprüfbericht. Der Ausgangsprüfbericht enthält, neben Angaben zur geprüften Sterilität, detaillierte Informationen über die hohe Zellvitalität und die durchgeführten quantitativen Analysen zur Kollagen-Typ-II/III-Expressionsratio, Aggrekan und Interleukin-1 β - Expression.

Ablauf und Logistik

Entnahme- und Transplantationserlaubnis



Die Herstellung von NOVOCART 3D wird durch die nationalen Arzneimittelgesetzgebungen und beigestellter Gesetze geregelt. Weiterhin finden die Regeln zur guten Herstellungspraxis (GMP) Anwendung. Die Entnahme von Knorpel-Knochenstanzen und die Reimplantation des aufbereiteten Gewebes (NOVOCART 3D) ist durch ein gesetzliches Genehmigungsverfahren vorgeschrieben. In die Erlaubniserteilung sind verschiedene nationale Behörden involviert.

So ist seit 2007 in Deutschland festgelegt worden, dass die Gewebeentnahme zur Herstellung eines zellbasierten Arzneimittels einer Erlaubniserteilung nach §20b Arzneimittelgesetz (AMG) bedarf.

§ 20b Abs. 2 AMG regelt jedoch auch, dass Entnahmeeinrichtungen (also Kliniken, Praxen, etc.) beauftragte Betriebe des Arzneimittel- bzw. Transplantatherstellers sein können.

Die Entnahmeeinrichtung benötigt dann keine eigene Erlaubnis, sondern wird in die Erlaubnis des Herstellers mit einbezogen. Ähnliches gilt für die Entnahme von patienteneigenem Blut zur Transplantatherstellung, für die eine Erlaubnis nach § 14 Abs. 4 Nr. 4 AMG erforderlich ist.

In diesem Zusammenhang muss der zuständigen Landesbehörde jedoch nachgewiesen werden, dass geeignete Räume vorhanden sind und dass die Entnahme und Prüfung der Zellen und des Bluts nach dem Stand



der medizinischen Wissenschaft und Technik und unter Einhaltung der Guten Fachlichen Praxis (GFP) erfolgt. Bevor Sie unser autologes Chondrozyten-Produkt NOVOCART 3D (XL) also anwenden können, müssen wir eine solche Integration Ihrer Klinik – als Entnahmeeinrichtung – in die Erlaubnis der TETEC AG beantragen.



Die Herstellung und Anwendung von NOVOCART 3D wird durch die nationalen Arzneimittelgesetzgebungen geregelt und unterliegt daher in Deutschland, Österreich und der Schweiz unterschiedlichen Vorschriften.

Wenn Sie die ACT mit NOVOCART 3D in Ihrer Klinik anwenden wollen, unterstützen wir Sie gerne bei allen Fragen zum gesetzlichen Verfahrensablauf sowie zur Kostenerstattung.

Ablauf und Logistik

Kostenerstattung

Für den stationären Bereich gibt es keinen Erlaubnisvorbehalt; alle medizinischen Leistungen, die in einer DRG dargestellt werden können, dürfen im Rahmen des Krankenhausbudgets auch abgerechnet werden. Somit wird die stationär durchgeführte ACT im Rahmen des DRG-Systems von den Kassen vergütet; davon ausgenommen ist die ACT am Sprunggelenk.

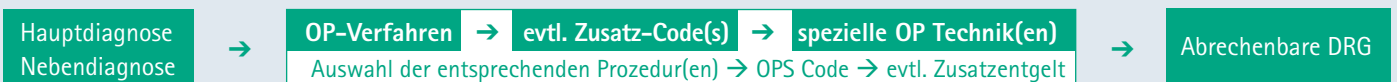
Für jede DRG ist eine „Bewertungsrelation“ festgelegt, die im Wesentlichen die Höhe der „DRG-Fallpauschale“ determiniert, die dem Krankenhaus für die Behandlung vergütet wird. Die Bewertungsrelationen werden vom Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) im Rahmen der alljährlich stattfindenden, bundesweiten InEK-Kalkulation ermittelt und im Fallpauschalenkatalog

veröffentlicht. Schon an dieser Stelle sei jedoch erwähnt, dass es sich bei den im Fallpauschalenkatalog festgelegten Bewertungsrelationen um rechnerische Durchschnittswerte handelt, die von den realen Kosten für die Behandlung eines bestimmten Patienten im Einzelfall mehr oder weniger stark abweichen können.

Die Gruppierung der Falldaten eines Patienten in eine abrechenbare G-DRG erfolgt im Grundschemata folgendem Ablauf und kann als Ausgangsbasis genutzt werden: Der DRG-Erlös ergibt sich aus der Bewertungsrelation der DRG multipliziert mit dem landesweiten Basisfallwert (LBW).

Einflussfaktoren sind die Hauptdiagnose und die für den Behandlungsprozess relevanten

Begleiterkrankungen, welche sich neben der Hauptdiagnose als Nebendiagnose(n) darstellen. Die Prozedur (das operative / nicht-operative Behandlungsverfahren) wird als OPS-Code kodiert und kann um Zusatz-Codes und spezielle Operationstechniken (ebenfalls in Form von OPS-Codes) ergänzt werden.





Mögliche Leistungen, welche von den Krankenhäusern im Rahmen eines Zusatzentgeltes abgerechnet werden dürfen, sind in den Anlagen des Fallpauschalenkataloges aufgeführt. Es existieren Zusatzentgelte, deren Vergütungshöhe (in Euro) bundesweit festgelegt ist und solche, deren Vergütungshöhe krankenhausspezifisch verhandelt werden muss. Für die ACT ist ein bewertetes Zusatzentgelt festgesetzt [ZE126: Autogene / Autologe matrixinduzierte Chondrozytentransplantation, Anlage 2 des Fallpauschalenkataloges].

Die Abrechnung von Zusatzentgelten erfolgt gemäß Fallpauschalenkatalog zusätzlich zur DRG, wobei die Höhe des Zusatzentgeltes abhängig von der insgesamt erbrachten Leistungsmenge während des gesamten Klinikaufenthaltes ist.

Aus diesem Grund ist eine sorgfältige Dokumentation der zusatzentgeltfähigen Leistungen in der Patientenakte sowie die Kodierung des betreffenden OPS-Codes im Patientendatensatz unabdingbar.

Umfassende Informationen über das DRG-System können Sie auf den Internetseiten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK GmbH) auf www.g-drg.de erhalten.

Vergütung

- Die ACT wird von den Kassen vergütet.
- Die Vergütung erfolgt bei stationär durchgeführter ACT im Rahmen des G-DRG-Systems.
- Die Entnahmearthroskopie und die NOVOCART 3D Transplantation können als zweizeitiges Verfahren abgerechnet werden.
- Zusätzlich ist für die ACT ein bewertetes Zusatzentgelt festgesetzt.

Bitte beachten Sie, die Erläuterungen zur Kostenerstattung sind nicht gültig für Österreich und die Schweiz.

Ablauf und Logistik

Schnelle Lieferung



Entnahmeinstrumentarium [FR650]



Einmal-Entnahmetrephine für Knorpelbiopsie, ø 4 mm [FR660SU]



Kühlkoffer für Entnahme-OP: mit Entnahme-Trephine, Nährlösung und Blutmonovette

Nach Abschluss des nationalen gesetzlichen Genehmigungsverfahrens kann der Anwender die matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation mit NOVOCART 3D durchführen. Zur Entnahme des Gelenkknorpels wird jeder Kunde mit einem Entnahmeset ausgestattet. Dieses besteht aus dem unsteril zur Verfügung gestellten Entnahmeinstrumentarium (Handgriff für Einmal-Entnahmetrephine und Hammer) sowie einem Transportkoffer, welcher eine spezielle sterile Entnahme-Trephine, ein Fläschchen mit Nährlösung für die Knorpelbiopsie sowie eine Monovette für Patientenblut und eine entsprechende Kühlbox zum sicheren Transport der Knorpelbiopsie ins Labor, beinhaltet.

Die Zellkultur von NOVOCART 3D wird mit der Knorpelbiopsie (Knorpel-Knochenzylinder) und humanem Poolserum in Arzneimittelqualität hergestellt. Die Herstellungszeit von NOVOCART 3D beträgt drei Wochen, damit wird der OP-Termin für die Transplantation bereits bei Entnahme der Knorpelbiopsie festgelegt.

Zur Vliesbefestigung bei der Transplantation stehen ab Lager oder auch über den Aesculap Leihservice ebenfalls spezielle Instrumente mit einer großen Auswahl an verschiedenen Stanzen und Küretten zur Verfügung. NOVOCART 3D wird dazu rechtzeitig im bekannten Kühlkoffer von TETEC in die Klinik transportiert.

Wenn Sie Fragen zum Ablauf und der Logistik haben oder sich Planänderungen ergeben, können Sie sich gerne jederzeit an Ihren Ansprechpartner vor Ort wenden. Die länderspezifischen Kontaktadressen finden Sie auf Seite 2.



Kühlkoffer für Transplantation: mit NOVOCART 3D und Nahtmaterial



Instrumentarium für die Defektpräparation [FR720]



Instrumentarium für die Vliesbefestigung mit resorbierbaren Pins [FR720]

Logistikablauf im Überblick

Für die Entnahme des Gelenkknorpels werden Sie mit einem Entnahmeset (Einmal-Entnahmetrephine mit Zubehör und Transportkoffer) ausgestattet. Damit ist eine Knorpelentnahme jederzeit für Sie möglich.



Nach der Entnahme-OP wird der von Ihnen verplombte Transportkoffer (mit Knorpelbiopsien, 1 Monovette Patientenblut, OP-Protokoll und Kühlbox) in Ihrer Klinik abgeholt und zu der TETEC AG transportiert.



Innerhalb von drei Wochen wird bei der TETEC AG für Ihren Patienten NOVOCART 3D oder NOVOCART 3D XL hergestellt. 10 Tage vor dem geplanten OP-Termin zur Transplantation von NOVOCART 3D erfolgt eine Bestätigungsanfrage zum OP-Plantermin, sowie die Zusendung des Instrumentariums zur Vliesbefestigung.



Am Tag nach der Transplantations-OP wird das Leihinstrumentarium und der Transportkoffer bei Ihnen abgeholt und zurück zu Aesculap transportiert.



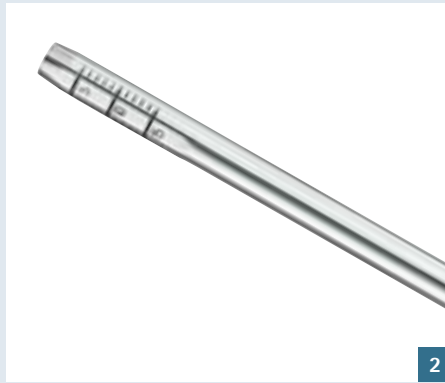
Die resorbierbaren Pins für die Vliesbefestigung werden in Siliconmagazinen bereitgestellt [FR736]

OP-Technik der matrixgestützten 3D-ACT

1. Eingriff: Knorpelentnahme



Vollschichtiger Gelenkknorpelschaden



Arthroskopische Knorpelentnahme mit Hilfe der Einmal-Entnahmetrephine



Sterile Nährlösung mit Knorpelbiopsie

Vor einer ACT ist eine MRT-Untersuchung zur Beurteilung der Knieinnensituation zu empfehlen. Die Indikationsstellung zur ACT oder einem anderen biologischen Rekonstruktionsverfahren muss jedoch grundsätzlich durch die arthroskopische Gelenkinspektion gesichert werden. Im Rahmen einer solchen diagnostischen Arthroskopie wird der Status des Gelenkinnenzustandes erhoben.

Sofern die genannten Kriterien zur Indikation und zu den Kontraindikationen überprüft sind, kann hierauf die Knorpelentnahme erfolgen.

Vor Beginn der Arthroskopie muss sich der verantwortliche Operateur davon überzeugen, dass der Patient ordnungsgemäß über die Operation aufgeklärt wurde und dass die Aufklärung schriftlich dokumentiert ist. Für die Operationsaufklärung des Patienten zur ACT mit NOVOCART 3D / NOVOCART 3D XL ist es notwendig, dass die standardisierten, mitgelieferten Aufklärungsbögen der Fa. TETEC bereits vor der Knorpel- und Blutentnahme verwendet werden. Der Operateur überzeugt sich ferner von der Vollständigkeit des Knorpelentnahme-Sets anhand der mitgelieferten Checkliste.

In diesem ersten Eingriff werden arthroskopisch mit dem bereitgestellten Entnahmeinstrumentarium (siehe Abb. 1 und 2 auf Seite 20) zwei Knorpel-Knochenzylinder (drei Knorpel-Knochenzylinder für NOVOCART 3D XL) aus einem nichttragenden Gelenkanteil, z. B. der interkondylären Notch, entnommen. Zunächst wird hierfür mit dem Arthroskop die interkondyläre Notch eingestellt und nach Stichinzision über einen zweiten Zugang unter arthroskopischer Sicht die sterile Einmal-Entnahmetrephine mit stumpfem Trokar eingebracht. Diese wird von Hand bis auf die subchondrale Knochenlamelle eingetrieben und anschließend mit Hilfe eines Hammers unter leichten Schlägen bis zu einer Einschlagtiefe von ca. 7 mm eingeschlagen. Nach Erreichen der Einschlagtiefe wird der Knorpel-Knochenzylinder unter leichten Drehbewegungen aus seinem Lager ausgezogen und die Trephine aus dem Gelenk genommen.

Die gewonnenen Knorpel-Knochenzylinder werden danach unverzüglich mit einer sterilen Pinzette in das zuvor etikettierte und erst unmittelbar vorher geöffnete Transportgefäß (Nalgene) mit der sterilen Nährlösung überführt. Um das Risiko einer möglichen Keimkontamination des Explantates zu minimieren ist das Transportfläschchen während der Entnahme der weiteren Knorpel-Knochenzylinder jeweils wieder zu verschliessen. Sind die zwei (oder drei) Knorpel-Knochenzylinder im Transportfläschchen, wird dieses fest verschlossen und in die dafür vorgesehene Aussparung der Versandbox gegeben.

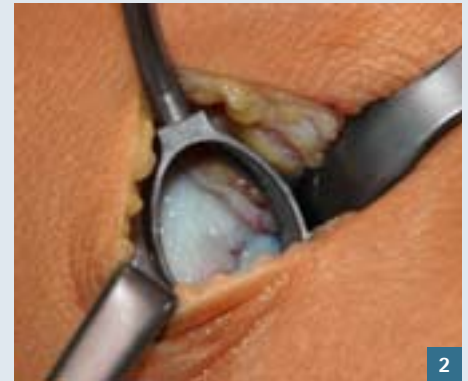
Bestimmung der Infektionsmarker

Zur Bestimmung der Infektionsmarker muss dem Patienten im Rahmen der Entnahme-OP eine Monovette Vollblut entnommen werden. Das voretikettierte Serumröhrchen muss vor der Blutabnahme ebenfalls mit dem Namen und dem Geburtsdatum des Patienten versehen werden. Die Blutabnahme kann perioperativ bzw. sollte möglichst zeitnah zum Rückversand des Transportkoffers zu TETEC durchgeführt werden. Das zur Blutentnahme mitgelieferte Serumröhrchen enthält kein Antikoagulum. Bitte verwenden Sie

2. Eingriff: Transplantation



Miniarthrotomie



Ein Stanzring wird bis auf die subchondrale Lamelle aufgedrückt

daher kein anderes als das mitgelieferte Serumröhrchen.

Nach der Operation wird der Transportkoffer mit den Biopsaten und der Monovette mit Patientenblut im Krankenhaus abgeholt und gekühlt zu TETEC transportiert. In den dortigen Speziallaboratorien werden aus den Biopsaten die Chondrozyten isoliert, in vitro vermehrt und auf das Trägermaterial aufgebracht.

Innerhalb von nur drei Wochen entsteht so NOVOCART 3D.

Rechtzeitig zum Transplantationstermin werden sowohl das Instrumentarium zur Vliesbefestigung als auch NOVOCART 3D zum Anwender geliefert. Die zweite Operation, die eigentliche matrixgestützte autologe Chondrozytentransplantation (3D-ACT), kann in Regional- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

Der operative Zugang zum Kniegelenk erfolgt offen durch eine parapatellare Arthrotomie, je nach Lage des Defekts entweder parapatellar medial oder lateral.

Nach Darstellung des Knorpelschadens wird die Defektgröße ausgemessen und der Defekt mit einer geeigneten Stanze umschnitten, wobei diese um den Defektbereich gelegt und bis auf die subchondrale Lamelle aufgedrückt wird.

Der Gelenkknorpel wird hierbei hörbar durchschnitten. Die Stanzenscheiden stehen in verschiedenen Größen und Formen zur Verfügung.

Ziel ist es, ein Defektlager definierter Größe zu schaffen, das möglichst nach allen Seiten von vitalem Knorpelgewebe umgeben ist.

Ist der Transportkoffer zum Rückversand an die TETEC AG bereit (Bitte um Beachtung der auszufüllenden Begleitdokumente), wird die Abholung direkt von TETEC (Deutschland) oder den B. Braun Aesculap Niederlassungen in Österreich und der Schweiz organisiert – bitte melden Sie sich nach erfolgter Entnahme kurz telefonisch bei Ihrem Ansprechpartner vor Ort. Die Übersicht der länderspezifischen Kontaktadressen finden Sie auf Seite 2.

OP-Technik der matrixgestützten 3D-ACT

2. Eingriff: Transplantation



3+4: Kürretage des Knorpelschadens



Präparierter Defektbereich: Die subchondrale Platte ist intakt, der Defekt nach allen Seiten von vitalem Knochengewebe umgeben

Nun wird innerhalb der Stanze der defekte Gelenkknorpel mit einer Kürette bis auf die subchondrale Lamelle reseziert. Bei der Defektpräparation ist darauf zu achten, dass die subchondrale Platte nicht durchbrochen wird.

Bei größeren Defekten kann ein gleichmäßiger Anpress- und Schneidedruck mit Hilfe des gekerbten Führungsstabs aus dem zur Transplantation bereit gestellten Instrumentarium erreicht werden.



Von außen unsteriles Transportgefäß mit Transplantat



Sterile Entnahme des Transplantats



Das Transplantat wird mit einem Stanzring passgenau ausgestanzt

Nach erfolgter Defektpräparation wird nun das Transplantat passend zugeschnitten, wobei die bei der Präparation verwendete Ringkürette Form und Größe des Transplantats vorgibt.

Dazu erfolgt die sterile Entnahme des Transplantats aus dem Transportgefäß.

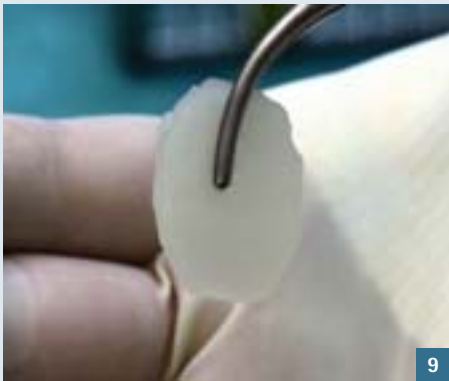
Das Transportgefäß ist von außen unsteril und wird dem Operateur daher vom Springer angereicht, der auch den Schraubverschluss öffnet. Dabei ist darauf zu achten, dass das unsterile Transportgefäß (Dose mit blauem Deckel) keinen Kontakt mit der sterilen Zone hat.

Das Transplantat befindet sich auf einer Polyethylenplatte und wird durch einen Metallrahmen auf dieser festgehalten. An dem nach oben geklappten Bügel dieses Metallrahmens kann das Transplantat zusammen mit der Nährlösung entnommen werden.

Nachdem das Transplantat auf den Beistelltisch abgestellt wurde, wird es nun mit demselben Stanzring, welcher auch bereits zur Defektpräparation verwendet wurde, größenkonfektioniert. Hierzu wird der Bügel der PE-Platte zur Seite geklappt und das Transplantat auf der PE-Platte ausgestanzt.

OP-Technik der matrixgestützten 3D-ACT

2. Eingriff: Transplantation



Das ausgestanzte Transplantat wird mit der beiliegenden Pinzette gefasst und in den Defekt eingelegt



Das Transplantat liegt passgenau im Defekt



Das Transplantat wird mit Einzelknopfnähten und / oder resorbierbaren Pins fixiert

Das Transplantat wird nun mit der beiliegenden Pinzette gefasst und so in den Defekt eingelegt, dass die offenporige zelltragende Seite des Vlieses (weist auf der Polyethylenplatte nach oben) der subchondralen Platte zugewandt ist und die abdeckende Schutzmembran (weist auf der Polyethylenplatte nach unten) dem Gelenkinnenraum. Das Transplantat darf nicht zu sehr gequetscht werden, weshalb ausschließlich eine Spezialpinzette zu verwenden ist, die über einen 1,5 mm Sperrblock verfügt.

Ist es aufgrund der Defektform oder -größe nicht möglich eine der Ringstanzen zu verwenden, wird der Defekt mit einem Skalpell scharf umrissen und freipräpariert. Die Defektform kann z. B. mit der Aluminiumverpackung des Nahtmaterials unter Verwendung einer Pinzette im Defekt anmodelliert und abgebildet werden. Das entstandene Muster kann dann mit der Schere ausgeschnitten werden.

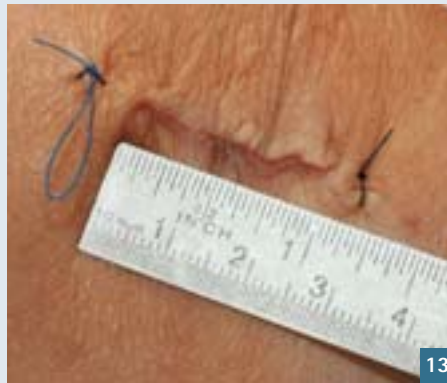
Bei Verwendung von NOVOCART 3D XL in einem sehr großen Defekt werden die aus den zwei NOVOCART 3D Vliesen ausgeschnittenen Teilstücke mit wenigen Stichen so zusammengenäht, dass der Defekt vollständig und passgenau abgedeckt wird. Hierfür wird resorbierbares Nahtmaterial (Monosyn 6/0) verwendet.

Die Fixation erfolgt wahlweise mit Einzelknopfnähten (Nahtmaterial liegt bei) und / oder resorbierbaren Pins. Das Einnähen des Transplantates erfolgt dabei mit einem atraumatischen, monofilen und resorbierbaren Faden der Größe 6/0 (Monosyn 6/0). Es wird empfohlen, mit Einzelknopfnähten von innen nach außen zu nähen; Knorpel und Transplantat sind dabei in voller Schichtdicke zu erfassen.

Die Befestigung des Transplantats mit resorbierbaren Minipins ist für Situationen vorgesehen, in denen sich das Transplantat aufgrund anatomischer Gegebenheiten überhaupt nicht – wie bei fehlendem Containment des Defekts – oder nur sehr schwer, z. B. nur mit einer erweiterten Öffnung des Kniegelenks (Arthrotomie), einnähen lässt. Die Befestigung des Transplantats alleine mit Minipins ist zwar möglich, jedoch nicht unbedingt zu empfehlen. Für die Befestigung des Transplantats im Defektbereich mit resorbierbaren Minipins steht ein speziell hierfür entwickeltes Instrumentarium zur Verfügung (siehe Abb. 6 auf Seite 21). Die Pins dürfen ausschließlich mit diesem Instrumentarium eingebracht werden.



Das Gelenk wird schichtweise verschlossen



Nach Befestigung des Transplantates muss das Kniegelenk ganz durchbewegt werden, um die Stabilität des Implantats zu überprüfen. Ist das Transplantat fest im Defektbereich fixiert und dessen Stabilität entsprechend geprüft, kann die Wunde schichtweise verschlossen werden.

Die genaue Technik der matrix-gestützten 3D-ACT und weitere Details können Sie den gesetzlichen Bestimmungen und der Standardarbeitsanweisung für die klinische Anwendung von NOVOCART 3D entnehmen.

OP-Technik der matrixgestützten 3D-ACT

Nachbehandlung

Die postoperative Nachbehandlung ist unabhängig von der Art der Fixierung des Trägers und wird vor allem von der anatomischen Lage des Defekts im Gelenk bestimmt. Es werden 2 grundsätzliche Möglichkeiten unterschieden: Defekte die sich in der Hauptbelastungszone des Gelenks befinden und die somit axial belastet sind und Defekte, die sich an der

Patella oder an deren korrespondierenden Gelenkfläche, also an der Trochlea femoris befinden und die nur bei Flexion des Gelenks belastet werden. Das Nachbehandlungsschema richtet sich in beiden Fällen nach den jeweiligen Empfehlungen der Fachgesellschaften für Unfallchirurgie (DGU) und Orthopädie (DGOOC).

Hauptbelastungszonen der Femurkondylen / Talusrolle:

- 48 Stunden Bettruhe
- Mobilisation am 2. postoperativen Tag nach Entfernung der Redondrainage(n)
- 20 kg Teilbelastung der operierten Extremität für 6 Wochen, freie Beweglichkeit (was durch begleitende physiotherapeutische Beübung sichergestellt wird)
- mind. 2 x täglich für 1 Stunde Bewegungsschiene (CPM)
- Ab der 7. Woche Belastungsaufbau um 30 kg / 2 Wochen bis zur Vollbelastung
- Nach Erreichen der Vollbelastung Radfahren und Schwimmen erlaubt, vorsichtiger Muskelaufbau durch isometrisches Training
- Sprung- und Laufsportarten sind erst nach einem Jahr erlaubt

Patella und retropatellares Gleitlager:

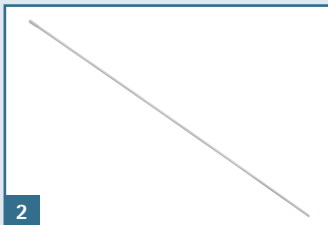
- Mobilisation am 2. postoperativen Tag nach Entfernung der Redondrainage(n). Die Flexion des Kniegelenkes wird durch eine IROM-Schiene für 6 Wochen auf 0-0-30° limitiert
- 20 kg Teilbelastung der operierten Extremität für 1 Woche
- Ab der 2. Woche Vollbelastung erlaubt
- Nach 6 Wochen Steigerung der Flexion um 30° alle zwei Wochen, ab 90° Flexion kann die IROM-Schiene abgenommen werden
- Nach Erreichen von 90° Flexion sind Radfahren und Schwimmen erlaubt, vorsichtiger Muskelaufbau durch isometrisches Training
- Sportarten mit hohem Sturzrisiko sind erst nach einem Jahr erlaubt

Neben der klinischen Nachuntersuchung empfehlen wir in Anlehnung an die Fachgesellschaften zur morphologischen Kontrolle der Defektregeneration die Durchführung einer MRT-Untersuchung ein Jahr nach durchgeführter Transplantation. Hierzu sollten knorpelspezifische Sequenzen verwendet werden. Zu empfehlen sind T2- und protonengewichtete Aufnahmen sowie für Magnetfeldinhomogenitäten sehr sensible Spinechosequenzen.

Bestellinformation



1



2



3



4

Für Bestellungen steht Ihnen jederzeit Ihr Ansprechpartner im lokalen Kundenservice zur Verfügung. Die Übersicht der länderspezifischen Kontaktadressen finden Sie auf Seite 2.

Autologes Chondrozyten-Präparat

TETEC-NOVOCART-3D	NOVOCART 3D [1 - 11 cm ²]
TETEC-NOVOCART-3D-XL	2 x NOVOCART 3D [1 - 11 cm ²]

Transplantatfixierung

FR736	Resorbierbare Pins zur Vliesbefestigung (3er Pack)
C0022310	Nahtmaterial zur Vliesbefestigung [MONOSYN VIOLETT 6/0 (0,7) 70 cm HRT13 (M)]

Einmal-Entnahmetrephine, steril

1	FR660SU	Einmal-Trephine ø 4 mm skaliert
2		inkl. Stößel

FR650 Entnahme-Instrumentarium

3	FR600R	Gewindegriff
4	FL045R	Hammer
	JF212R	Siebkorb
	JF932	Noppenmatte
	JF511	Einschlagtuch

Zusätzlich stehen Ihnen folgende Informationsmaterialien zur Verfügung:

L89501	Patienteninformationsbroschüre – Knorpelschäden biologisch heilen
M05011	Matrixgestützte 3D-ACT – Herstellungs- und Operationstechnik, DVD
051301	Patienteninformationsposter NOVOCART 3D
	Logistik-Ablaufposter NOVOCART 3D

Bestellinformation



FR720 Vliesbefestigungs-Instrumentarium		
1	FR739R	Knorpelkürette tropfenförmig, beidseitig scharf, 4 mm
2	FK664R	Scharfer Löffel
3	FR740R	Knorpelkürette rechteckig, beidseitig scharf, 4 mm
4	FL072K	Hammer
5	FR721R	Stanzring rund ø 15 mm
6	FR737R	Stanzring rund ø 28 mm
7	FR738R	Stanzring länglich 10 mm x 30 mm
8	FR730R	Stanzring oval 13 mm x 20 mm
9	FR731R	Stanzring oval 15 mm x 23 mm

10	FR722R	Stanzring oval 20 mm x 25 mm
11	FR723R	Stanzring oval 22 mm x 32 mm
12	FR724R	Stabilisierungsgabel
13	FR725R	Pinzette
14	FR726R	Führungsrohr mit Schieber zur Pinapplikation
15	FR727R	Bohrer
16	GC405R	T-Handgriff
	JF212R	Siebkorb
	JF511	Einschlagtuch
	JF932	Noppenmatte

Literatur

- [1] Behrens P et al.: [Indications and implementation of recommendations of the working group "Tissue Regeneration and Tissue Substitutes" for autologous chondrocyte transplantation (ACT)]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2004 Sep–Oct;142(5):529–39.
- [2] Dell'Accio F et al.: Molecular markers predictive of the capacity of expanded human articular chondrocytes to form stable cartilage in vivo. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul; 44(7):1608–19.
- [3] Pelttari K et al.: Secretion of matrix metalloproteinase 3 by expanded articular chondrocytes as a predictor of ectopic cartilage formation capacity in vivo. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):467–74.
- [4] Pietschmann MF et al.: Cell quality affects clinical outcome after MACI procedure for cartilage injury of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2009 Nov;17(11):1305–11.
- [5] Aicher WK et al.: Quality Assurance of Autologous Chondrocyte Transplantation (ACT) 4th ICRS Symposium Transactions. 15 – 18 June 2002, Toronto, Canada.
- [6] Gaissmaier et al.: Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials.* 2005 May;26(14):1953–60.
- [7] Nürnberger S et al.: The influence of scaffold architecture on chondrocyte distribution and behavior in matrix-associated chondrocyte transplantation grafts. *Biomaterials.* 2011 Feb;32(4):1032–40.
- [8] Brittberg M et al.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med.* 1994 Oct 6;331(14):889–95.
- [9] Minas T et al.: Autologous chondrocyte implantation for joint preservation in patients with early osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res.* 2010 Jan;468(1):147–57.
- [10] Peterson L et al.: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and longterm durability. *Am J Sports Med* 2002 Jan–Feb;30(1):2–12.
- [11] Peterson L et al.: Autologous chondrocyte implantation: a long-term follow-up. *Am J Sports Med.* 2010 Jun;38(6):1117–24.
- [12] Harris JD et al.: Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *J Bone Joint Surg Am.* 2010 Sep 15;92(12):2220–33.
- [13] Harris JD et al.: Failures, re-operations, and complications after autologous chondrocyte implantation – a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]
- [14] Ochs BG et al.: Remodeling of articular cartilage and subchondral bone after bone grafting and matrix-associated autologous chondrocyte implantation for osteochondritis dissecans of the knee. *Am J Sports Med.* 2011 Apr;39(4):764–73.
- [15] Mithoefer K et al.: Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee: an evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med.* 2009 Oct;37(10):2053–63.

Pharmazeutischer Hersteller und pharmazeutisches Unternehmen
TETEC AG | Aspenhastraße 18 | 72770 Reutlingen
Tel. +49 7121 5 14 87-60 | Fax +49 7121 5 14 87-61 | www.tetec-ag.de

TETEC – a B. Braun company

Vertrieb Österreich

B. Braun Austria GmbH | Aesculap Division | Otto Braun-Straße 3-5 | 2344 Maria Enzersdorf
Tel. +43 2236 4 65 41-0 | Fax +43 2236 4 65 41-177 | www.bbraun.at

Vertrieb Schweiz

B. Braun Medical AG | Seesatz 17 | 6204 Sempach
Tel. +41 58 258 50 00 | Fax +41 58 258 60 00 | www.bbraun.ch

Aesculap AG | Am Aesculap-Platz | 78532 Tuttlingen | Deutschland
Tel. (0 74 61) 95-0 | Fax (0 74 61) 95-26 00 | www.aesculap.de

Aesculap – a B. Braun company

Die Hauptproduktmarke Aesculap und die
Produktmarke NOVOCART sind eingetragene
Marken der Aesculap AG.

Technische Änderungen vorbehalten. Dieser
Prospekt darf ausschließlich zur Information
über unsere Erzeugnisse verwendet werden.
Nachdruck, auch auszugsweise, verboten.