

## **Leseempfehlung des AGA Research Komitees**

**Titel:** Effect of Autologous Expanded Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells or Leukocyte-Poor Platelet-Rich Plasma in Chronic Patellar Tendinopathy (With Gap >3 mm): Preliminary Outcomes After 6 Months of a Double-Blind, Randomized, Prospective Study

**Autoren:** Gil Rodas, Robert Soler-Rich, Joan Rius-Tarruella, Xavier Alomar, Ramon Balias, Lluís Orozco, Lorenzo Masci, Nicola Maffulli

**Referenz:** Am J Sports Med. 2021 Mar 30;363546521998725. doi: 10.1177/0363546521998725

**Hintergrund:** Tendopathien im Bereich der proximalen Patellarsehne („Patellaspitzensyndrom“) sind ein häufiges und schwierig zu behandelndes, chronisches muskuloskelettales Krankheitsbild. Studien zu verschiedenen therapeutischen Ansätzen, wie z.B. Krankengymnastik, Stoßwellentherapie, plättchenreichem Plasma (PRP) oder Corticosteroidinjektionen zeigten insgesamt inkonklusive Ergebnisse. Die Autoren der vorliegenden Studie wollten daher – basierend auf präklinischen Daten und der eigenen klinischen Erfahrung – eine prospektiv, randomisierte Studie zum Vergleich zweier therapeutischer Möglichkeiten initiieren.

**Fragestellung:** Ziel der Arbeit war es, den Effekt von leukozytenarmen „platelet rich plasma“ (Lp-PRP) bzw. mesenchymalen Stammzellen aus dem Knochenmark (BM-MSK) und einer progressiven Krankengymnastik zur Behandlung von chronischen, proximalen Tendopathien der Patellarsehne zu untersuchen.

**Methodik:** 20 männliche Patienten zwischen 18 und 48 Jahren mit einer chronischen Tendopathie im Bereich der proximalen Patellarsehne und versagter, mindestens viermonatiger konservativer Therapie wurden prospektiv in die Studie eingeschlossen. Als weiteres Einschlusskriterium galt eine intratendinöse Läsion von > 3mm sowie eine kaliberverdickte, hypoechogene Sehne. Nach der Randomisierung erfolgte eine Ultraschall-gestützte Injektion von entweder NaCl und im Verlauf BM-MSK aus dem Beckenkamm oder Lp-PRP. Die parallel dazu durchgeführte Krankengymnastik erfolgte unter Supervision für alle Studienteilnehmer.

Der primäre Endpunkt der Studie war Schmerz sowie entsprechend der Beschreibung der Autoren der „Victorian Institute of Sport Assessment Score“ für die Patellarsehne (VISA-P). Darüber hinaus wurde mittels Dynamometrie die Extensionskraft gemessen. Weitere Endpunkte der Studie beinhalteten die bildmorphologische Darstellung der strukturellen Eigenschaften der Patellarsehne nach Intervention.

Die Fallzahlkalkulation ergab eine Gruppengröße von 10 bei einer Effektgröße von 0,6, einer Power von 80% sowie einem 5%-igen Risiko eines Fehlers 1. Art.

**Zusammenfassung Ergebnisse:** Die beiden Studiengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich demographischer Daten ( $p > 0,05$ ). Allerdings war die prä-interventionelle Symptombdauer in der BM-MSK-Gruppe signifikant kürzer (11,8 vs. 35,2 Monate;  $p < 0,05$ ).

Der primäre Endpunkt der Studie, der VAS für Schmerz, hat sich insgesamt in beiden Gruppen nach der Intervention gebessert. Nach Injektion von BM-MSK kam es zu einer Schmerzregredienz im Alltag von  $4,2 \pm 2,1$  auf  $2,5 \pm 2,4$  (n.s.). Der VAS bei sportlichen Aktivitäten hat sich dabei von  $6,9 \pm 1,1$  auf  $3,1 \pm 2,9$  reduziert ( $p < 0,05$ ). In der Lp-PRP – Gruppe lagen die Schmerzen im Alltag bei  $3,1 \pm 1,2$  präinterventionell versus  $1,1 \pm 1,3$  postinterventionell ( $p < 0,05$ ). Beim Sport haben sich die Schmerzen von  $7,0 \pm 1,4$  signifikant auf  $1,9 \pm 1,2$  zurückgebildet ( $p < 0,05$ ). Insbesondere die Schmerzreduktion während sportlicher Betätigung war in einem Bereich, welcher über der „minimum clinically important difference“ (MCID) lag (1,3 – 3,0; Tashjian et al., J Shoulder Elbow Surg, 2009; Lee et al., Acad Emerg Med, 03).

Der VISA-P lag präinterventionell bei  $42,3 \pm 16,3$  in der BM-MSK – Gruppe und hat sich auf  $66 \pm 26,7$  verbessert ( $p < 0,05$ ). Nach Behandlung mit Lp-PRP waren die korrespondierenden VISA-P – Werte bei  $47 \pm 9,8$  bzw.  $72,9 \pm 17,3$  ( $p < 0,05$ ). Für beide Gruppen lag somit die Verbesserung im VISA-P – Score über der „minimum clinically important difference“ (MCID) von 13 (Hernandez-Sanchez et al., Br J Sports Med, 2014).

Weder der VAS für Schmerzen noch der VISA-P oder die Extensionskraft zeigten dabei einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen nach 6 Monaten ( $p > 0,05$ ). Insgesamt haben jedoch beide Therapien zu einer signifikanten Verbesserung aller subjektiven Scores nach 6 Monaten geführt ( $p < 0,05$ ).

Als sekundärer Endpunkt galt die Regeneration im Bereich des tendinösen Defekts, gemessen anhand von MRTs und Ultraschall. Dabei konnte eine signifikant kleinere Läsion nach Behandlung mit BM-MSK detektiert werden ( $p < 0,05$ ), wohingegen in der Lp-PRP-Gruppe keine wesentliche radiologische Sehnenregeneration nachgewiesen wurde ( $p > 0,05$ ).

Nach 3 Monaten konnten 80% der Patienten wieder den ursprünglichen Sport aufnehmen. Allerdings sind zu diesem Zeitpunkt nur 15% der Teilnehmer in den Wettkampfsport zurückgekehrt. Nach 6 Monaten konnten bereits 50% der Probanden am Wettkampfsport teilnehmen.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren schlussfolgerten, dass beide Therapieoptionen – gepaart mit gezielter Krankengymnastik – effektiv in der Behandlung von chronischen Tendopathien im Bereich der proximalen Patellarsehne sind. Insgesamt zeigte sich rein strukturell gesehen ein signifikanter Vorteil für die BM-MSK – Gruppe. Die Autoren empfehlen daher die Therapie mit Lp-PRP bzw. bei Versagen dieser Therapie die Injektion von BM-MSK.

**Kritische Interpretation:** Diese interessante Studie zeigt zwei Therapieoptionen bei chronischen, mit den üblichen Therapieoptionen frustriert therapierten, Tendopathien auf. Entgegen der bisherigen Evidenz wurde jedoch leukozytenarmes PRP verwendet und mit BM-MSK verglichen, wohingegen keine Kontrollgruppe herangezogen wurde, was neben der kleinen Fallzahl als Hauptkritikpunkt gesehen wird. Daher kann anhand der vorliegenden Daten nicht differenziert werden, ob die Injektionen oder die gezielte Krankengymnastik für den letztlich positiven Effekt verantwortlich gemacht werden kann. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine supervidierte, gezielte Physiotherapie die Domäne solcher Krankheitsbilder ist, ist eine derartige Kontrollgruppe unabdingbar. Bestenfalls hätte neben der isolierten Physiotherapie noch

eine weitere Kontrollgruppe mit isolierter Injektion von z.B. NaCl inkludiert werden sollen. Darüber hinaus müssen für die Therapieentscheidung auch legale Aspekte insbesondere bei Verwendung von mesenchymalen Stammzellen oder Stromazellen berücksichtigt werden. So wird in Deutschland vorgeschrieben, dass das Spender- und Empfängergewebe bei Stammzelltherapien identisch sein muss. Ähnlich verhält es sich in der Schweiz. Eine nicht-homologe Verwendung von Stammzellen ist somit weder in Deutschland noch der Schweiz erlaubt. In Österreich besteht noch Unklarheit, allerdings besteht nach vorheriger Genehmigung die Möglichkeit der therapeutischen Anwendung von Stammzellen.