

Advies van de Nederlandse Orthopaedisch Vereniging

Chirurgische behandeling van Kraakbeendefecten in de knie

NOV, 20 oktober 2011

Dit advies dient in gezien te worden binnen de context van de criteria zoals die zijn verwoord in de toelichting door het bestuur van de werkgroep Biotechnologie van de NOV op 11 september 2012. Deze is als bijlage aan het advies gehecht (pagina 30).

*Auteurs: prof dr DBF Saris, prof dr P Buma, prof dr SK Bulstra**

**De drie auteurs hebben gelijk bijgedragen aan de totstandkoming van dit document.*

Dit rapport is besproken in de vergadering van de biotechnologie werkgroep dd 26-02-2011.

Suggesties voor verbetering geleverd door een aantal leden van de leden van de werkgroep biotechnologie zijn verwerkt.

Disclosure:

Prof dr. S.K.Bulstra heeft geen enkel belang bij of contract met enige van de in dit rapport vernoemde industrieën.

Prof dr. D.B.F.Saris heeft met een aantal van de in dit rapport genoemde industrieën afspraken voor het geven van onderwijs. Daarnaast doet Professor Saris onderzoek in het veld van de regeneratieve medicine. Hij heeft dan ook afspraken voor het doen van laboratorium en klinisch onderzoek waarin een aantal van de genoemde producten een rol spelen. Deze contracten zijn opgesteld volgens de noemen van de FDA en garanderen daarmee de onafhankelijke positie van de onderzoeker. Daarnaast zijn deze contracten openbaar en mede ondertekend door de RvB van het UMCU.

Prof dr. P.Buma heeft geen enkel belang bij of contract met enige van de in dit rapport vernoemde industrieën.

Inhoud	Pagina
1. Samenvatting consensus chirurgische behandeling kraakbeendefecten in de knie	
1.1 Inleiding	3
1.2 Consensus bij kraakbeendefecten van de femur condyle	3
1.3 Consensus bij osteo-chondrale kraakbeendefecten van de femur condyle	4
1.4 Consensus bij kraakbeendefecten van de patella	4
1.5 Overzicht van chirurgische kraakbeenbehandelingen	5
2. Onderbouwing: Klinische evaluatie van kraakbeenletsel	
2.1 Inleiding	5
2.2 Diagnose van kraakbeenletsel	5
2.3 Natuurlijk beloop van kraakbeenletsel	7
2.4 Evaluatie van behandelingsresultaten	7
3. Onderbouwing: Chirurgische behandelingen	
3.1 Doelstelling van de behandeling	9
3.2 Predisponerende factoren	9
3.3 Inleiding chirurgische behandelopties	10
3.4 Beenmerg Stimulatie Technieken (BST)	11
3.5 Weefselvervangende operaties	13
3.5.1 Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)	13
3.5.2 Osteochondrale Allografting	14
3.6 Kraakbeen Celtherapie	15
3.7 Uitkomsten uit direct vergelijkende studies	20
3.7.1 OAT versus MF en ACI	20
3.7.2 Kraakbeen Celtherapie versus MF	20
4. Te verwachten kraakbeenherstel technieken in de nabije toekomst.	
4.1 Synthetische pluggen	21
4.2 Stamcel therapie	23
5. Referenties	24

1. Samenvatting consensus chirurgische behandeling kraakbeendefecten in de knie

1.1 Inleiding

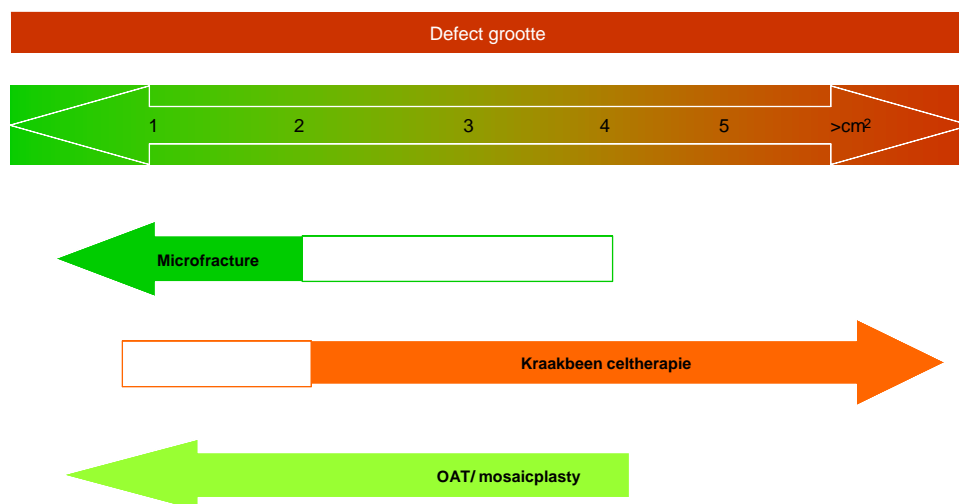
Het doel van dit stuk is een consensus ten aanzien van chirurgische behandeling van kraakbeendefecten in de knie weer te geven. In dit hoofdstuk wordt via schema's een summarie gepresenteerd. In de hoofdstukken 2 en 3 wordt de onderbouwing hiervoor besproken.

De consensus kraakbeenchirurgie voor kraakbeendefecten in de knie is met name gebaseerd op de uitkomsten uit direct vergelijkende studies tussen verschillende chirurgische ingrepen bij kraakbeendefecten, waarbij de uitkomstparameters 'klinische effectiviteit' op korte en middellange termijn en 'kwaliteit van het herstelweefsel' zijn onderzocht. Daarnaast is de Nederlandse behandelnorm en standaard praktijkvoering alsmede implementatie van nieuwe behandelstrategieën in deze overweging meegenomen.

De keuze van de uiteindelijke chirurgische behandeling is mede gebaseerd op de predisponerende factoren die bij de individuele patiënt aanwezig zijn. Drie predisponerende factoren, te weten locatie van het defect, grootte van het defect en diepte van het defect hebben een leidende rol bij de keuze van de behandeling. Naast deze initiële uitgangspunten ligt bij de keuze van de behandelmethode tevens de focus voor een belangrijke mate op de stand van het been, de status van de meniscus en de leeftijd van het defect.

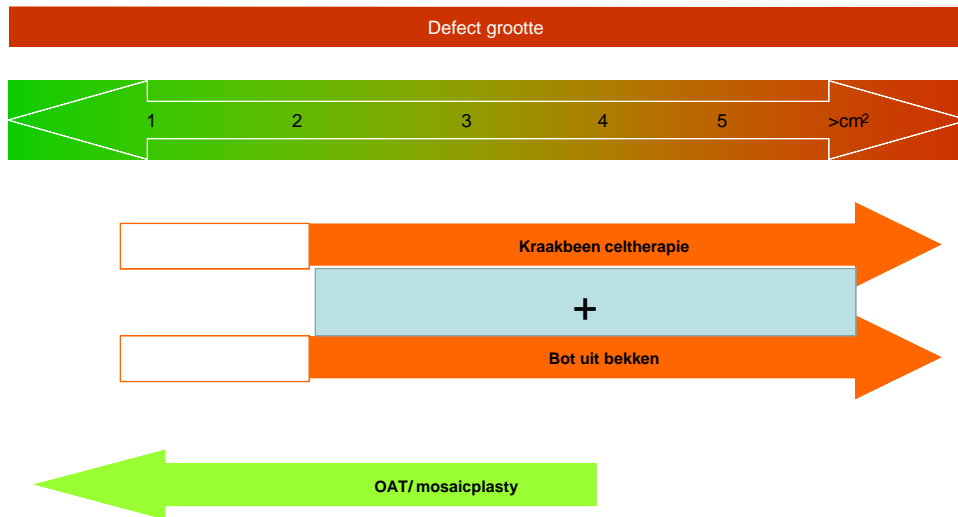
1.2 Consensus bij kraakbeendefecten van de femur condyle

Figuur 1: Consensus gebaseerd op kraakbeendefecten van de femur condyle ICRS graad III/IV



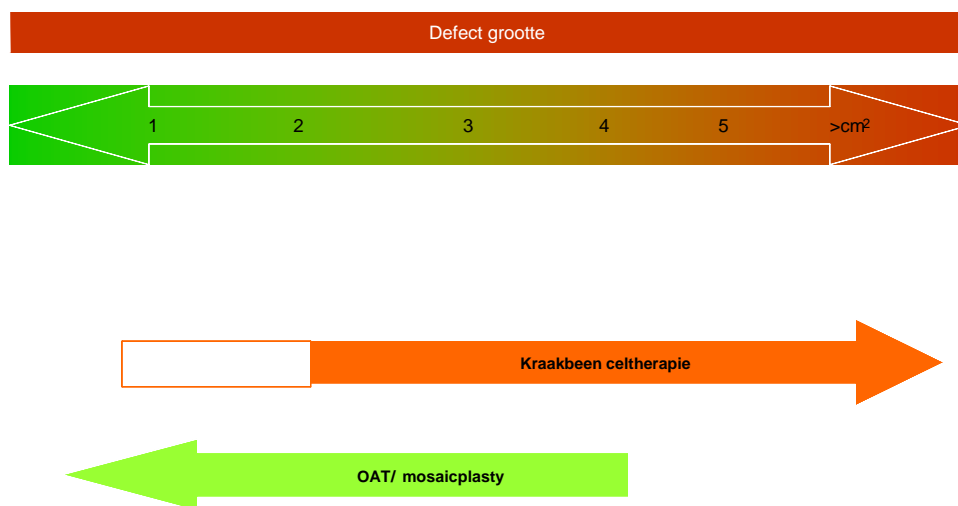
1.3 Consensus bij osteo-chondrale kraakbeendefecten van de femur condyle

Figuur 2: Consensus gebaseerd op kraakbeendefecten graad V, osteochondrale defecten



1.4 Consensus bij kraakbeendefecten van de patella

Figuur 3: Consensus gebaseerd op kraakbeendefecten van de patella ICRS graad III/IV



2. Onderbouwing: Klinische evaluatie van kraakbeenletsel

2.1 Inleiding

Kraakbeenletsels komen frequent voor in het kniegewricht (Curl et al. 1997)¹. Hjelle et al. 2002² hebben in een retrospectieve analyse van artroscopiën (kijkoperaties) vastgesteld dat in 61% van de onderzochte patiënten één of meerdere kraakbeenletsels werden aangetroffen. De kraakbeenletsels waren voor het overgrote deel gelokaliseerd op de femur condyle (58%). Defecten ICRS graad III of IV met een grootte van minimaal 1 cm² werden gevonden in 5,3% van alle artroscopiën in patiënten jonger dan 40 jaar (6,1% jonger dan 45, en 7,1% jonger dan 50 jaar). Hoewel een extrapolatie naar de gehele populatie lastig is te maken op basis van artroscopiën alleen, komen per jaar circa 3.000-5.000 patiënten in Nederland in aanmerking voor behandeling van kraakbeendefecten door middel van enige vorm van chirurgische behandeling.

2.2 Diagnose van kraakbeenletsel

Naast anamnese en grondig klinisch onderzoek dienen ook een aantal technische onderzoeken te worden uitgevoerd om tot een uiteindelijke definitieve diagnose van kraakbeenletsel te komen.

1. Beeldvorming;

MRI;

MRI is de meest geschikte niet-invasieve beeldvormende techniek. Kraakbeen kan direct beoordeeld worden door middel van een MRI scan of door middel van een CT scan. Om het contrast van de MRI scan te verhogen kan een contrastmiddel (gadolinium verbindingen) direct in gewricht of in de bloedbaan geïnjecteerd worden. Deze techniek kan ingezet worden om een kraakbeendefect vroeg op te sporen.

Röntgenfoto's;

Op röntgenfoto's is kraakbeen niet zichtbaar. Röntgenfoto's kunnen wel noodzakelijk zijn voor een pre-operatieve planning en geven waardevolle informatie over eventuele losse botfragmenten, tekenen van artrose (gewrichtsspleetvernauwing, subchondrale sclerose, cystes, osteofyten) en de stand van het gewricht. De criteria van "Kellgren en Lawrence" worden gebruikt voor de radiologische classificatie van artrose, ongeacht de aanwezigheid van klachten. De graad van radiologische artrose wordt aangegeven op een vijf-puntsschaal aan de hand van gewrichtsspleetvernauwing en osteofytvorming.

Arthroscopie (kijkoperatie);

MRI alleen is niet afdoende in het vaststellen van de grootte en ernst van het kraakbeenletsel. Met een arthroscopie kan de knie in detail gevisualiseerd worden, ter evaluatie van de anatomische integriteit van het gewricht. Arthroscopie kan helpen bij de bepaling van de grootte van het defect en of

het een geïsoleerd defect betreft. Tevens kan arthroscopie een goed beeld geven van de status van het ‘niet-aangedane’ overige kraakbeen.

2. Score systemen;

De standaard voor het evalueren van een gewrichtsoppervlak (kraakbeen en subchondraal bot) zijn ontwikkeld door de International Cartilage Repair Society (ICRS). (ICRS cartilage injury evaluation package: www.cartilage.org).³ Deze maakt het mogelijk een prognostische analyse te doen van het beschadigde kraakbeen en geven richting bij het selecteren van een behandelprotocol. Het ICRS scoresysteem onderscheidt 5 graden van kraakbeenletsel:

Graad I: het letsel presenteert zich als een zachte plaats met minder weerstand dan het omliggende, gezonde kraakbeen,

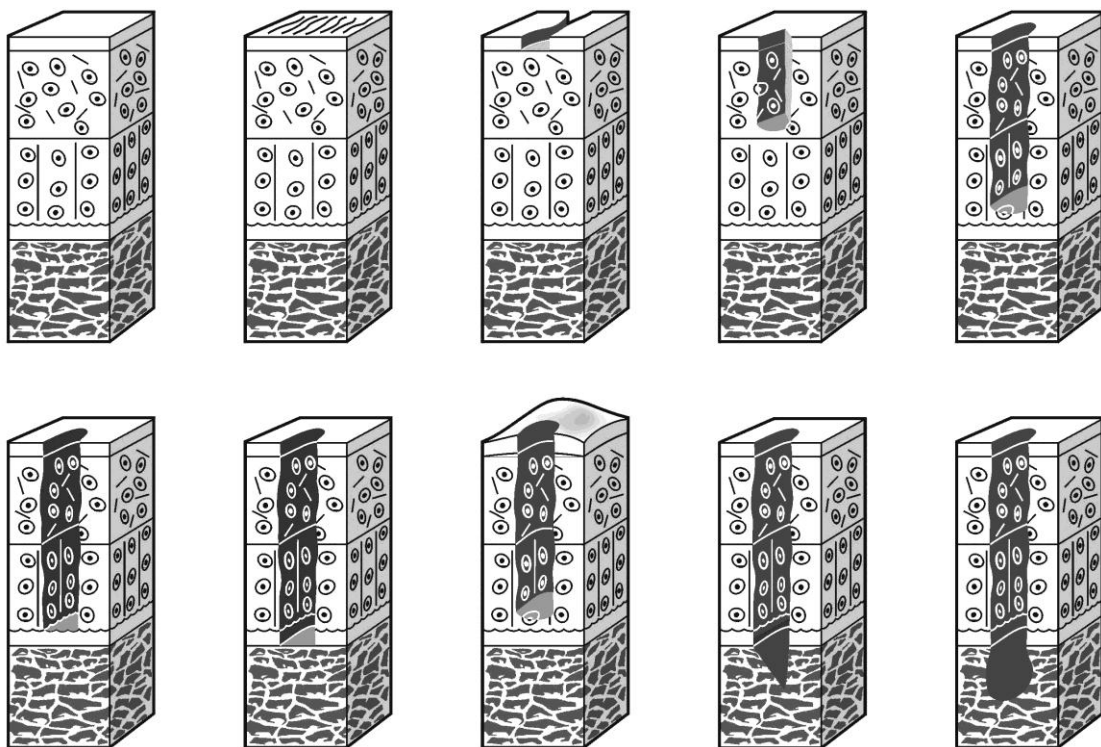
Graad II: er zijn oppervlakkige scheuren/defecten in het kraakbeenoppervlak; aantasting van minder dan de helft van de totale dikte,

Graad III: de scheuren zijn veel dieper, het zijn echte kloven geworden; aantasting van meer dan de helft van de totale dikte,

Graad IV: de scheur reikt tot aan het subchondrale bot, dwars door alle kraakbeen heen; aantasting van de totale dikte,

Graad V: “full-thickness” aantasting met daarbij ook betrokkenheid van het osteochondrale bot.

Uiteraard zijn er ook nog een aantal klinische score systemen gebaseerd op pijn (VAS score), gecombineerde pijn en functie scores (KOOS score) en functionele scoringsystemen (IKDC).



Figuur 4: Weergave van de vijf graden van het ICRS score systeem

2.3 Natuurlijk beloop van kraakbeenletsel

Articulair kraakbeen in volwassenen is a-vasculair, heeft geen innervatie en heeft geen lymfeafvoer, waardoor de natuurlijke genezingscapaciteit van beschadigd kraakbeen over het algemeen als vrij laag wordt ingeschat. Kraakbeenletsel dat beperkt blijft tot alleen het kraakbeen en niet doordringt in het subchondrale bot stimuleert slechts een beperkte kortdurende reactie bij de omringende chondrocyten, welke bestaat uit proliferatie en toegenomen matrixturnover. Hoewel de kraakbeencellen gedurende het gehele leven extracellulaire matrix blijven produceren zijn ze, vanwege het ontbreken van de capaciteit een inflammatoire respons te genereren, ineffectief in het reageren op letsel. Als het letsel echter subchondraal doorloopt tot in het beenmerg, komen mesenchymale cellen vanuit het beenmerg in het defect om vervolgens het defect te vullen met een fibreus regeneraat. Hierbij wordt een soort littekenweefsel ('fibrocartilage', dat voornamelijk uit collageen type I bestaat) gevormd. Dit is een substituut voor het articulaire kraakbeen met aantoonbaar biomechanisch mindere eigenschappen in vergelijking met gezond hyalien kraakbeen. Indien kraakbeenletsel onbehandeld blijft zou dit kunnen leiden tot kraakbeendegeneratie en uiteindelijk artrose als gevolg kunnen hebben.

2.4 Evaluatie van behandelingsresultaten

- Histologische evaluatie;

De ICRS werkgroep heeft in 2002 een leidraad ontwikkeld voor de verwerking, fixatie en kleuring van biopten (Mainil-Varlet et al. 2003)⁴. Een aanbeveling van de werkgroep is dat de kleuring van biopten specifieke kleuringen voor proteoglycanen en collagenen typen I en II zou moeten bevatten. In 2009 is een update versie de ICRS II score gebruikmakend van een VAS schaal beschikbaar gekomen. Voor het nemen van biopten is altijd een ethische afweging noodzakelijk. Ten slotte gaat men een klein stukje van het herstelweefsel weer verwijderen tijdens een arthroscopie voor histologisch onderzoek. In de meeste studies is het nemen van biopten dan vaak ook beperkt tot een beperkt deel van de geïncludeerd patiënten en beperkt tot één biopt na ca 1 of 2 jaar na de indexoperatie.

- Beeldvorming;

MRI kan worden ingezet om enerzijds het kraakbeendefect vroeg op te sporen, anderzijds kan deze techniek ook ingezet worden om het herstel van het weefsel na de ingreep te kunnen volgen. Bachmann et al. 2004⁵ laten zien dat MRI een gevestigde methode is voor het monitoren van kraakbeenherstel. Morfologische aspecten, zoals de vorm van het gevormde kraakbeen, de dikte van het gevormde kraakbeen als ook de veranderingen in de loop van de tijd kunnen postoperatief berekend worden door gebruik te maken van MRI. Het MOCART (Magnetic resonance observation of cartilage repair tissue, Marlovits et al. 2004)⁶ score systeem is een classificatie en graderingsysteem waarmee meerder aspecten van het kraakbeenherstelweefsel beoordeeld kan worden (zie schema).

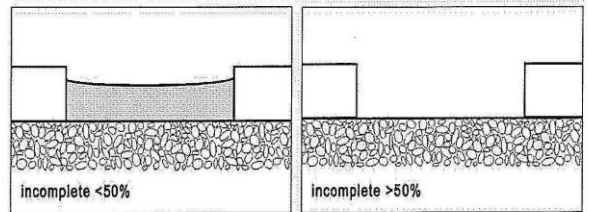
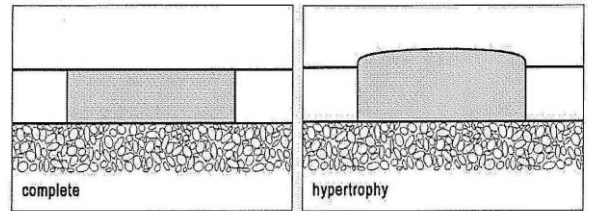
Figur 5: MOCART score⁶.

Cartilage repair tissue assessment: grading and point scale

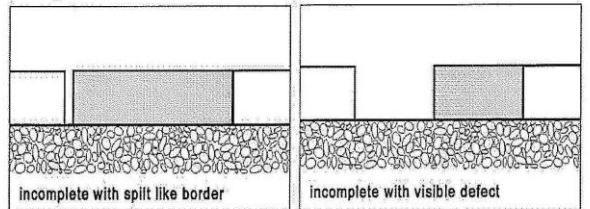
Variables

1. Degree of defect repair and filling of the defect
 - Complete (on a level with adjacent cartilage)
 - Hypertrophy (over the level of the adjacent cartilage)
 - Incomplete (under the level of the adjacent cartilage; underfilling)
 - >50% of the adjacent cartilage
 - <50% of the adjacent cartilage
 - Subchondral bone exposed (complete delamination or dislocation and/or loose body)
2. Integration to border zone
 - Complete (complete integration with adjacent cartilage)
 - Incomplete (incomplete integration with adjacent cartilage)
 - Demarcating border visible (split-like)
 - Defect visible
 - <50% of the length of the repair tissue
 - >50% of the length of the repair tissue
3. Surface of the repair tissue
 - Surface intact (lamina splendens intact)
 - Surface damaged (fibrillations, fissures and ulcerations)
 - <50% of repair tissue depth
 - >50% of repair tissue depth or total degeneration
4. Structure of the repair tissue
 - Homogen
 - Inhomogen or cleft formation
5. Signal intensity of the repair tissue
 - Dual T2-FSE
 - Isointense
 - Moderately hyperintense
 - Markedly hyperintense
 - 3D-GE-FS
 - Isointense
 - Moderately hypointense
 - Markedly hypointense
6. Subchondral lamina
 - Intact
 - Not intact
7. Subchondral bone
 - Intact
 - Edema
 - Granulation tissue, cysts, sclerosis
8. Adhesions
 - No
 - Yes
9. Synovitis
 - No synovitis
 - Synovitis

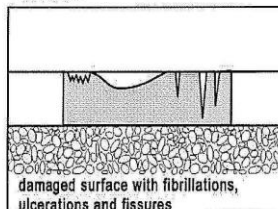
filling of the defect



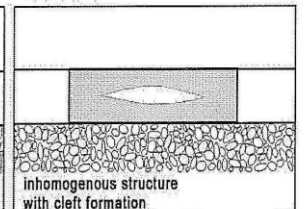
integration to border zone



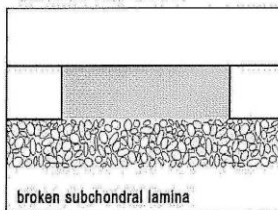
surface



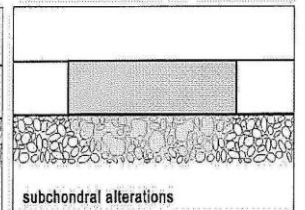
structure



subchondral lamina



subchondral bone



- Arthroscopie

Middels een arthroscopie kan macroscopisch de kwaliteit van het herstelweefsel en de mate van integratie in het gezonde kraakbeen worden geëvalueerd. Het “Cartilage repair assessment” is een onderdeel van het ICRS cartilage injury evaluation package en kan gebruikt worden bij de artroscopische evaluatie na kraakbeenherstelchirurgie.

Verfijning en standaardisatie van de evaluatie methoden in combinatie met lange termijn uitkomstonderzoek over een periode van 10-15 jaar dient te leiden tot meer inzicht in de correlatie tussen de kwaliteit van het kraakbeenherstelweefsel en de klinisch prognose.

3 Onderbouwing: Chirurgische behandelingen

3.1 Doelstelling van de behandeling

Verschillende doelen kunnen worden nagestreefd bij het kiezen van een behandeling van kraakbeendefecten in de knie. Het is van belang onderscheid te maken tussen het bereiken van symptoomvermindering en goed functieherstel voor de patiënt voor een relatief kort tijdsbestek tegenover het ultieme doel om artroseontwikkeling te voorkomen en het streven naar volledig herstel van gewrichtsfunctie voor het resterende leven van de patiënt.

De chirurgische behandelingen hebben als doel het gewrichtsoppervlak te herstellen en de gewrichtsfunctie te normaliseren, in ieder geval totdat een geschikte leeftijd bereikt is om een gewrichtsvervangende operatie toe te passen.

Reeds eerder is aangegeven dat er tijdens een artroscopie tot 61% van de gevallen er een kraakbeendefect gediagnosticeerd kan worden. Hoewel kraakbeen een slechte genezingscapaciteit heeft, is het beloop van zowel behandelde als onbehandelde kraakbeendefecten niet geheel bekend. Hierdoor strekt het tot aanbeveling om te overwegen om asymptomatische graad 3 en 4 letsels niet te behandelen. Van graad 5 (osteocondrale) letsels bij (jong) volwassenen is het bekend dat ze in 90% lijden tot (vroegtijdige) OA (Linden 1977)⁶¹. Derhalve kan dient een chirurgische behandeling met een graad 5 letsel in de patiënt met weinig of geen klachten toch overwogen te worden.

3.2 Predisponerende factoren

Wanneer en met welke techniek een kraakbeenletsel in de knie kan worden behandeld is afhankelijk van meerdere factoren, waaronder:

- Klachten en bevindingen tijdens het lichamelijk onderzoek,
- uitkomsten diagnostische beeldvorming,
- leeftijd van de patiënt.
 - Vele klinische studies demonstreren betere klinische uitkomsten bij patiënten jonger dan 30 jaar ongeacht welke behandeloptie gekozen is

(Bentley et al. 2003⁷, Gudas et al. 2005⁸, Knutsen et al. 2004⁹, Saris et al. 2008¹⁰, Bekkers et al. 2009¹¹).

- BMI van de patiënt,
- activiteitsgraad (sporter, administratief medewerker) (Bekkers et al. 2009)¹¹,
- stand van het been, een asafwijking van 5 graden of meer heeft een slechtere prognose. Het wordt dan ook aanbevolen om deze voor het herstel van het kraakbeen defect te corrigeren.
- Locatie van het defect,
- karakteristieken van het defect (grootte en diepte van het letsel, lateraal of mediaal defect, of het letsel “constrained of “unconstrained” en of het letsel (in geval van graad 5, “shoulder” of “unshoulder” is) (Bekkers et al. 2009)¹¹.
 - De grootte van het defect is een belangrijk gegeven bij het selecteren van een behandeloptie (Bekkers et al. 2009)¹¹.
 - De diepte en de mate van subchondraal bot dat betrokken is bij het letsel dient te worden onderzocht omdat het de behandelopties kan beperken.
- Biologische leeftijd van het gewricht,
- status tegenoverliggende tibia en/of patella.
 - Voor de chirurgische behandeling van een kraakbeendefect is het noodzakelijk dat het tegenoverliggende (articulerende) kraakbeen geen abnormaliteiten/defecten vertoont. De aanwezigheid van meerdere defecten met een degeneratieve verandering van het tegenoverliggende kraakbeenoppervlak noodzaakt voorzichtig te zijn met het toepassing van de chirurgische technieken in de behandeling van kraakbeenletsel. Ondanks dat het mogelijk is meerdere afgeijnde, focale defecten te hebben, duidt een dergelijke bevinding meestal op een kraakbeendegeneratie. Door de status van het tegenoverliggende kraakbeenoppervlak in het gewricht te evalueren kan deze informatie mede een bijdrage leveren om de mate van chronische schade te bepalen.
- Tijdstip waarop het letsel is opgetreden (oud of vers letsel).
 - Behandeling van ‘oude’ defecten met een verstoorde gewrichtshomeostase hebben een significant slechter resultaat na chirurgische herstellpogingen dan behandeling van ‘verse’ defecten in een verder normaal gewricht (Mithoefer et al. 2005¹², Saris 2003¹³, Nehrer et al. 1999¹⁴).
 - ‘Verse’ defecten kunnen wel met kraakbeenceltherapie behandeld worden, terwijl artrose nog niet met kraakbeenceltherapie behandeld wordt.
- Eventueel geassocieerde letsels van het gewricht (meniscusscheuren, ACL ruptuur, eventueel letsel tegenoverliggende tibia),
- status van de meniscus,
- status van het subchondrale bot.
 - De structuur van het subchondrale bot speelt een belangrijke rol in het proces van de pathogenese van kraakbeenletsel. Het is belangrijk ook de structuur van het subchondrale bot in acht te nemen bij de keuze van behandeling van een kraakbeenletsel, als ook in de evaluatie van de resultaten na verloop van tijd en in het bepalen van de prognose voor de patiënt (Gomoll et al. 2010)¹⁵.

- Eventuele eerdere behandelingen. Indien een defect eerder behandeld is, is de prognose van de 2^e behandeling slechter. (Minas et al)⁴⁵
- De voorkeur voor een ingreep van de chirurg.
- De ervaring van een chirurg met een specifieke ingreep.

3.3 Inleiding chirurgische behandelopties

Beschrijving van de chirurgische technieken

Arthroscopische lavage en debridement zijn bedoeld om kraakbeendebris en eventuele losse weefselresten, welke verdere achteruitgang of ontsteking van het gewricht zouden kunnen veroorzaken, op te ruimen. In het geval van een kraakbeenletsel ICRS graad I/II is dit meestal al een afdoende techniek om een betere homeostase van het gewricht, symptoomvermindering en herstel van gewrichtsfunctie te bereiken. In het geval van een kraakbeenletsel ICRS graad III, IV of V worden deze technieken toegepast om het gebied waarop de kraakbeen behandeling zal gaan plaatsvinden schoon te maken alvorens met de chirurgische kraakbeenbehandeling te starten.

De volgende chirurgische technieken voor de behandeling van kraakbeenletsel kunnen worden onderscheiden:

- **Beenmerg Stimulatie Technieken (BST; 3.4)**
- **Weefselvervangende operaties (3.5)**
 - Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT; 3.5.1)
 - Osteochondrale Allografting (OA; 3.5.2)
- **Kraakbeen Celtherapie (3.6)**

Chirurgische behandeling van kraakbeenletsel kan gecombineerd worden met een peri-articulaire osteotomie. Deze techniek kan worden toegepast met als doel de belasting op het gedeelte van het kraakbeen met de meest ernstige beschadiging te verminderen, om regio's met intact kraakbeen in positie te brengen tegenover regio's zonder gewrichtskraakbeen, of om standsafwijkingen of incongruentie te corrigeren. Evenzo kan een kruisbandreconstructie worden gecombineerd met kraakbeenchirurgie omdat bekend is dat het resultaat van kraakbeenherstel inferieur is bij blijvende instabiliteit. Dergelijke gecombineerde ingrepen hebben een smal indicatie gebied en kunnen best in centra worden gedaan i.v.m. indicatie, ervaring en nabehandeling eisen en documentatie noodzaak.

3.4 Beenmerg Stimulatie Technieken (BST)

De techniek

Beenmerg Stimulatie Techniek (BST) gaat uit van het natuurlijk herstellend vermogen door stamcellen vanuit het beenmerg. Deze techniek waarbij kleine gaatjes worden gemaakt in het subchondrale bot zorgt dat er stamcellen kunnen migreren naar de plaats van het kraakbeendefect om daar herstelweefsel aan te maken. De techniek leidt tot de vorming van herstelweefsel dat voornamelijk bestaat uit 'fibrocartilage', dat veel minder collageen type II bevat dan

gewrichtskraakbeen en meer type I collageen bevat. Met name in preklinisch onderzoek is vastgesteld dat de biomechanische eigenschappen van dit fibreuze kraakbeen minder zijn dan gewrichtskraakbeen (voor referenties zie discussie van referentie 20).

De verschillende vormen van BST zijn abrasie (abrasie arthroplastiek, shaving arthroplastiek), microfractuur behandeling (MF) en subchondraal boren. De MF procedure is gepopulariseerd door Steadman et al. (1994)¹⁶ en kan uitgevoerd worden tijdens een arthroscopie.

Klinische effectiviteit

Onder andere Knutsen et al. 2004⁹ en 2007¹⁷ demonstreerden een significante verbetering in zowel functionele als klinische parameters (SF-36) in patiënten met een symptomatisch kraakbeenletsel 2 en 5 jaar na de MF ingreep. De techniek resulteert in symptoomverbetering in 60-80% van de patiënten (Mithoefer et al. 2005¹², Steadman et al. 2003¹⁸). Steadman et al. 2003¹⁸ en Gill et al. 2001¹⁹ laten eveneens gunstige middellange termijn uitkomsten zien.

In contrast met deze studies laten een aantal studies met een follow-up van ≥ 36 maanden zien dat de initiële significante verbeteringen in uitkomsten op de middellange termijn later significant verslechteren (Kreuz et al. 2006)²⁰. Mithoefer et al. 2005¹² demonstreerden dat de IKDC (International Knee Documentation Committee) score, de SF-36 lichamelijke score en de ADL (activities of daily living: algemene dagelijkse levensactiviteiten) score weliswaar verbeterde tot 24 maanden na de ingreep, maar dat de IKDC score significant verslechterde na 24 maanden ($p < 0.05$), waarbij 48 maanden na de MF ingreep geen significant verschil meer te zien was in de IKDC score ten opzichte van de pre-operatieve IKDC scores.

Indien de patiënt gedurende voldoende lange tijd (3-5 jaar) baat heeft gehad bij de behandeling dan bestaat de mogelijkheid de techniek een tweede of zelfs een derde keer te herhalen. Hiermee kan een relatief lange periode worden overbrugd met een relatief eenvoudige en goedkope ingreep.

Kwaliteit herstelweefsel

De studies van Knutsen et al. 2004^{9, 17} laten na respectievelijk een follow up van 2 en 5 jaar geen verschillen zien in de kwaliteit van het herstelweefsel na histologische score van biopten tussen ACI en MF. Een interessante conclusie van deze studie is ook dat er geen correlatie werd gevonden tussen histologische bevindingen en klinische uitkomst.

Een aantal studies laten na een middellange follow-up tijd een variabele of incomplete vulling met MRI van het defect met herstelweefsel zien. Ook is in een vrij groot percentage van de biopten een fibreus herstelweefsel te zien in plaats van hyaline herstelweefsel. (Kreuz et al. 2006²⁰, Mithoefer et al. 2005¹², Gudas et al. 2005⁸). Met name in de studie van Kreuz²⁰ wordt in de discussie aandacht besteed aan de klinische significantie van dit type herstelweefsel met name aan de hand van de uitkomst van dierproeven. Een aantal lange termijn dierproeven in met name konijn (tot 48 maanden) hebben aangetoond dat het herstelweefsel langzaam maar zeker in kwaliteit afneemt. Een factor van belang bij de afname is de sclerosering van het subchondrale bot. Of dit ook in patiënten een rol speelt is nog niet bekend. De veronderstelling dat fibreus kraakbeen op lange termijn slechter is voor de klinische effectiviteit van kraakbeen hersteltechnieken heeft alles te maken met de aantoonbaar slechtere biomechanische eigenschappen

van dit soort kraakbeen (zie discussie in referentie 20 voor de referenties van dit stuk tekst).

Een tweetal studies laat betere klinische uitkomsten en kraakbeenherstelweefsel van een betere kwaliteit zien bij de behandeling met MF in patiënten met kleinere kraakbeendefecten ($< 2\text{cm}^2$) (Gudas et al. 2005)⁸, (Knutsen et al. 2007).¹⁷

Conclusie en consensus

De resultaten van de behandeling met MF zijn over het algemeen goed in kleine defecten. In een recente systematische review (Mithoefer et al. 2009²¹) wordt geconcludeerd dat MF in de knie op korte termijn een effectieve behandeling is waarbij de functionaliteit duidelijk verbetert. Er zijn nog onvoldoende data over de effectiviteit van MF op middellange en lange termijn. Er zijn aanwijzingen dat de klinische functionaliteit zou kunnen verminderen op middellange termijn, met name bij de jonge en de actieve patiënten. Of deze afname te maken heeft met de mindere biomechanische kwaliteit van het herstelweefsel is nog onbekend. Een recent vastgesteld nadeel is het ontstaan van bot overgroei in het centrum van de originele laesie die aanleiding geeft tot snel verlies van dikte van het bedekkende weefsel met schade aan overliggend kraakbeen²¹.

De consensus ten aanzien van BST is dat deze technieken, mits goed uitgevoerd en nabehandeld, nauwelijks tot geen schade aanbrengen aan het gewricht en een vrij grote kans bieden op verbetering van de symptomatologie. De behandeling werkt ten minste symptoomverbeterend gedurende ongeveer 3-5 jaar. Afgeraden moet worden MF te gebruiken in de patella door het ontbreken van voldoende stamcellen in dat bot. Daarnaast is MF niet geschikt voor behandeling van osteochondrale defecten. Gebaseerd op de huidige kennis is MF vanuit effectiviteit en chirurgisch-technisch oogpunt een goede 1^e lijns behandelkeuze bij een patiënt met een onbehandeld kraakbeendefect zonder onderliggend bot verlies en kleiner dan 2cm^2 . Voordelen van MF zijn dat het diverse malen kan worden herhaald indien de patiënt er gedurende een periode van 3-5 jaar voldoende baat bij heeft gehad, het een one-stage procedure is, en het is relatief goedkoop.

3.5 Weefselvervangende operaties

3.5.1. Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)

De techniek

De chirurgische techniek en devices voor het transplanteren van autologe kraakbeen weefseltransplantaten, de zogenaamde "Osteochondral Autografting Transplants" (OATs) zijn ontwikkeld door Hangody et al. in 1994²² en Bobic et al. in 1996²³. Bij de osteochondrale transplantatietechniek wordt door middel van een arthroscopie of artrotomie een of meerdere cilindrische stukjes bot bedekt door gezond kraakbeen verwijderd uit een deel van de knie waar geen steunfunctie is en ingeplant in de zone waarin het defect zich bevindt. Het aantal cilindervormige pluggen dat moet worden afgenomen hangt af van de grootte van het defect dat behandeld moet worden, en van de maximaal acceptabele regio die voor het oogsten kan worden gebruikt. De kleine kraakbeen pluggen/cilinders (mosaicplasty) worden doorgaans afgenomen uit het minst-gewichtsdragend deel van de distale femur (de trochlea), en worden vervolgens

getransplanteerd in het aangetaste kraakbeen gedeelte waarop meer gewicht wordt gedragen. Het is technisch moeilijk om de contouren van het defect na te bootsen met de autologe donor pluggen.

Klinische effectiviteit

De effectiviteit van de toepassing van de OAT techniek (mosaicplasty) bij kraakbeenletsel in de knie wordt in verschillende (on)gecontroleerde studies bevestigd (Hangody et al. 2003²⁴, Horas et al. 2003²⁵, Gudas et al. 2005⁸, Dozin et al. 2005²⁶). De toepassing van OAT zorgt voor een snelle stabiliteit van het transplantaat wat ten goed komt aan het herstel. Dozin et al. 2005²⁶ demonstreerden een compleet herstel (Lysholm score) in 88% van de patiënten behandeld met mosaicplasty. Toepassing van de ICRS "Cartilage Repair Assessment" score resulteerde in een goede tot zeer goede score in 84% van de patiënten één jaar na de behandeling met mosaicplasty.

Gudas et al. 2005⁸ demonstreerden na een gemiddelde follow-up periode van 37.1 maanden in 96% van de patiënten zeer goede klinische uitkomsten.

Kwaliteit herstelweefsel

Met behulp van MRI evaluatie werd na één jaar in 94% van de patiënten goede tot zeer goede kwalitatieve uitkomsten gezien. Horas et al. 2003²⁵ lieten zien dat het herstelweefsel in de OAT behandelde groep voornamelijk uit hyaliene-achtig weefsel bestond. Ook Bentley et al. 2003⁷ toonden aan dat na 1 jaar follow-up in 34% van de met mosaicplasty behandelde patiënten goed tot zeer goed herstelweefsel aanwezig was.

Conclusie en Consensus:

De resultaten van de behandeling met OAT zijn over het algemeen goed in kleine tot middelgrote defecten. Hangody et al. 2003²⁴ adviseren, gebaseerd op resultaten na 10 jaar klinische ervaring met de mosaicplasty, de indicatie voor toepassing van deze techniek te beperken tot defect groottes < 4 cm².

De beperkingen in de toepassing liggen in het feit dat er een beperkte hoeveelheid donormateriaal aanwezig is waarbij 4 cm² reeds ruim wordt gevonden, het kraakbeen en bot op de donorplaats worden beschadigd, en mogelijke klachten kunnen ontstaan op de donorplaats.

3.5.2. Osteochondrale Allografting

De techniek

Bij deze ingreep wordt donor kraakbeen van een overleden donor gebruikt. Dit kraakbeen inclusief bot wordt in de juiste vorm in het kraakbeendefect geplaatst. Een nadeel van deze operatie is dat het lichaamsvreemd weefsel betreft, waardoor de kans groot is dat het weefsel niet volledig ingroeit. Tevens is er een risico van ziekte overdracht en infectie gevaar. In Nederland zijn verse allografts die beschikbaar zijn primair bestemd voor de oncologie.

3.6 Kraakbeen Celtherapie

De verschillende technieken

De huidige celtherapieën richten zich op het verbeteren van de drie elementen van 'tissue engineering', namelijk de te implanteren cellen (chondrocyten), het verbeteren en ontwikkelen van biomaterialen/scaffolds en het verbeteren van de kweekcondities. Een niet onbelangrijk streven daarbij is tevens te komen tot minimaal invasieve ingrepen.

Autologe chondrocyten implantatie (transplantatie) (ACI) betreft een celtherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van autologe (lichaamseigen) chondrocyten verkregen door middel van een arthroscopische bioptafname, welke vervolgens buiten het lichaam worden gekweekt en daarbij vermenigvuldigd, en daarna worden teruggeplaatst in een kraakbeendefect. Deze techniek is in 1987 geïntroduceerd (in 1994 gepubliceerd door Brittberg et al.)³² en ontwikkeld met het doel om ook grotere kraakbeendefecten te kunnen behandelen omdat MF en OAT hiervoor beperkingen toonden.

Het terugplaatsen van de cellen kan door middel van het implanteren van losse cellen onder een afdekking van een periostlap of een collageenmembraan of door gebruik te maken van een zogenaamde driedimensionale matrix of "scaffold" die als drager van de chondrocyten dienst doet. Ook kunnen de opgekweekte cellen tijdens de operatie in een vloeibare gel worden gemengd (bijvoorbeeld fibrine lijm) die dan gelijk na het aanbrengen in het kraakbeen defect geleerd. Een voorbeeld van een dergelijke techniek is de ChondronTM techniek.^{62, 63}

De ACI techniek waarbij losse chondrocyten worden geïmplanteerd wordt via een open artrotomie uitgevoerd aangezien de periostlap/collageen afdekking over het defect heen geplaatst dient te worden middels hechtingen of lijm.

Bij de implantatie van losse chondrocyten waarbij gebruik wordt gemaakt van een stukje periost waaronder de te implanteren chondrocyten worden gespoot, de zogenaamde ACI-P techniek, wordt het periost meestal verkregen uit de proximale tibia of de distale femur van de patiënt. Deze ACI-P techniek heeft echter technische en klinische nadelen, die de acceptatie ervan beperkt heeft. Deze nadelen zijn: 1) periost is nodig, meestal verkregen uit de proximale tibia of de distale femur van de patiënt, 2) de technische uitvoering van de procedure is moeilijk, 3) de noodzaak voor een forse artrotomie; deze procedure gaat gepaard met meer bloedverlies, en artrofibrose, 4) de postoperatieve complicaties zoals het optreden van hypertrofie of calcificatie geassocieerd met het gebruik van de periostlap, en 5) incomplete re-differentiatie, onvolledige integratie met het omringende weefsel. Door de vele nadelen is de ACI-P techniek thans vervangen door de ACI-C, een techniek waarbij in plaats van een periostlap een afdekking van collageen wordt gebruikt. Steinwachs et al. 2009³⁴ beschrijven een gemodificeerde ACI, waarbij de chondrocyten op een vooraf op maat gesneden collageen matrix worden gedruppeld (ACT – collageen membraan zaaien; ACT-C). De in Nederland beschikbare collageen dragers zijn Chondrogide en Chondroselect. Met de ACI-C techniek zou met name een optimaler gebruik van de cellen mogelijk zijn en het celverlies gereduceerd worden.

De implantatie van autologe chondrocyten die gebonden en gekweekt zijn in zijn in een driedimensionale matrix/ "scaffold" (M-ACI), richt zich op de in vitro ontwikkeling van kraakbeenweefsel 'gereed' voor implantatie in het aangedane gewricht.

De reeds eerder genoemde ChondronTM techniek wordt ook een scaffold gebuikt waarin de cellen homogeen worden gesuspenderd. Het voordeel van

deze laatste techniek is echter dat er geen afdekking meer behoeft te worden aangebracht daar de chondrocyten in de gel vastgehouden worden.

Scaffold/Matrix systemen die op dit moment voorhanden zijn voor klinisch gebruik zijn: polymeren (bijv. Bioseed), hyaluron matrix (bijv. Hyalograft-C), collageen spons (MACI, Novocart, Arthromatrix), en collageen gel (CaReS, Atellocollagen). Met polymeren scaffold systemen bestaat onvoldoende klinische ervaring. Van al deze systemen is alleen MACI in Nederland beschikbaar. De Chondron™ is ook in Nederland beschikbaar.

De M-ACI techniek kan door middel van een arthroscopie of mini-artrotomie worden uitgevoerd. Gebruikmakend van een mal die op het kraakbeendefect gelegd wordt, kan de juiste afmeting van het M-ACI implantaat uitgesneden worden. Een ander voordeel van de driedimensionale matrix is dat het de gekweekte chondrocyten op de goede plaats houdt. De ongelijke verdeling van de cellen, het eventuele verlies van cellen in het gewricht, wat een probleem zou kunnen zijn bij de kraakbeen transplantaties waarbij de losse chondrocyten onder een periostlapje of collageendekje gespoten worden, vormt geen complicatie meer in de matrix gebonden kraakbeen celtherapieën.

Met de ACI-C techniek zou het celverlies gereduceerd worden terwijl de snelheid en de eenvoud van het toepassen van een M-ACI techniek behouden blijft. Een additioneel voordeel zou zijn dat er chondrocyten in de mitotische fase van de celdeling op de matrix gezaaid worden direct voorafgaand aan de implantatie waarin het streven is de celconcentratie van het implantaat zo hoog mogelijk te maken.

Kwaliteitseisen:

Om de kwaliteit van het kraakbeenherstelweefsel te optimaliseren wordt bij de meer recente ACI techniek door een aantal aanbieders (fabrikanten) gebruik gemaakt van gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, ex vivo vermeerderd, met aangetoonde expressie van specifieke markereiwitten (oa. Characterised Chondrocyte Implantation; CCI; Rapko et al. 2007)³³. Chondrocyten die op de “scaffolds” worden gezaaid zijn in staat in vitro te re-differentiëren om zo weer het chondrocyten fenotype te (her)krijgen, zelfs na een lange periode van in vitro kweek op een monolayer.

Door het *comité voor geavanceerde therapieën* (CAT) van de European Medicines Agency (EMA) zijn de Europese criteria vastgelegd voor de kwaliteit van celtherapie (Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs) – verordening 1394/2007). De EMA heeft bepaald dat vanaf 2012 markttoelating uitsluitend nog mogelijk is voor celtherapieën die voldoen aan de criteria. Hierdoor wordt de kwaliteit van behandeling met celtherapie gestandaardiseerd en gevalideerd. De kwaliteit van de celtherapie met de ACI-C techniek is zowel in de Verenigde Staten als in Europa goedgekeurd door de Food and Drug Administration (FDA) (Carticel®, Genzyme) en EMA (ChondroCelect, TiGenix). De goedkeuring voor M-ACI is in behandeling genomen voor eenzelfde status. In tegenstelling tot celtherapie is er geen kwaliteitsstandaard voor de chirurgische toepassingen MF en OAT vastgesteld.

De indicatie.

De therapeutische indicatie voor kraakbeenceltherapie betreft het herstel van enkelvoudige kraakbeendefecten van de knie (ICRS graad III, IV, en V) bij

volwassenen tot 50 jaar. Er mogen bijkomende asymptomatische kraakbeenlaesies (ICRS Graad I of II) aanwezig zijn.

Krishnan et al. 2006³⁵ hebben prognostische factoren voor een succesvolle behandeling met ACI onderzocht en zijn tot de conclusie gekomen dat de volgende factoren bijdragen aan een gewenste uitkomst van de behandeling: jonge patiënten met hoge pre-operatieve Cincinnati scores, minder dan 2 jaar symptomatische klachten, het hebben van slechts één enkel defect, een defect van de trochlea of femur condyle en patiënten met minder dan twee voorafgaande chirurgische procedures van de Knie. Indien een patiënt in aanmerking kwam voor ACI nadat een voorafgaande ACI of mosaicplasty behandeling had gefaald, leverde dit significant minder goede klinische resultaten op. De klinische uitkomst van de ACI behandeling werd niet beïnvloed door het geslacht ($p = 0.20$) noch door de grootte van het defect ($p = 0.97$)

Bij diepe osteochondrale defecten (dieper dan 5 mm, ICRS graad V) wordt de “Sandwich techniek” toegepast. Deze techniek betreft een bijzondere toepassing van de kraakbeenceltherapie. Bij diepe osteochondrale defecten wordt eerst het botdefect opgevuld met bot verkregen uit het bekken. Vervolgens wordt een collageenmembraan (Chondroguide, Chondrocelect) of M-ACI gebruikt om het botimplantaat af te dichten. Voor het dichten van het kraakbeendefect wordt een tweede collageenmembraan geplaatst over het kraakbeendefect waaronder de losse chondrocyten kunnen worden gespoten of, in het geval van matrix gebonden cellen, de volledige drie dimensionale matrix met daarin gelegen de chondrocyten, wordt geïmplantéerd.

Klinische effectiviteit

De studies van Brittberg et al. 1994³², Horas et al. 2003²⁵, Bentley et al. 2003⁷ toonden als eerste positieve resultaten met ACI met gebruik van een periostflap. De ACI-C techniek heeft, overeenkomstig met de ACI-P techniek, positieve resultaten opgeleverd met betrekking tot significante verbetering van functie en reductie van symptomen. Daarnaast heeft deze ACI-C techniek geleid tot een reductie in complicaties zoals hypertrofie. Gomoll et al. 2009¹⁵ hebben in een cohort studie de percentages her-operatie voor de behandeling van hypertrofie van ACI-P behandelde patiënten vergeleken met ACI-C behandelde patiënten. Het gebruik van een collageen membraan verminderde het her-operatie percentage van 25.7% naar 5% ($p < 0.0001$).

Met betrekking tot de invasiviteit van de ACI techniek in vergelijking met artroscopische technieken concludeerde Assche et al. 2009³⁶ tevens dat ondanks dat ACI-C met gekarakteriseerde cellen toegepast werd door middel van een artrotomie, het activiteiten niveau 1 – 2 jaar na de chirurgische ingreep niet significant verminderd is.

De werkzaamheid van ACI-C is onderbouwd met de resultaten van een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met kraakbeendefecten tussen 1 – 5 cm² (Saris et al. 2008¹⁰, Saris et al. 2009³⁷).

Behrens et al. 2006³⁸ hebben een ongecontroleerde, prospectieve studie uitgevoerd waarbij 38 patiënten met een kraakbeendefect een M-ACI behandeling kregen. De patiënten zijn vervolgens gedurende 5 jaar gevolgd. De defect grootte varieerde tussen 0.64 en 17.75 cm² (gemiddeld 4.08 cm²). Na 5 jaar toonden drie van de vier score systemen (Meyers score, Lysholm-Gillquist score en de ICRS score) een significante verbetering. De Tegner-Lysholm score liet ook een verbetering zien, echter het verschil was niet significant verschillend.

In een aantal publicaties (gemiddelde follow up 5 – 11 jaar) wordt geconstateerd dat de duurzaamheid, van het geregenereerde weefsel en de verbetering van symptomen na behandeling met kraakbeen celtherapie lang aanhoudt (Peterson et al. 2000³⁹, Peterson 2002⁴⁰, Bentley et al. 2003⁷, Micheli et al. 2001⁴³, Knutsen et al. 2007¹⁷, Pascual – Garrido et al. 2009⁴⁶, Moseley et al. 2010⁴⁷, Saris et al. 2009³⁷).

Zeer recentelijk zijn lange termijnresultaten gepubliceerd door Peterson et al 2010⁴⁸. Het betreft een ongecontroleerde studie waarbij de functionele en klinische uitkomsten van 224 patiënten 10 tot 20 jaar na de ACI behandeling, zijn verzameld. De gemiddelde defectgrootte van deze groep patiënten was 5,3 cm². Tien tot 20 jaar na de ACI behandeling (gemiddelde tijd na implantatie was 12,8 jaar) gaf 74% van de patiënten aan dat de situatie verbeterd of gelijk gebleven was vergeleken met de afgelopen jaren. Tweeënnegentig procent van de patiënten was tevreden over de behandeling en gaf aan dat als ze nogmaals de keuze zouden hebben dat ze de behandeling weer zouden ondergaan.

Minas et al. 2009⁴⁵ constateerden dat de behandeling met ACI-C een gewrichtsvervangende knie arthroplastiek voor minimaal 5 jaar uitstelde in 92% van de behandelde patiënten. De gemiddelde defectgrootte in deze studie was 4,9 cm². Een andere recentelijk gepubliceerde studie van Pascual-Garrido et al. 2009⁴⁶ demonstreerden eveneens op alle klinische uitkomsten een significante verbetering. De follow-up periode was gemiddeld 4 jaar (range 2-7 jaar).

Peterson et al. 2002⁴⁰ evalueerden de duurzaamheid van ACI door de klinische status op lange termijn (range 5 tot 11 jaar) te vergelijken met de klinische uitkomst 2 jaar na de transplantatie. Na 2 jaar hadden 50 van de 61 patiënten een goede tot zeer goede klinische uitkomst, terwijl 51 van de 61 patiënten goede tot zeer goede klinische resultaten rapporteerden 5 – 11 jaar later. Recentelijk hebben Moseley et al. 2010⁴⁷ de resultaten van een observationele studie gepubliceerd waarin de lange termijn duurzaamheid van ACI bevestigd werd. De gemiddelde follow-up periode bedroeg 9,2 jaar. In 87% van de patiënten (gemiddelde defectgrootte 5,2 cm²) werd na 5-10 jaar nog steeds een vergelijkbare klinisch uitkomst geconstateerd ten opzichte van de uitkomsten na 1-5 jaar.

Met betrekking tot de ChondronTM techniek zijn er een tweetal relevante studies gepubliceerd. In een klinische pilot studie werd de veiligheid van de techniek aangetoond.⁶² Aanvullende voordelen zijn de technische eenvoud van de procedure, de korte OK tijd en het gemak waarmee moeilijke locaties in het gewricht benaderd kunnen worden. In de tweede multicentre studie wordt een cohort beschreven die door middel van een telefonische enquête werden vervolgd. In het cohort van 98 patiënten werd een reductie van pijn en een verbeterde kniescore beschreven⁶³.

Kwaliteit van herstelweefsel

De studie van Brittberg (1994)³² betreft de eerste studie waarbij na behandeling van kraakbeenletsel herstelweefsel bestaande uit hyaliene-achtig kraakbeen met aanwezigheid van collageen type II werd aangetoond. De kwalitatieve uitkomsten na behandeling met kraakbeen celtherapie zijn over het algemeen goed. In de studies van Saris et al. 2008¹⁰ en Bachman et al. 2004⁵ werd aangetoond dat na evaluatie (o.a. door middel van bipten en of een MRI) het herstelweefsel na M-ACI en ACI-C superieur is ten opzichte van MF. In andere studies werd er echter geen significant verschil in kwaliteit an het reparatieweefsel tussen ACI en MF

gevonden (Knutsen et al. 2004⁹) of er werd na vijf jaar FU geen verschil in klinische en radiologische uitkomst tussen ACI en MF gevonden (Knutsen et al 2007).¹⁷ Verder werd in dit laatste stuk ook geconstateerd dat er geen correlatie was aan te tonen tussen histologische en klinische gegevens.

Een bijkomend voordeel van M-ACI en ACI-C is dat de klinische score verbetert in de loop van de tijd na de chirurgische ingreep (Gikas et al. 2009)⁴⁹. De laatste auteurs namen ook biopten na een FU van ca 1 jaar, maar toonden in 47% van de biopten fibreus kraakbeen aan, in 17% een mengsel van fibreus en hyaline kraakbeen en in 29% hyaliene-achtig kraakbeen aan. Niet bekend is of dit in de tijd in deze patiëntengroep verbeterd gezien de ethische bezwaren verbonden aan het nemen van biopten later in de studie. Marcacci et al. 2005⁵⁰ constateren arthroscopisch in 96,4% bijna normaal kraakbeenweefsel. 55% van de "second-look" biopten (genomen tussen 10 en 30 maanden post-op) werd als hyaliene-achtig weefsel gescoord. Het herstelweefsel blijkt tevens in staat goed te integreren met het omliggende gezonde kraakbeen na behandeling met kraakbeenceltherapie (Manfredini et al. 2007)⁵¹

Tot nu toe zijn er geen studies die superioriteit van de scaffold/matrix gebonden ACI (M-ACI) ten opzichte van de ACI met losse chondrocyten (ACI-C) hebben aangetoond. Bartlett et al 2005⁵² heeft een prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd waarbij M-ACI wordt vergeleken met ACI-C voor de behandeling van symptomatische kraakbeendefecten in de knie. In totaal werden 91 patiënten gerandomiseerd. De gemiddelde defect grootte was 6.0 cm² in de ACI-C groep (range 1.5 – 16 cm²), en 6.1 cm² in de M-ACI groep (range 1.0 – 22 cm²). Na 1 jaar follow-up waren de klinische, artroscopische en histologische uitkomsten vergelijkbaar voor ACI-C en M-ACI.

In de studie van Gikas et al. 2009⁴⁹ werden 101 patiënten behandeld met ACI-C versus 231 patiënten die behandeld werden met M-ACI. De gemiddelde defect grootte in de ACI-C groep was 3.5 cm² (range 1.0 – 7.0 cm²). De gemiddelde defect grootte in de M-ACI groep was 4.2 cm² (range 1.0 – 12.2 cm²). De gemiddelde follow-up tijd was 32 maanden (range 12 maanden - 9 jaar). ACI-C demonstreerde een betere functionele uitkomst na 1 jaar follow-up vergeleken met M-ACI, echter in de daaropvolgende jaren werd er geen significant verschil tussen de beide groepen waargenomen.

Manfredini et al. 2007⁵¹ demonstreerden significante verbetering in klinische functionele uitkomsten in zowel de ACI-C als de M-ACI groep ten opzichte van baseline na 6 en 12 maanden, maar vond geen significant verschil tussen beide groepen. Ook op de kwalitatieve parameters scoorden beide celtherapieën vergelijkbaar. MRI evaluatie na 1 jaar toonde goed geïntegreerd herstelweefsel vergelijkbaar met het omliggende gezonde kraakbeenweefsel.

Een belangrijk doel in de ontwikkeling van de matrix gebonden kraakbeen celtherapie was het bereiken van een minder invasieve chirurgische ingreep. De M-ACI techniek maakt het mogelijk via een artroscopische ingreep of via een mini-artrotomie een kraakbeen transplantatie uit te voeren. De gereduceerde implantatietijd welke mogelijk is door de matrix gebonden ACI techniek is een belangrijk klinisch significant voordeel, en maakt het mogelijk kraakbeen herstellende operaties binnen veilige tourniquet tijd uit te voeren. Bartlett et al. 2006⁵³ hebben in een prospectieve studie de tourniquet tijd van de M-ACI en de ACI-C techniek vergeleken. De gemiddelde tourniquet tijd in de ACI-C groep was 80.7 minuten (range 47 – 126 minuten), en 61.5 minuten (range 27 -100 minuten) in de M-ACI groep (P=0.003).

Tevens hebben Feruzzi et al. 2008⁵⁴ in een studie met minimaal 5 jaar follow-up, waarbij ACI uitgevoerd door middel van een open artrotomie vergeleken werd met M-ACI, die werd uitgevoerd door middel van een arthroscopie, laten zien dat de beoogde “stabiliteit” significant eerder (6 maanden eerder) bereikt werd in de arthroscopie groep dan in de open artrotomie groep. De klinische uitkomst van beide technieken was op het moment van de laatste follow-up vergelijkbaar.

Conclusie en consensus

De klinische resultaten die bereikt worden met kraakbeen celtherapie zijn vergelijkbaar tussen de verschillende ACI-technieken (ACI-C) met losse chondrocyten en de matrix gebonden ACI (M-ACI). De klinische verschillen tussen ACI en MF zijn of klein of kunnen niet worden aangetoond. De bezwaren verbonden aan de eerste generatie ACI techniek (met periostlapje) zijn grotendeels weggenomen door tweede en derde generatie ACI technieken. De omvang van de artrotomie bij de matrix gebonden kraakbeen celtherapie (M-ACI) door middel van een arthroscopie of mini-artrotomie is minder groot in vergelijking met 1^e generatie ACI technieken waarbij gebruik gemaakt wordt van losse chondrocyten (ACI-C). Of het percentage hyaliene-achtig herstelweefsel zich op middellange termijn nog verbeterd is niet aangetoond daar in de meeste studies alleen een biopsie na 1 jaar wordt verricht en daarna niet meer.

Er zou een verband kunnen bestaan tussen het betere herstelweefsel na ACI (Saris et al 2008)¹⁰ en de duurzaamheid van klinische effectiviteit van de ACI behandeling. Echter dit verband is nog niet aangetoond in humane studies. Op basis van de klinische effectiviteit (in één korte termijn studie aangetoond)³⁶ in combinatie met het aangetoonde duurzamere herstelweefsel (ook één studie), zou in dit licht gezien ACI bij jonge actieve patiënten de voorkeur kunnen hebben boven MF. Bovendien een groot voordeel van celtherapie ten opzichte van MF en OAT is dat ACI geschikt is voor de behandeling van grotere kraakbeen defecten.^{45,52,56}

Ten slotte moet nog vermeld worden dat deze consensus zich richt op biologische reconstructietechnieken. Er zijn ook ‘regenerative medicine’ technieken in ontwikkeling op basis van scaffolds (zie 4.1 synthetische scaffolds) en er zijn ook niet biologische technieken op de markt voor het vullen van kraakbeendefecten met metalen implantaten zoals de unicap en hemicap. De laatste zouden een rol kunnen spelen in de oudere patiënt waarin de eerste “biologische” behandeling (bv met MF of ACT) gefaald heeft. Voor de biologische reconstructietechnieken is uitgebreide regelgeving aanwezig en is celtherapie vanaf 2012 zonder EMEA toestemming niet meer mogelijk. De implantaten zijn aan minder regelgeving onderhevig en toepassing onttrekt zich aan elke vorm van toezicht of registratie waardoor slechte resultaten bij de behandeling met deze implantaten wellicht later opgemerkt worden. Een landelijk database waarin alle patiënten worden geïncludeerd die of kraakbeenceltherapie hebben ondergaan of behandeld worden met implantaten wordt dan ook aanbevolen.

3.7 Uitkomsten uit direct vergelijkende studies

3.7.1 Osteochondral autografting/transplantaten (OAT) versus MF en versus ACI

In de studie van Gudas⁸ waarbij OAT met MF werd vergeleken, werd geconcludeerd dat de OAT groep significant betere klinische scores en een hoger percentage hyaliene-achtig kraakbeenherstelweefsel vertoonde. Echter deze studiepoulatie bestond uit patiënten met osteochondrale defecten (OCD) waarbij bekend is dat MF niet de juiste behandeloptie is om toe te passen.

Gudas et al. 2005⁸ rapporteerden tevens dat de klinische uitkomst na behandeling met MF in defecten groter dan 2 cm² slechter zijn ($p < 0.05$). Er werd geen associatie gevonden tussen defect grootte en klinische uitkomst in de OAT groep.

Bentley et al. 2003⁷ en Horas et al. 2003²⁵ vergeleken OAT met respectievelijk ACI-C en ACI-P. Horas et al. 2003²⁵ demonstreerden een significante betere klinische score ($p < 0.05$) in de OAT groep, terwijl Bentley et al.⁷ betere klinische resultaten toonden in de ACI-C groep (88% van de patiënten) dan in de OAT groep (69%). Bentley et al.⁷ demonstreerden middels artroskopische beoordeling significant meer normaal kraakbeenherstelweefsel ($p < 0.01$) in de ACI-C groep ten opzichte van de OAT groep (ICRS graad I/graad II in 84% van de patiënten in de ACI-C groep, vs 35% in de mosaicplasty groep). Dozin et al. 2005²⁶ concludeerden dat OAT op klinische uitkomsten vergelijkbaar is met ACI.

3.7.2 Kraakbeen Celtherapie versus MF

Vergelijkende studies waarbij ACI wordt vergeleken met MF leken vrijwel nooit een verbeterde klinische uitkomst van ACI ten opzichte van MF te kunnen aantonen (Knutsen et al. 2004⁹ en 2007¹⁷, Saris et al. 2008¹⁰, Wasiak et al. 2006⁵⁴). Van Assche et al. 2009³⁶ concludeerden dat er een vergelijkbare klinische effectiviteit is tussen de ACI en de MF behandelde groep. De defect grootte in deze studie lag ook tussen de 1 en 5 cm². Knutsen et al. 2007¹⁷ analyseerden de follow-up data na 5 jaar. Na 5 jaar wordt in 77% van de patiënten in zowel de met MF als ook de ACI groep goede klinische resultaten behaald. Knutsen et al. 2007¹⁷ maken echter geen onderscheid in defectgrootte. Wanneer echter een onderverdeling op defect grootte wordt gemaakt, toonden Knutsen et al. 2004⁹ aan dat bij een defect grootte < 4 cm² na 2 jaar follow-up, de resultaten met MF beter waren dan met ACI.

Bachman et al. 2004⁵ hebben al vroeg aangetoond middels MRI dat na een follow-up periode van 1-2 jaar, M-ACI superieur is over MF met betrekking tot het percentage complete remissie (visuele aanpassing van de signaal intensiteit van het implantaat en de omgeving bij een defect vulling van $> 80\%$) en het herstel van het defect. De defect grootte in deze studie was gemiddeld 2.9 cm² (range 1.2 -8.05 cm²) na een follow-up periode van 1-2 jaar. In deze studie werd ook een significant betere klinische uitkomst na de M-ACI behandeling gedemonstreerd in vergelijking met de MF behandeling (Lysholm-Gillquist score MACI van 49.7 naar 97.3, MF van 45.5 naar 74.2).

Saris et al. 2008¹⁰ en 2009³⁷ demonstreerden in een prospectieve, gerandomiseerde, gecontroleerde studie waarbij CCI werd vergeleken met MF, dat na een follow-up van 12 maanden vergelijkbare klinische uitkomsten werden gezien en na 36 maanden follow-up significant betere klinische uitkomsten werden gezien ten gunste van CCI. De defect grootte in deze studie lag tussen 1-5 cm². Histologisch onderzoek van het herstelweefsel middels een biopt na 12 maanden liet in de CCI groep een meer chondrogeen herstelweefsel zien dan in de MF groep. Dit verschil in herstelweefsel werd na 36 maanden significant verschillend ten gunste van CCI (Saris et al. 2009³⁷).

Zeer recent hebben Kon et al. 2009⁵⁶ in een vergelijkende studie met een follow-up van 5 jaar aangetoond dat een M-ACI (Hyalograft-C) significant betere klinische resultaten demonstreert in vergelijking met MF. Ook in deze studie werden, (zoals ook in Saris et al. 2008¹⁰ en 2009³⁷) defect groottes in de range van 1- 5 cm² geïnccludeerd.

In de literatuur wordt regelmatig geconcludeerd dat MF een goede eerstelijns behandeling zou zijn. Voorzichtigheid moet geboden worden bij de behandeling middels MF van grotere defecten, aangezien deze defecten eventuele vervolgbehandeling met ACI behoeven. Minas et al. 2009⁴⁵ demonstreren dat de resultaten van een tweede lijns behandeling met ACI, nadat er in eerste lijn met MF behandeld is, veel minder gunstig zijn.

Basad et al. 2009⁵⁷ hebben zeer recent middels een gerandomiseerde, gecontroleerde studie aangetoond dat M-ACI betere klinische uitkomsten laat zien dan MF in de behandeling van symptomatische kraakbeen defecten > 4 cm² over een post operatieve periode van 2 jaar follow-up. De studie werd uitgevoerd met 60 patiënten waarvan er 40 behandeld werden met M-ACI en 20 met MF. Alle implantaties werden door middel van een mini-artrotomie uitgevoerd. De defect grootte varieerde van 4 – 10 cm².

Ondanks de beperkte invasiviteit van de MF ingreep en de goede resultaten op korte termijn zijn de klinische resultaten op langere termijn geringer dan met celtherapie (ACI en M-ACI), mogelijk als gevolg van de mindere kwaliteit van het herstelweefsel dat gevormd wordt na de MF ingreep.

4. Te verwachten kraakbeenherstel technieken in de nabije toekomst.

4.1 Synthetische scaffolds

Deze techniek bestaat uit het artroscopisch of met een artrotomie implanteren van synthetische (polymere) scaffolds in de vorm van osteochondrale pluggen in de knie. Er zijn meerdere van deze implantaten beschikbaar op de Europese markt. De primaire indicatie is het vullen van de donor site van OAT's of Mosaicplasty. Onder strikte studie omstandigheden valt voor geselecteerde gevallen direct intra articulaire gebruik te overwegen. Alle beschikbare systemen hebben tot doel door lichaamseigen weefsel te worden vervangen. Het implantaat wordt na verloop van tijd geresorbeerd en volledig opgenomen, waardoor een complete vulling van het defect mogelijk is. (Smith et al. 2009)²⁷. De effectiviteit en duurzaamheid van deze technieken moet nog verder worden onderzocht en het veiligheidsprofiel dient verder te worden bewezen.

Het klinisch gebruik van synthetische scaffolds voor kraakbeenherstel is nog zeer beperkt. In de Verenigde Staten is de TruFit scaffold alleen goedgekeurd door de FDA voor het opvullen van de donorplaatsen bij een OAT procedure. Gebruik van TruFit scaffolds in de behandeling van primaire chondrale en osteochondrale laesies gebeurt off-label (Bedi et al. 2009)²⁸. De techniek dient derhalve uitsluitend te worden toegepast onder gecontroleerde studiecondities in geselecteerde indicaties zoals forse OCD met diep bot defect en bij aandoeningen van het gewricht waarbij veel bot verloren is gegaan en de steun functie voor kraakbeen onvoldoende is voorzien.

Preklinisch onderzoek.

Preklinisch onderzoek van de TruFit pluggen in geiten heeft aangetoond dat het nieuwe kraakbeenherstelweefsel goed integreerde met het omliggende weefsel, dat het oppervlak mooi glad was en dat de defecten bijna volledig opgevuld waren (Niederauer et al. 2000²⁹, Williams et al. 2008³⁰). De biomechanische eigenschappen van het herstelweefsel waren iets zachter dan normaal kraakbeen maar significant beter dan 'fibrocartilage'. Microscopische evaluatie demonstreerde een hoog percentage hyaliene-achtig kraakbeen van goede dikte, en een goed herstel van het onderliggende bot.²⁹

Klinische effectiviteit

Studies naar de klinische effectiviteit zijn nog korte termijn en met relatief kleine aantallen patiënten uitgevoerd. Spalding et al. 2009 (poster)³¹ hebben met MRI aangetoond dat na 12 maanden het nieuwgevormde neocartilage in een osteochondraal defect gelijkwaardige kwaliteit bezit aan het omringende bestaande kraakbeenweefsel. (Bedi et al. 2009²⁸, Spalding et al. 2009 (poster)³¹.

Smith et al. 2009²⁷ rapporteerden de resultaten van 33 patiënten die behandeld waren met TruFit. De klinische uitkomsten na een follow-up van 6, 12, 18 en 24 maanden lieten zien dat na 12 maanden een significante verbetering op alle klinische eindpunten (Tegner, IKDC en de Lysholm score) werd bereikt.

Kwaliteit herstelweefsel

In de gevallen waarbij meerdere pluggen geplaatst werden is gebleken dat de kwaliteit van de vulling en de morfologie rondom de centraal geplaatste plug van mindere kwaliteit was. De hypothese is dat contact met omliggend kraakbeen en subchondraal bot een kritische prognostische factor is voor het slagen van de incorporatie van de synthetische scaffold en de vulling van het defect (Bedi et al. 2009)²⁸. Ook Smith et al. 2009²⁷ adviseren niet meer dan 2 pluggen te gebruiken.

Conclusie en consensus

Voordat een gebalanceerd advies over het gebruik van deze synthetische pluggen mogelijk is moet eerste de uitkomst van de nu gaande klinische studies bekend zijn. Zowel de veiligheid de omvang als de klinische effectiviteit dienen verder verduidelijkt te worden. Het gebruik van volledig synthetische pluggen om intra articulaire defecten te behandelen heeft dus nog geen plaats in de algemene praktijk. De techniek kan in geselecteerde indicaties in klinisch studieverband worden toegepast bij behandeling van diepe osteochondrale defecten. De beperkingen in de toepassing van deze techniek liggen in het feit dat er een beperkt aantal pluggen geplaatst kan worden. Het voordeel van deze

techniek ten opzichte van OAT is dat het gezonde kraakbeen en botweefsel in tact blijft.

4.2. Stamceltherapie

Stamcellen zijn een interessante optie voor toekomstig kraakbeenherstel. De voordelen zijn: geen kraakbeen biopt meer nodig (een operatie is genoeg) en ze zijn vanuit meerdere plekken te oogsten. Eventueel kunnen ze ook met slimme scaffolds worden gecombineerd die instructief werkt ten aanzien van de differentiatie van de cellen. Stamcellen kunnen in potentie naar meerdere weefseltypen differentiëren en ze zouden mogelijk tegen immunologische afstotingprocessen zijn beschermd. Potentieel zou weefsel dat met stamcellen wordt gecreëerd meer op hyaline kraakbeen kunnen lijken dan het weefsel dat na andere vormen van herstel wordt gevormd.⁵⁸ Mesenchymale stamcellen kunnen van aantal volwassen weefsels worden geoogst, waaronder beenmerg, vetlichaam van Hoffa en vet op andere plaatsen in het lichaam.⁵⁸ Deze cellen kunnen naar een chondrogeen fenotype differentiëren. In eerste instantie kunnen stamcellen worden ingezet voor het herstel van relatief kleine kraakbeen defecten. Stamcellen kunnen ook worden gecombineerd met scaffolds met groeifactoren of met gen therapie.⁵⁸ Voordat het echter zo ver is moet er nog veel preklinisch onderzoek worden verricht.

Er zijn echter ook zorgen omtrent de differentiatie van stamcellen en het mogelijk optreden van tumorformatie. In een studie waarin kraakbeen defecten van 40 patiënten met stamcellen werden behandeld traden deze echter niet op.⁵⁹

In een studie waarin stamceltherapie werd vergeleken met ACI werden in de verbetering in functie geen grote verschillen gevonden tussen de twee technieken.⁶⁰

Conclusie en consensus

Stroma cellen uit het beenmerg of uit andere locaties waar deze geoogst kunnen worden lijkt effectief toegepast te kunnen worden voor de behandeling van locale kraakbeendefecten. Het voordeel is dat er maar een keer aan de knie hoeft te worden geopereerd. Voordat deze technieken klinisch kunnen worden toegepast moet er nog veel bekend worden over de verschillen in differentiatie capaciteit tussen individuele patiënten, en meer uitgebreide studies verricht zijn naar de veiligheid en effectiviteit van stamcel therapie.

5. Referenties

1. Curl W, Krome J, Gordon E, Rushing J, Paterson Smith B, Poehling G. Cartilage injuries: A review of 13.516 knee arthroscopies. *J of Arthroscopic and related surgery* 1997; 13:456-460
2. Hjelle K, Solheim E, Strand T, Muri R, Brittberg M. Articular cartilage defects in 1000 knee arthroscopies. *The J of Arthrosc and Rel Surg* 2002;18:730-734.
3. ICRS cartilage injury evaluation package - www.cartilage.org
4. Mainil-Varlet P, Ainger T, Brittberg M, Bullough P, Hollander A, Hunziker E, Kandel R, Nehrer S, Pritzker K, Roberts S, Stauffer E. Histological assessment of cartilage repair; A report by the histology endpoint committee of the ICRS. *The J of Bone and Joint Surg Am.* 2003; 85:45-57
5. Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J. MRT in the follow up after Matrix-guided autologous chondrocyte implantation (MACI) and microfracture. *Radiologe* 2004;44:773-782
6. Marlovits S, Striessnig G, Resinger C, Aldrian S, Vecsei V, Imhof H, Trattnig S. Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *Eur J Radiology* 2004;52:310-319
7. Bentley G, Biant LC, Carrington RW et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg* 2003;85-B:223-230
8. Gudas R, Kalesinskas R, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, Smailys A. A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *J of Arthrosc and Rel Surg* 2005;21:1066-1075.
9. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen T, Drogset J, Grontvedt T, Solheim E, Strand T, Roberts S, Isaksen V, Johansen O. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86:455-464
10. Saris D, VanLauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, Vandekerckhove B, Almqvist F, Claes T, Handelberg F, Lagae K, van der Bauwhede J, Vandenuecker H, Yang G, Verdonk R, Veulemans N, Bellemans J, Luyten F. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008; 36:235-246.
11. Bekkers J, Inklaar M, Saris D. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee. *Am J of Sports Med* 2009; 1: 148S-155S
12. Mithoefer K, Williams R, Warren R, Potter H, Spock C, Jones E, Wickiewicz T, Marx R. The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1911-1920
13. Saris D, Dhert W, Verbout A. Joint homeostasis. The discrepancy between old and fresh defects in cartilage repair. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:1067-1076.

14. Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;365:149-162.
15. Gomoll AH, Probst C, Farr J, Cole BJ, Minas T. Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 2009; 37: 20S-23S
16. Rodrigo J, Steadman J, Silliman J et al. Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg* 1994;7:109-116
17. Knutsen G, Drogset J, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen T, Roberts S, Solheim E, Strand T, Johansen O. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. *J Bone Joint Surg* 2007;89:2105-2112.
18. Steadman J, Briggs K, Rodrigo J. Et al. Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee; average 11-year follow-up. *Arthroscopy* 2003;19:477-484.
19. Gill TJ. The treatment of articular cartilage defects using microfracture and debridement. *Am J knee surg.* 2000;13:33-40
20. Kreuz P, Steinwachs M, Erggelet C, Krause S, Konrad G, Uhl M, Südkamp N. Results after microfracture of full-thickness chondral defects in different compartments in the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 2006;14:1119-1125
21. Mithoefer K, McAdams T, Williams R, Kreuz P, Mandelbaum B. Clinical efficacy of the microfracture technique for articular cartilage repair in the knee. *Am J Sports Med* 2009
22. Hangody L, Kish G, Karpati Z, Udvarhelyi I, Szigeti I, Bely M. Mosaicplasty for the treatment of articular cartilage defects: application in clinical practice. *Orthopedics* 1998;21:747-817
23. Bobic V Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996;3:262-264
24. Hangody I, Fules P. Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of the weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:25-32
25. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint; A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85:185-192.
26. Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, Priano F, Kon E, Marcacci M. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty. *Clin J Sports Med* 2005; 15: 218-224
27. Smith R, Spalding T, Masri B. TruFit polymer scaffolds for the management of cartilage defects of the knee. *Techniques in knee surgery* 2009;8:136-141
28. Bedi A, Williams R. Cartilage resurfacing using synthetic composite plugs. *Techniques in Knee surgery* 2009;8:29-36
29. Niederauer G, Slivka M, Leatherbury N, Korvick D, Harroff H, Ehler W, Dunn C, Kierwetter K. Evaluation of multiphase implants for repair of focal osteochondral defects in goats. *Biomaterials* 2000;24:2561-2574.

30. Williams R, Gamradt S. Articular cartilage repair using a resorbable matrix scaffold. *Instr. Course Lect* 2008;57:563-571
31. Spalding t, Carey-Smith R, Dhillon M, Dunn K, Crane T, Thompson P. TruFit plugs in the knee – Do they fill the gap? Qualitative MRI and clinical results at 2 years. *ICRS congress 2009*; e-poster P257
32. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New Eng J of Med* 1994;331:889-895
33. Rapko S, Ba ron U, Hoffmuller U, Model F, Wolfe L, Olek S. DNA methylation analysis as a novel tool for quality control in regenerative medicine. *Tissue Engineering* 2007;13:2271-2280.
34. Steinwachs M. New technique for cell-seeded collagen matrix-supported autologous chondrocyte transplantation. *Arthroscopy: the J of Arthroscopic and Rel Surg* 2009; 25:208-211.
35. Krishnan SP, Skinner JA, Bartlett W et al. Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation? *J Bone Joint Surg* 2006; 88-B: 61-64
36. Van Assche D, van Caspel D, Van Lauwe J, Bellemans J, Saris D, Luyten F, Staes F. Physical activity levels after characterized chondrocyte implantation versus microfracture in the knee and the relationship to objective functional outcome with 2-year follow up. *Am J Sports Med* 2009
37. Saris D, VanLauwe J, Victor J, Almqvist K, Verdonk R, Bellemans J, Luyten F. Treatment of symptomatic cartilage defects of the knee. *Am J of Sports Med* 2009.
38. Behrens P, Bitter T, Kurz B, Russlies M. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACHT/MACI) – 5 year follow – up. *The Knee* 2006; 13:194-202.
39. Peterson L, Minas T, Brittberg M et al. Two – to 9 –year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clin Orthop* 2000; 374:212-234
40. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A. Autologous chondrocyte transplantation biomechanics and long-term durability. *Am J Sport Med* 2002; 30:2-12
41. Henderson I, Francisco R, Oakes B, Cameron J. Autologous chondrocytes implantation for the treatment of chondral defects of the knee: a clinical, athroscopic, MRI and histologic evaluation at 2 years. *Knee* 2005;12:209-216
42. Peterson L. Articular cartilage injuries treated with autologous chondrocytes implantation in the humank nee. *Acta Orthop Belg* 1996; 62 (suppl 1): 196-200
43. Micheli LJ, Browne JE, Erggelet C et al. Autologous chondrocytes implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3 year follow up. *Clin. J Sports Med* 2001;11:223-228
44. Browne JE, Anderson AF, Arciero R. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects. *Clin Orthop* 2005;436:237-245
45. Minas T, Gomoll A, Rosenberger R, Royce R, Bryant T. Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med* 2009

46. Pascual-Garrido c, Slabaugh M, L'Hereux D, Friel N, Cole B. Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med* 2009
47. Moseley JB, Anderson AF, Browne JE, Mandelbaum BR, Micheli LJ, Fu F, Erggelet C. Long-term durability of autologous chondrocyte implantation. *2010; 38: 238-246*
48. Peterson L, Vasiliadis H, Brittberg M, Lindahl A. Autologous Chondrocyte Implantation – a long-term follow up. *Am J Sports Med* 2010;38:1117-1124
49. Gikas P, Bayliss L, Bentley G, Briggs T. An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg* 2009;91:997-1006
50. Marcacci M, Berruto M, Brochetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, Kon E, et al. Articular cartilage engineering with hyalograft C – 3 years clinical results. *Clin Orthopaedics and related research* 2005; 435:96-105.
51. Manfredini M, Zerbinati F, Gildone A, Faccini R. Autologous chondrocyte implantation; A comparison between an open periosteal-covered and an arthroscopic matrix-guided technique. *Acta Orthopaedica Belgica* 2007; 37:207-218
52. Bartlett W, Skinner J, Gooding C, Carrington R, Flanagan A, Briggs T, Bentley G. Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg* 2005;87:640-645.
53. Bartlett W, Krishnan S, Skinner J, Carrington R, Briggs R, Bentley G. Collagen covered versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a comparison of tourniquette times. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2006; 16:315-317.
54. Feruzzi A, Buda R, Faldini C, Vannini F, Di Caprio F, Luciani D, Giannini S. Autologous chondrocyte implantation in the knee joint: open compared with arthroscopic technique. Comparison at a minimum follow-up of five years. *J. Bone Joint Surg Am.* 2008; 90:90-101
55. Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee (review). *The Cochrane library* 2006, issue 3.
56. Kon E, Gobbi A, Guiseppe F, Delcogliano M, Zafagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee. *Am J Sports Med.* 2009;37:33-41
57. Basad E, Ishaque B, Bachmann G, Stürz H, Steinmeyer J. Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010
58. Wakitani S, Okabe T, Horibe S, Mitsuoka T, Saito M, Koyama T, Nawata M, Tensho K, Kato H, Uematsu K, Kuroda R, Kurosaka M, Yoshiya S, Hattori K, Ohgushi H. Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010 Jul 5. [Epub ahead of print]
59. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai BC, Lee EH. Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am*

- J Sports Med. 2010 Jun;38(6):1110-6. Epub 2010 Apr 14.PMID: 20392971 [PubMed - in process]
- 60 Khan WS, Johnson DS, Hardingham TE. The potential of stem cells in the treatment of knee cartilage defects. *Knee*. 2010 Jan 3. [Epub ahead of print]
- 61 Linden B. Osteochondritis dissecans of the femoral condyles: a long-term follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 1977 Sep;59(6):769-76.
- 62 Kim MK, Choi SW, Kim SR, Oh IS, Won MH. Autologous chondrocyte implantation in the knee using fibrin. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010 Apr;18(4):528-34. Epub 2009 Sep 18.
- 63 Choi NY, Kim BW, Yeo WJ, Kim HB, Suh DS, Kim JS, Kim YS, Seo YH, Cho JY, Chun CW, Park HS, Shetty AA, Kim SJ. Gel-type autologous chondrocyte (Chondron) implantation for treatment of articular cartilage defects of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010 May 28;11:103.

Datum 16 september 2011
 Ons kenmerk Biotech/bu/NOV/02
 Onderwerp Criteria

Orthopedie
 Orthopaedic Research Lab

Huispost 357
 Postbus 9101
 6500 HB Nijmegen

UMC St Radboud Centraal, route 366
 Th. Craanenlaan 7

T (024) 361 44 76
 F (024) 354 05 55

p.buma@orthop.umcn.nl
 www.umcn.nl

Geacht NOV bestuur,

In de discussie nota met betrekking tot kraakbeenherstel werden een aantal criteria aangeduid die van belang zijn bij toepassing van kraakbeenherstel. Deze criteria betreffen zowel de centra die kraakbeenherstel toepassen als de indicatiestelling voor kraakbeenherstel. Aangezien kraakbeenherstel voornamelijk in het kniegewricht wordt toegepast en hier ook (inter)nationaal qua indicatiestelling het meeste bekend is, hebben de criteria voor de indicatiestelling voor kraakbeenherstel dan ook alleen betrekking op het kniegewricht. Onderstaand zijn criteria opgesteld voor zowel het centrum als voor indicatiestelling voor kraakbeen herstel.

Hoofd prof.dr. P. Buma
 Secretariaat T (024) 361 33 66

Criteria indicatie kraakbeenherstel:

Aan de onderstaande criteria moet worden voldaan bij toepassen van kraakbeenherstel procedures:

Lokalisatie van het defect:

- kraakbeendefecten met ICRS graad 3-5 gelokaliseerd op de femurcondylen en trochlea zijn geïndiceerd voor kraakbeenherstel.
- kraakbeendefecten van tibia-plateau en “kissing lesions” hebben een slechte prognose en zijn niet geïndiceerd voor kraakbeenherstel.

Grootte van het defect:

- voor een kraakbeendefect $< 2 \text{ cm}^2$ is microfracture geïndiceerd, voor kraakbeendefecten waarbij het onderliggende bot aangedaan is, kunnen OATS pluggen of bio-degradeerbare pluggen overwogen worden. Bij toepassing van OATS wordt opvulling van de oogstplaats met bio-degradeerbare pluggen ter voorkoming van een haemartros geadviseerd.
- Kraakbeendefecten met een grootte tussen de $2\text{-}4 \text{ cm}^2$ voor patiënten <45 jaar met jonge defecten < 3 jaar en een verder gezonde knie met reële actieve verwachtingen kan celtherapie zoals autologe chondrocyten transplantatie (ACT) worden overwogen.
- Bij kraakbeendefecten boven 4 cm^2 is celtherapie geïndiceerd. Indien er sprake is van een subchondraal defect wat dieper is dan 7 mm dient dit hersteld te worden mbv een botplastiek.

Overige factoren:

- Er dient sprake te zijn van een stabiele knie met een normale beenas.
- De body mass index (BMI) van de patiënt dient kleiner dan 30 te zijn en de patiënt mag niet ouder dan 50 jaar zijn. Tevens dient de meniscus van het aangedane compartiment voor meer dan 50% intact te zijn.
- Er dient geen sprake te zijn van artrose. Met andere woorden bij een artroscopie mag het overige kraakbeen maximaal graad 1 chondropathie zijn en zeer kleine gebieden mogen maximaal een graad 2 chondropathie vertonen.
- Bij een beenasafwijking groter dan 5 graden ten nadele van het aangedane compartiment dient een osteotomie verricht te worden.
- De combinatie van celtherapie zoals ACT met een voorste kruisbandreconstructie, celtherapie met een correctie osteotomie, ACT met mensicusaugmentatie, of ACT met botaugmentatie voor ICRS graad 5 defecten dient slechts in een centrum met die ervaring te geschieden.
- Er mag geen sprake van een gewrichtsinfectie of van inflammatoire artritiden

Criteria voor centrum

Voor de criteria voor centra dat kraakbeen herstelprocedures verricht zijn er meerdere aspecten waar men rekening mee dient te houden. Dit geldt met name voor behandeling middels celtherapie. Derhalve dienen kraakbeendefecten die 2 cm² of groter zijn doorgestuurd te worden naar centra die de beschikking hebben over celtherapieën. Voor criteria waaraan centra dienen te voldoen geldt:

- Centrum is geautoriseerd (heeft vergunning) en voldoet aan de regelgeving.
- Centrum heeft bewezen interesse en of ervaring in kraakbeen(herstel), de indicatiestelling en de nabehandeling hiervan.
- Centrum werkt mee aan opzet van landelijk registratiesysteem voor kraakbeen herstelprocedures en heeft de capaciteit/mogelijkheden om behandelde patiënten te registreren. Alvorens zo'n landelijk registratie systeem daadwerkelijk loopt zullen van behandelde patiënten de volgende gegevens verzameld en geregistreerd worden:
 - o Preoperatief: 3, 6, 9, 12, 18, 24 en daarna jaarlijks scores: KOOS, IKDC, VAS en SF36 (laatste score alleen preoperatief, 1^e en 2^e jaar postoperatief).
 - o Preoperatief: patiënt gegevens zoals BMI, geslacht, leeftijd, beenas en medische voorgeschiedenis
 - o Peroperatief: registratie chirurgische bevindingen zoals grootte, diepte en lokalisatie defect. Chondropathie overig kraakbeen, stabiliteit knie, percentage intactheid en aanvullende procedures tijdens ingreep zoals meniscectomie, klieven plica etc.

Namens de biotechnologie commissie,

Met vriendelijke groet,

Pieter Buma