



Standpunt van de Nederlandse  
Orthopaedische Vereniging (NOV)

# Chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie

*23 juni 2019*

## Voorwoord Standpunt Nederlandse Orthopaedische Vereniging 2019

### **Auteurs: Drs. J.J. Caron, Dr. R.J.H. Custers, Dr. P.J. Emans**

De drie auteurs hebben gelijk bijgedragen aan de totstandkoming van dit document. Dit standpunt is besproken in de vergadering van de Werkgroep Biotechnologie van de Nederlandse Orthopaedische Vereniging (NOV) d.d. 25-01-2018. Suggesties voor verbetering geleverd door een aantal leden van de Werkgroep biotechnologie zijn verwerkt.

### **Belangenverklaring:**

Drs. J.J. Caron, Dr. R.J.H. Custers en Dr. P.J. Emans hebben geen enkel belang of contract met enige van de in dit rapport vernoemde bedrijven.

### **Kwaliteitscontrole door de Nederlandse Orthopaedische Vereniging**

Het nieuwe standpunt 2019 is een update van het standpunt van 20 oktober 2011 dat werd opgesteld door de Werkgroep Biotechnologie van de NOV, met als auteurs de orthopedisch chirurgen Prof.Dr. D.B.F. Saris en Prof.Dr. S.K. Bulstra evenals Prof.Dr. P. Buma, onderzoeker op het gebied van kraakbeen en regeneratieve geneeskunde. Dit standpunt werd vervolgens in de algemene ledenvergadering van de NOV goedgekeurd en door de NOV gepubliceerd op de NOV website ter informatie van de eigen beroepsgroep en betrokken stakeholders.

De NOV hecht eraan haar standpunten regelmatig te updaten volgens de stand van de wetenschap en praktijk met betrekking tot de technieken op het gebied van kraakbeenherstel en de toenemende kwaliteitscontrole. De toegenomen kennis op dit gebied bekrachtigde het standpunt uit 2011 en gaf inzicht in hoe de criteria voor chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie alsmede de kwaliteitscriteria voor de centra die deze behandelingen uitvoeren verder konden worden geoptimaliseerd.

### **Status standpunt**

Dit standpunt is geen dwingend voorschrift. Dit standpunt bevat expliciete, zo veel mogelijk op evidence gebaseerde aanbevelingen en inzichten waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief optimale zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gericht zijn op de 'gemiddelde patiënt' en de praktijk complexer kan zijn dan in het standpunt is weergegeven, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen. Er kan bewust van het standpunt worden afgeweken, maar dan moet dit beargumenteerd worden en gedocumenteerd worden in het patiënten/cliëntendossier.

## Inhoudsopgave

Voorwoord Standpunt Nederlandse Orthopaedische Vereniging 2019 .....	1
Samenvatting.....	3
1. Consensus chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie .....	4
1.1 Inleiding .....	4
1.2 Consensus type chirurgische behandeling bij (osteo)chondrale defecten in de knie .....	6
1.3 Criteria voor indicatiestelling.....	6
1.4 Criteria voor behandelcentra .....	8
2. Onderbouwing: Klinische evaluatie van (osteo)chondrale defecten .....	9
2.1 Inleiding .....	9
2.2 Diagnose van kraakbeenletsel.....	9
2.3 Natuurlijk beloop van kraakbeenletsel .....	11
2.4 Evaluatie van behandelingsresultaten .....	11
3. Onderbouwing: Chirurgische behandelingen .....	14
3.1 Doelstelling van de behandeling .....	14
3.2 Predisponerende factoren .....	14
3.3 Inleiding chirurgische behandelmethoden .....	15
3.4 Beenmerg Stimulatie Technieken (BST) .....	17
3.4.1 Microfractuur behandeling .....	17
3.4.2 Autologe matrix-geïnduceerde chondrogenese (AMIC) .....	18
3.5 Weefsel vervangende operaties.....	19
3.5.1 Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT) .....	19
3.5.2 Osteochondrale Allografting (OAG).....	20
3.5.3 Synthetische scaffolds .....	21
3.5.4 Metalen implantaten.....	23
3.6 Celtherapie bij (osteo)chondrale defecten .....	23
3.6.1 Eerste en tweede generaties autologe chondrocyten implantatie (ACI-P en ACI-C) .....	24
3.6.2 Derde generatie autologe chondrocyten implantatie (M-ACI) .....	27
3.6.3 Vierde generatie autologe chondrocyten implantatie (Spherox®) .....	29
3.7 Conclusies celtherapie.....	31
3.8 Te verwachten kraakbeenherstel technieken in de nabije toekomst.....	34
Referenties .....	36

## Samenvatting

Deze consensus over de chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie is een update van het standpunt van 20 oktober 2011 dat werd opgesteld door de Werkgroep Biotechnologie van de NOV. De NOV past de stand van de wetenschap en praktijk toe met betrekking tot de bestaande technieken op basis van evaluatie van met name uitkomsten uit direct vergelijkende studies tussen verschillende chirurgische behandelingen van (osteo)chondrale defecten in de knie, waarbij de uitkomstparameters 'klinische effectiviteit' op korte en middellange termijn en 'kwaliteit van het herstelweefsel' centraal staan.

De keuze van de uiteindelijke chirurgische behandelingsmethode is mede gebaseerd op de predisponerende factoren die bij de individuele patiënt aanwezig zijn, te weten locatie van het defect (femur condylen, trochlea en/of patella), grootte van het defect (< 2 cm<sup>2</sup> of ≥ 2cm<sup>2</sup>), diepte van het defect (vier graden volgens het Internationale Cartilage Repair Society (ICRS)-scoresysteem), stand van het been, de stabiliteit van de knie, de status van de meniscus en de leeftijd van het defect. De consensus voor het voorkeurstype chirurgische behandeling kan niet los gezien worden van de consensus ten aanzien van behandelcriteria (indicatiestelling) en de criteria waaraan centra dienen te voldoen. De evaluatie van de chirurgische methoden wordt uitgebreid besproken, waarbij registratie van de behandelingsresultaten in de landelijke ICRS (International Cartilage Repair Society) en nabehandeling op de voorgrond staan. Daarnaast zijn de Nederlandse behandelnorm en standaard praktijkvoering volgens de meest actuele kwaliteitscriteria alsmede implementatie van nieuwe behandelstrategieën in de overwegingen meegenomen. Dit standpunt bekrachtigt het standpunt uit 2011 en geeft inzicht in hoe de criteria voor chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie alsmede de kwaliteitscriteria voor de centra die deze behandelingen uitvoeren zijn getoetst.

### Stroomschema behandeling (osteo)chondrale defecten in expertisecentra.

Uitgangssituatie evalueren	Aard defect	Locatie en ICRS-graad	Methoden bij defecten <2 cm <sup>2</sup>	Methoden bij defecten ≥2 cm <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Stabiele knie met normale beenas (d.w.z. &lt;5° varus- of valgus afwijking; eventueel een begeleidend osteotomie)</li> <li>Beenasafwijking &gt;5° ten nadele van aangedane compartiment: begeleidend osteotomie</li> <li>Instabiele knie (bijv. VKB insufficiëntie): een begeleidend ligamentaire reconstructie</li> <li>BMI &lt;30</li> <li>Leeftijd ≤50 jaar</li> <li>Meniscus &gt;50% intact</li> <li>Geen atrose</li> <li>Geen gewrichtsinfectie of inflammatoire artritis</li> </ul>	Chondraal	Femur condylen en trochlea ICRS-graad 3/4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Microfractuur behandeling (MF)</li> <li>Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> <li>Nettoyage en debridement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autologe Chondrocyten Implantatie (ACI)               <ul style="list-style-type: none"> <li>Eerste generatie: ACI-P</li> <li>Tweede generatie: ACI-C</li> <li>Derde generatie: M-ACI</li> <li>Vierde generatie: Spherex®</li> </ul> </li> <li>Indien &lt;4 cm<sup>2</sup> Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> </ul>
		Osteo chondral	Femur condylen en trochlea ICRS-graad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Osteochondrale Autologe Transplantatie (OATs (tevens oogstplaats opvullen) of biodegradeerbare pluggen)</li> <li>Nettoyage en debridement</li> <li>Verse allograft</li> </ul>
Diagnose en correctie van oorzaken van patellofemorale maltracking zoals patella alta of baja, patella-femorale instabiliteit, vergrote TT-TG	(Osteo) chondral	Patella ICRS-graad 3/4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nettoyage en debridement</li> <li>ACI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ACI (+ botgraft)</li> </ul>

NB1 → Gecombineerde ingrepen hebben een smal indicatiegebied en kunnen het beste in een expertisecentrum worden uitgevoerd.

NB2 → Na falen eerdere chirurgische behandeling van een (osteo)chondraal defect doorverwijzen naar een expertisecentrum.

NB3 → Adequate nabehandeling zoals beschreven in de patiënten/behandelaar app en fysiotherapie centrum met ICRS-training.

NB4 → Evaluatie centraal registreren in de Nederlandstalige versie van de ICRS database.

# 1. Consensus chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie

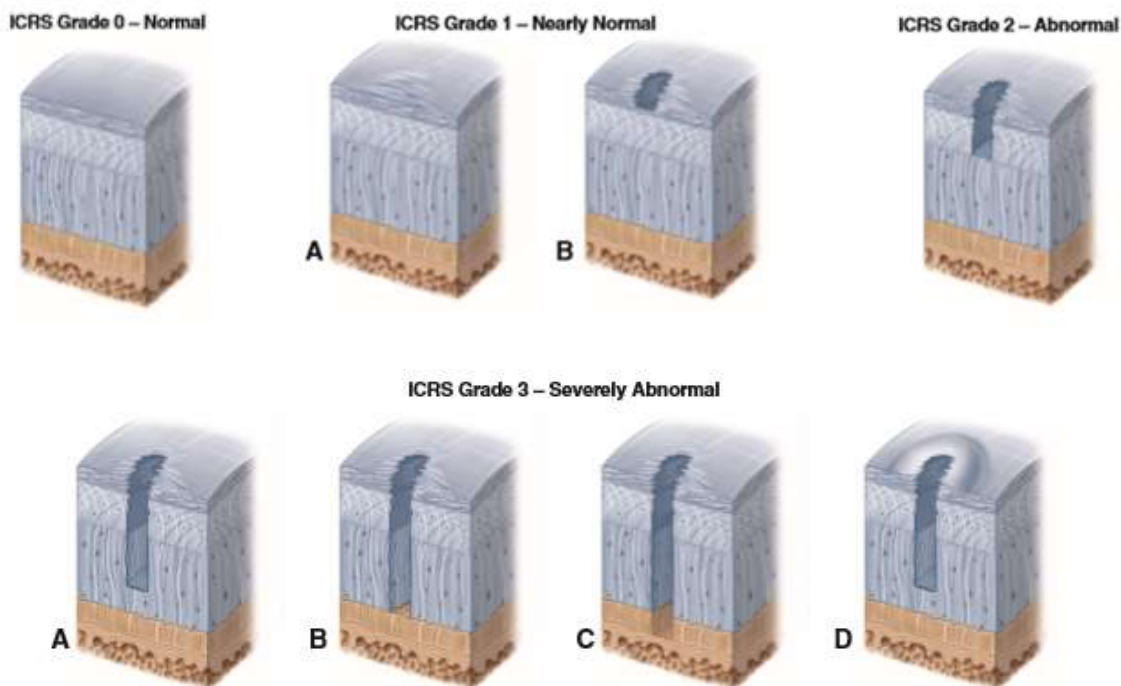
## 1.1 Inleiding

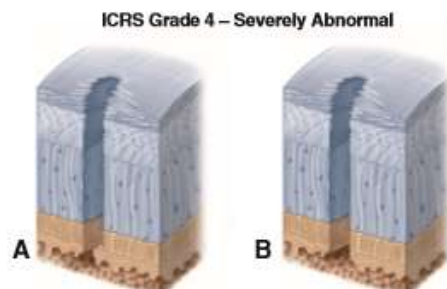
Het doel van dit document is een consensus weer te geven ten aanzien van de chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie. In dit hoofdstuk wordt via tabellen en figuren een samenvatting gepresenteerd. In de hoofdstukken 2 en 3 wordt de onderbouwing hiervoor besproken.

Deze consensus is met name gebaseerd op de uitkomsten uit direct vergelijkende studies tussen verschillende chirurgische behandelingen van (osteo)chondrale defecten in de knie, waarbij de uitkomstparameters 'klinische effectiviteit' op korte en middellange termijn en 'kwaliteit van het herstelweefsel' zijn onderzocht. Daarnaast zijn de Nederlandse behandelnorm en standaard praktijkvoering alsmede implementatie van nieuwe behandelstrategieën in de overwegingen meegenomen.

De keuze van de uiteindelijke chirurgische behandelmethode is mede gebaseerd op de predisponerende factoren die bij de individuele patiënt aanwezig zijn. Drie predisponerende factoren, te weten locatie van het defect (femur condylen, trochlea en/of patella), grootte van het defect ( $< 2 \text{ cm}^2$  of  $\geq 2 \text{ cm}^2$ ) en diepte van het defect (vier graden volgens het Internationale Cartilage Repair Society (ICRS)-scoresysteem<sup>6</sup>) hebben een leidende rol bij de keuze van de behandeling. Figuur 1 geeft de vier graden van het ICRS-scoresysteem weer.

**Figuur 1: Weergave van de vier graden van het ICRS-scoresysteem.<sup>6</sup>**





- *Graad 0* : normaal kraakbeen,
- *Graad 1 (nagenoeg normaal kraakbeen)*: het letsel presenteert zich als een zachte plaats met minder weerstand dan het omliggende, gezonde kraakbeen, met enkele fissuren en barsten
- *Graad 2 (abnormaal kraakbeen)*: er zijn oppervlakkige scheuren/defecten in het kraakbeenoppervlak; aantasting van minder dan de helft van de totale dikte,
- *Graad 3 (ernstig aangedaan kraakbeen)*: de scheuren zijn veel dieper, het zijn echte kloven geworden; aantasting van meer dan de helft van de totale dikte, maar zonder aantasting van het subchondrale bot (afbeelding A, B of C); eventuele blaren kunnen voorkomen (afbeelding D),
- *Graad 4 (ernstig aangedaan kraakbeen)*: de scheur reikt tot aan het subchondrale bot, dwars door alle kraakbeen heen; aantasting van de totale dikte (afbeelding A); “full-thickness” aantasting met daarbij ook betrokkenheid van het osteochondrale bot (afbeelding B).

Naast de genoemde initiële uitgangspunten ligt bij de keuze van de behandelmethodetevens de focus voor een belangrijke mate op de stand van het been, de stabiliteit van de knie, de status van de meniscus en de leeftijd van het defect (d.w.z. hoe lang is de afwijking al aanwezig). Tabel 1 geeft een overzicht van de chirurgische behandelmethoden van (osteo)chondrale defecten.

**Tabel 1. Overzicht behandelmethoden voor chirurgisch herstel van (osteo)chondrale defecten.**

	Defectgrootte	
	Methoden bij defecten <2 cm <sup>2</sup>	Methoden bij defecten ≥2 cm <sup>2</sup>
<b>Chondraal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microfractuur behandeling (MF)</li> <li>• Autologe Matrix-geïnduceerde Chondrogenese (AMIC) (bijv. BST-CarGel, Chondrofiller)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologe Chondrocyten Implantatie (ACI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eerste generatie: ACI-P</li> <li>○ Tweede generatie: ACI-C</li> <li>○ Derde generatie: M-ACI</li> <li>○ Vierde generatie: Spherox®</li> </ul> </li> <li>• Metalen implantaten (bijv. UniCAP®, HemiCAP®, Biopoly® en Episealer®)</li> </ul>
<b>Osteo-chondraal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> <li>• Synthetische scaffolds (bijv. Agili-C, MaioRegen)</li> <li>• Autograft + dunne scaffold (bijv. Chondro-Gide)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteochondrale Allografting (OAG) (momenteel beperkt in Europa beschikbaar)</li> <li>• Autograft bot + dunne scaffold (bijv. Chondro-Gide)</li> <li>• Sandwich techniek (autograft bot + cellen)</li> <li>• Synthetische scaffolds (bijv. MaioRegen)</li> </ul>

N.B. Voor toelichting van de technieken zie hoofdstuk 2 en 3.

## 1.2 Consensus type chirurgische behandeling bij (osteo)chondrale defecten in de knie

Tabel 2 geeft de consensus weer voor het voorkeurstype chirurgische behandeling bij (osteo)chondrale defecten per locatie, grootte en diepte van het defect.

Deze consensus is in lijn met de aanbevelingen van het nationale Britse gezondheidsinstituut (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) dat in 2017 en 2018 aanbevelingen heeft gepubliceerd ten aanzien van de vier generaties ACI.<sup>1,2</sup> NICE heeft in 2017 ACI (ACI-P, ACI-C, ACI-CCI en M-ACI) beoordeeld en in 2018 Spherox<sup>®</sup> als nieuwe ACI. NICE beveelt ACI aan als behandelingsoptie van articulaire (osteo)chondrale defecten van de knie. Dit geldt alleen wanneer de patiënt hier geen eerdere chirurgie voor heeft ondergaan, er minimale artrose van de knie is vastgesteld en het defect groter is dan 2 cm<sup>2</sup>. NICE heeft deze aanbeveling gedaan, omdat zij oordeelden dat de veiligheid en klinisch effectiviteit voldoende is bewezen en er consensus bestaat onder medici in het Verenigd Koninkrijk dat dit de enige effectieve behandeling is voor defecten >2 cm<sup>2</sup> wanneer symptomen aanhouden na niet-chirurgische interventies. NICE benadrukt het innovatieve karakter van Spherox<sup>®</sup> en de bestaande onvervulde klinische behoefte. NICE oordeelde dat ACI kosteneffectief is volgens de grenswaarde van kosteneffectiviteit in het Verenigd Koninkrijk.

**Tabel 2. Consensus behandeling (osteo)chondrale defecten.**

	Locatie en ICRS-graad	Methoden bij defecten <2 cm <sup>2</sup>	Methoden bij defecten ≥2 cm <sup>2</sup>
<b>Chondraal</b>	<b>Femur condylen en trochlea</b>  <b>ICRS-graad 3/4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microfractuur behandeling (MF)</li> <li>• Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> <li>• Nettoyage en debridement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologe Chondrocyten Implantatie (ACI) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eerste generatie: ACI-P</li> <li>○ Tweede generatie: ACI-C</li> <li>○ Derde generatie: M-ACI</li> <li>○ Vierde generatie: Spherox<sup>®</sup></li> </ul> </li> <li>• Indien &lt;4 cm<sup>2</sup> Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> </ul>
<b>Osteo chondraal</b>	<b>Femur condylen en trochlea</b>  <b>ICRS-graad 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)</li> <li>• Nettoyage en debridement</li> <li>• Verse allograft</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACI + botgraft of synthetische scaffold</li> <li>• Verse allograft (Osteochondrale Allografting (OAG); (momenteel beperkt in Europa beschikbaar)</li> </ul>
<b>(Osteo) chondraal</b>	<b>Patella</b>  <b>ICRS-graad 3/4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nettoyage en debridement</li> <li>• ACI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACI (+ botgraft)</li> </ul>

N.B. Voor toelichting van de technieken zie hoofdstuk 2 en 3.

## 1.3 Criteria voor indicatiestelling

De consensus voor het voorkeurstype chirurgische behandeling bij (osteo)chondrale defecten per locatie, grootte en diepte van het defect kan niet los gezien worden van de consensus ten aanzien van behandelcriteria (indicatiestelling, zie tabel 3) en de criteria waaraan centra dienen te voldoen (zie tabel 4).

**Tabel 3: Criteria indicatiestelling voor chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten.**

<b>Criteria</b>	
<b>Lokalisatie van het defect</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (osteo)chondrale defecten met ICRS-graad 3/4 gelokaliseerd op de femurcondylen, trochlea en patella zijn geïndiceerd voor kraakbeenherstel.</li> <li>- (osteo)chondrale defecten van tibia-plateau en “kissing lesions” hebben een slechte prognose en zijn niet geïndiceerd voor kraakbeenherstel.</li> </ul>
<b>Grootte van het defect</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voor een (osteo)chondraal defect &lt; 2 cm<sup>2</sup> (onderliggende bot is niet aangedaan) is microfracturering geïndiceerd. Voor (osteo)chondrale defecten waarbij het onderliggende bot wel aangedaan is, kunnen OATS pluggen of biodegradeerbare pluggen overwogen worden. Bij toepassing van OATS wordt opvulling van de oogstplaats ter voorkoming van een haemartrose geadviseerd. Voor het opvullen kan autoloog bot, biodegradeerbare pluggen of een gel (bijvoorbeeld Tissucol® of Flowseal®) gebruikt worden.</li> <li>- Bij (osteo)chondrale defecten ≥ 2 cm<sup>2</sup> (tot maximaal 10 cm<sup>2</sup>) is celtherapie geïndiceerd. Indien er sprake is van een subchondraal defect wat dieper is dan 7 mm dient dit hersteld te worden met behulp van een cel-regeneratief traject in combinatie met een botplastic (zogenaamde sandwichprocedure). Tevens kan een synthetische scaffold worden overwogen.</li> </ul>
<b>Overige factoren</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Er dient sprake te zijn van een stabiele knie met een normale beenas (d.w.z. &lt; 5 graden varus- of valgus afwijking).</li> <li>- Bij een beenasafwijking groter dan 5 graden ten nadele van het aangedane compartiment dient een begeleidende osteotomie verricht te worden. Bij een kleinere beenasafwijking kan een begeleidende osteotomie overwogen worden.</li> <li>- Bij een instabiele knie (bijvoorbeeld Voorste Kruis Band (VKB) insufficiëntie), dient een begeleidende ligamentaire reconstructie plaats te vinden.</li> <li>- 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- De combinatie van (bot)(osteo)chondrale defecten &gt;2 cm<sup>2</sup> met een begeleidende ingreep, zoals ACI met een voorste kruisbandreconstructie, ACI met een correctie osteotomie, ACI met meniscusaugmentatie, of ACI met botaugmentatie voor ICRS-graad 4 defecten dient slechts in een centrum met die ervaring te geschieden.</li> <li>- Er mag geen sprake zijn van een gewrichtsinfectie of van inflammatoire artriden.</li> <li>- Alvorens wordt overgegaan tot herstel van patellofemorale (osteo)chondrale defecten, dient diagnose en correctie plaats te vinden van mogelijke oorzakelijke factoren van patellofemorale maltracking zoals een patella alta of baja, patellofemorale instabiliteit, vergrote Tuberositas Tibiae – Trochlea Groeve (TT-TG).</li> </ul>
<b>Evaluatie van de behandeling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- De chirurgische behandeling dient te worden vervolgd met adequate nabehandeling zoals beschreven in de patiënten/behandelaar app en fysiotherapie bij voorkeur door een fysiotherapie centrum met ervaring en (ICRS)training op dit gebied.</li> <li>- De chirurgische behandeling dient te allen tijde geëvalueerd en centraal geregistreerd te worden in de Nederlandstalige versie van de ICRS database.</li> </ul>
<b>Combinatie ingreep</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chirurgische behandeling van (osteo)chondraal defecten kan gecombineerd worden met een peri-artculaire osteotomie (voor vermindering belasting op het defect) alsook kruisbandreconstructie of een meniscus transplantatie omdat bekend is dat het resultaat van kraakbeenherstel inferieur is bij blijvende instabiliteit. Indien &gt;5 graden standsafwijking moet er een osteotomie worden gedaan en voor patellofemorale maltracking dient gecorrigeerd te worden.</li> <li>- Dergelijke gecombineerde ingrepen hebben een smal indicatiegebied en kunnen het beste in een expertisecentrum worden uitgevoerd.</li> </ul>



<b>Falen eerdere behandeling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Indien na een tweede MF behandeling wederom klachten optreden dient een andere behandeltechniek te worden overwogen.</li> <li>- Na falen eerdere chirurgische behandeling van een (osteo)chondraal defect wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar een expertisecentrum (een centrum waar naast MF ook technieken als ACI, OAT en innovatieve technieken (al dan niet in studieverband) toegepast worden.</li> </ul>
----------------------------------	---

## 1.4 Criteria voor behandelcentra

Patiënten met (osteo)chondrale defecten die 2 cm<sup>2</sup> of groter zijn, dienen doorgestuurd te worden naar centra die de beschikking hebben over celtherapieën. Bij selectie van centra zal er naast de criteria gekeken worden naar topografische ligging. Naast de huidige centra wordt gestreefd naar een landelijke dekking waarbij onder andere dekking in het Noorden van Nederland aandacht behoef. Tabel 4 geeft de criteria weer waaraan behandelcentra die celtherapieën uitvoeren, dienen te voldoen.

**Tabel 4: Criteria voor behandelcentra.**

<b>Criteria</b>	
<b>Ervaring</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Het centrum heeft ervaring met een diversiteit aan chirurgische behandelingen van (osteo)chondrale defecten, zoals microfracturering en/of Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT), biologische implantaten en ACI (Autologe Chondrocyten Implantatie).</li> <li>- Het centrum heeft minimaal 1 chirurg die ervaring heeft met kraakbeenherstel door middel van celtherapie. Deze ervaring bestaat uit uitvoering van eigen chirurgische behandelingen of deelname in chirurgische behandelingen in één van de drie expertisecentra.</li> <li>- Het centrum heeft een grote regionale/landelijke functie, waardoor voldoende aanbod/toestroom bestaat aan patiënten die voor chirurgische behandeling van kraakbeenletsel in aanmerking komen.</li> </ul>
<b>Registratie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Het centrum neemt deel in de landelijke en ICRS-registratie van patiënten.</li> </ul>
<b>Intercollegiale toetsing</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Op dit moment zijn er drie top expertisecentra aangewezen, te weten ETZ (Tilburg), UMCU (Utrecht) en MUMC+ (Maastricht) die (initieel) de celtherapie in Nederland coördineren.</li> <li>- Binnen het centrum wat een regionale functie vervult is minimaal 1 orthopedisch chirurg is lid van de ICRS en neemt minimaal éénmaal per twee jaar deelname aan een ICRS-conferentie.</li> <li>- Het centrum voert minimaal 2 maal per jaar gestructureerd overleg met de andere expertisecentra en neemt deel aan de jaarlijkse vergadering met deze centra.</li> <li>- Het centrum houdt zich strikt aan de NOV-criteria.</li> </ul>
<b>Licentie/autorisatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Het centrum en de specialisten hebben te maken met regelgeving. Zo bestaat wetgeving in Nederland die toeziet op de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal (Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal, Wvkl). Hieraan dienen ziekenhuizen en fabrikanten te voldoen.</li> <li>- Daarnaast dienen fabrikanten zorg te dragen dat de toepassing van celtherapie in Nederland voldoet aan de Europese regelgeving met betrekking tot technische voorschriften voor het doneren, verkrijgen en testen van menselijke weefsels en cellen, de traceerbaarheidsvereisten, de melding van ernstige bijwerkingen en ernstige ongewenste voorvallen en bepaalde technische voorschriften voor het coderen, bewerken, conserveren, bewaren en distribueren van menselijke weefsels en cellen.</li> <li>- Fabrikanten dienen zorg te dragen om centra die hun type celtherapie toepassen te autoriseren en te trainen. Dergelijk trainingsmateriaal is voorafgaand goedgekeurd door Nederlandse registratieautoriteiten als gedelegeerd onderdeel binnen de Europese registratieprocedure.</li> </ul>

## 2. Onderbouwing: Klinische evaluatie van (osteo)chondrale defecten

### 2.1 Inleiding

Kraakbeenletsels komen frequent voor in het kniegewricht<sup>3</sup>. In een retrospectieve analyse van arthroscopieën (kijkoperaties) werd vastgesteld dat in 61% van de onderzochte patiënten één of meerdere kraakbeenletsels werden aangetroffen.<sup>4</sup> De kraakbeenletsels waren voor het overgrote deel gelokaliseerd op de femur condylen (58%). Chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten vindt doorgaans pas plaats bij ICRS-graad 3 of 4 (ICRS: International Cartilage Repair Society) (Figuur 1). Defecten ICRS-graad 3 met een grootte van minimaal 1 cm<sup>2</sup> werden gevonden in 5,3% van alle arthroscopieën 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 arthroscopieën alleen, komen per jaar circa 3.000-5.000 patiënten in Nederland in aanmerking voor behandeling van (osteo)chondrale defecten door middel van enige vorm van chirurgische behandeling. Hiervan komen circa 250-300 patiënten in aanmerking voor behandeling met de ACI-methode.

### 2.2 Diagnose van kraakbeenletsel

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

#### **Diagnose door middel van beeldvorming**

##### 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. Een beenasopname kan een standsafwijking aantonen dan wel uitsluiten. 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-puntschaal aan de hand van gewrichtsspleetvernauwing en osteofytvorming.<sup>5</sup>

##### 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. Het strekt tot aanbeveling om goede samenwerking met radiologie na te streven en een MRI-setting, zoals beschreven door de ICRS imaging werkgroep (<https://cartilage.org/about/governance/working-groups/>). Een MRI dient wel altijd vooraf te worden gegaan door een röntgenfoto en de bevindingen van lichamelijk onderzoek en MRI dienen overeenkomstig te zijn. Eventueel worden al dan niet in onderzoeksverband nieuwe biochemische MRI protocollen en hogere veldsterktes aanbevolen om deze naast morfologische MRI protocollen te gebruiken om kraakbeenherstel te evalueren.

##### Arthroscopie(kijkoperatie)

MRI is een indirecte wijze voor het vaststellen van (bot)kraakbeenschade. Deze kan een inschatting geven 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, of het een geïsoleerd defect betreft en of er begeleidende pathologie is (ligamentaire insufficiëntie en meniscusletsel). Tevens kan arthroscopie een goed beeld geven van de status van het 'niet-aangedane' overige

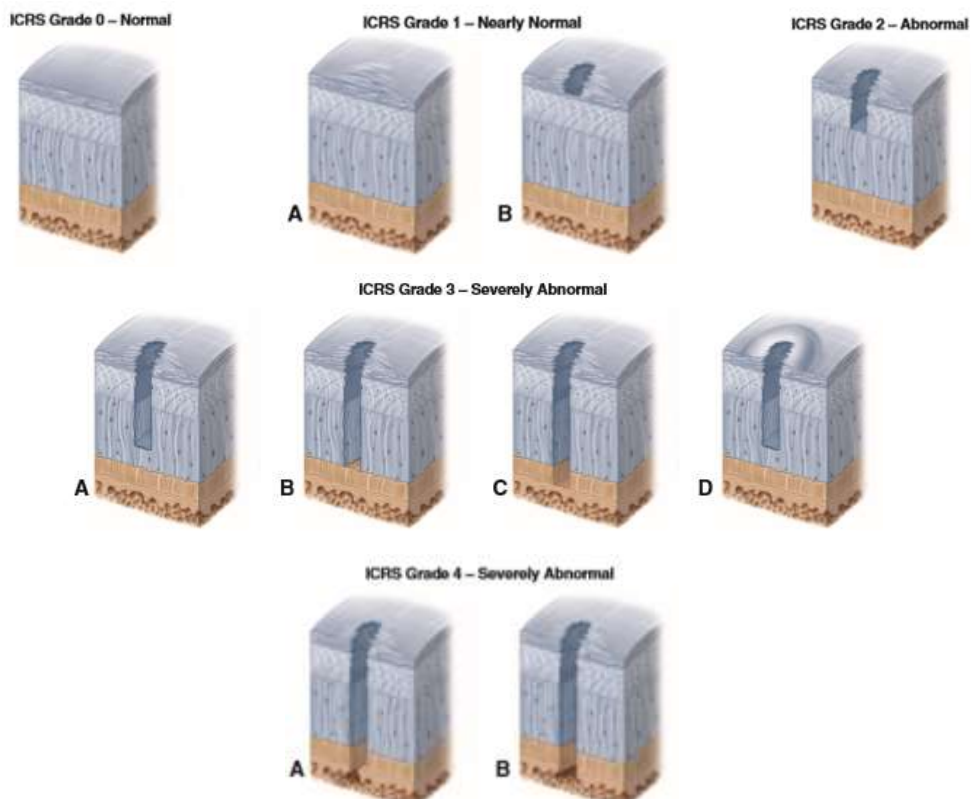
kraakbeen. In principe wordt een artroscopie pas gedaan na aanvullend onderzoek en met een plan voor behandeling van het (osteo)chondrale defect. Het uitvoeren van een diagnostische artroscopie dient zoveel mogelijk worden vermeden.

### Technische scoresystemen

De standaard voor het evalueren van een gewrichtsoppervlak (kraakbeen en subchondraal bot) zijn ontwikkeld door de International Cartilage Repair Society (ICRS) en zijn te raadplegen via ICRS cartilage injury evaluation package: [www.cartilage.org](http://www.cartilage.org)<sup>6</sup>. 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 4 graden van kraakbeenletsel:

- *Graad 0* : normaal kraakbeen,
- *Graad 1 (nagenoeg normaal kraakbeen)*: het letsel presenteert zich als een zachte plaats met minder weerstand dan het omliggende, gezonde kraakbeen, met enkele fissuren en barsten
- *Graad 2 (abnormaal kraakbeen)*: er zijn oppervlakkige scheuren/defecten in het kraakbeenoppervlak; aantasting van minder dan de helft van de totale dikte,
- *Graad 3 (ernstig aangedaan kraakbeen)*: de scheuren zijn veel dieper, het zijn echte kloven geworden; aantasting van meer dan de helft van de totale dikte, maar zonder aantasting van het subchondrale bot (afbeelding A, B of C); eventuele blaren kunnen voorkomen (afbeelding D),
- *Graad 4 (ernstig aangedaan kraakbeen)*: de scheur reikt tot aan het subchondrale bot, dwars door alle kraakbeen heen; aantasting van de totale dikte (afbeelding A); "full-thickness" aantasting met daarbij ook betrokkenheid van het osteochondrale bot (afbeelding B).

Figuur 4: Weergave van de vier graden van het ICRS-scoresysteem.<sup>6</sup>



## 2.3 Natuurlijk beloop van kraakbeenletsel

Articulair kraakbeen in volwassenen is a-vasculair, heeft geen innervatie, geen lymfeafvoer en de chondrocyten zitten vast in de matrix, 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

### Klinische evaluatie door middel van patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

- Scoresystemen gebaseerd op pijn:
  - Visual Analogue Scale (VAS) (aanbevolen)
  - Numeric Rating Scale (NRS) (aanbevolen)
- Gecombineerde pijn en functie scores:
  - Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) (aanbevolen)
  - Short Form 36-item gezondheidsenquête (SF-36) (aanbevolen)
  - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) (optioneel)
- Functionele scoringsystemen:
  - International Knee Documentation Committee vragenlijst (IKDC) (optioneel)

### Evaluatie door middel van beeldvorming

#### 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 arthroscopische evaluatie na chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten.<sup>6</sup> In principe wordt een arthroscopie ter evaluatie alleen gedaan bij klachten of in studieverband en pas na het uitvoeren van aanvullend onderzoek. Het uitvoeren van een arthroscopie, enkel bedoeld ter evaluatie, dient alleen met goede reden gedaan te worden.

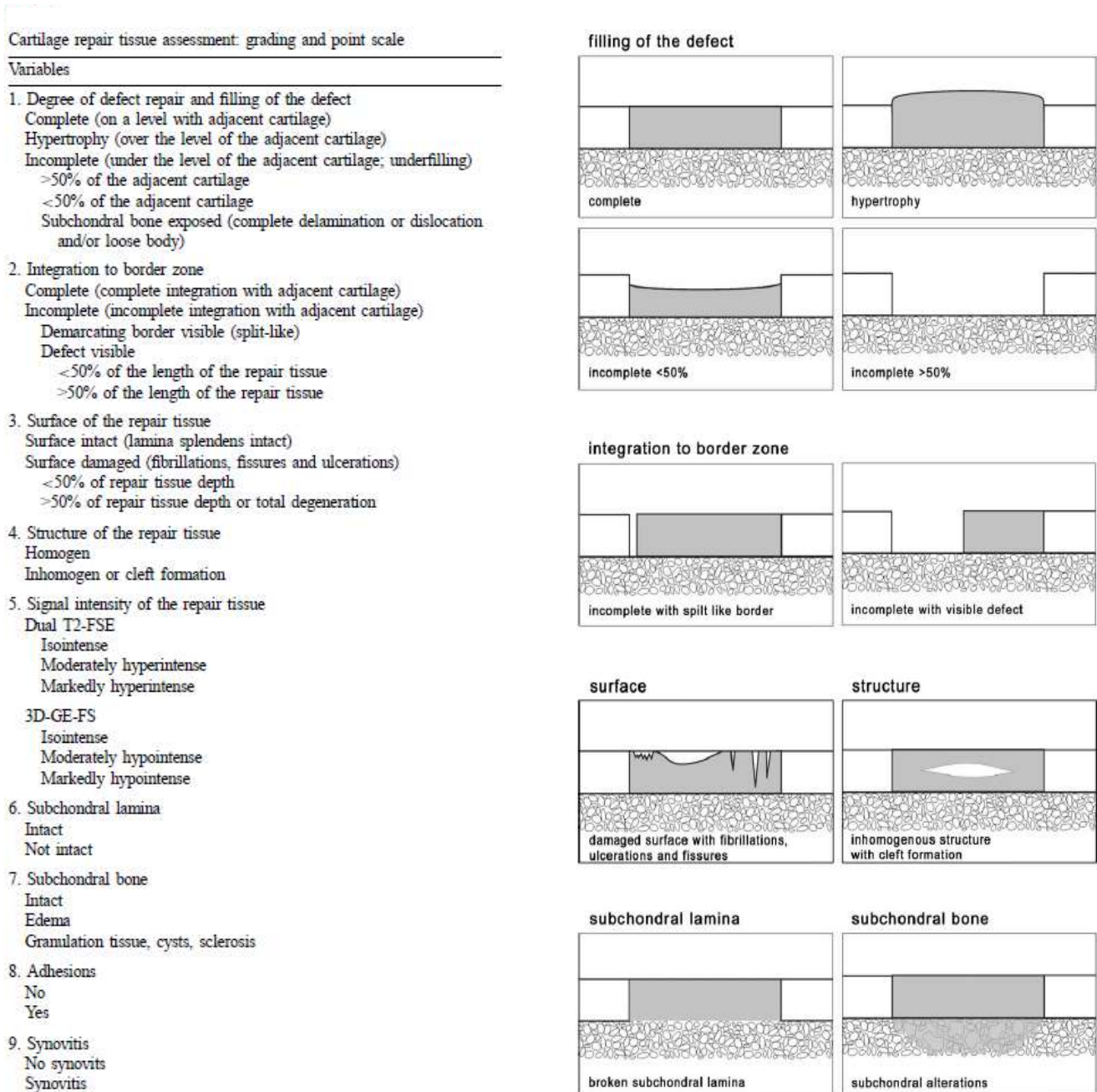
Verfijning en standaardisatie van de evaluatiemethoden, in combinatie met lange termijn uitkomstonderzoek over een periode van 10-15 jaar, dient te leiden tot meer inzicht in de correlatie tussen de kwaliteit van het kraakbeenherstelweefsel en de klinische prognose.

#### MRI

MRI een gevestigde methode is voor het monitoren van kraakbeenherstel.<sup>7</sup> MRI kan worden ingezet om enerzijds het (osteo)chondraal defect vroeg op te sporen, anderzijds kan deze techniek ook ingezet worden om het herstel van het weefsel na de ingreep te kunnen volgen. 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*) score systeem is een classificatie- en graderingsysteem waarmee meerdere aspecten van het kraakbeenherstelweefsel beoordeeld kunnen worden (zie figuur 5).<sup>8</sup>

**Figuur 5. MOCART score.**



### **Histologische evaluatie**

De ICRS-werkgroep heeft in 2002 een leidraad ontwikkeld voor de verwerking, fixatie en kleuring van biopten.<sup>9</sup> 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 updateversie, 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 artroscopie voor histologisch onderzoek. In de meeste studies is het nemen van biopten dan ook vaak gelimiteerd tot een beperkt deel van de geïncludeerde patiënten en beperkt tot één biopt circa 1 of 2 jaar na de indexoperatie. In principe wordt een histologische evaluatie alleen gedaan in studieverband.

### **Centrale registratie van behandelingsresultaten**

De chirurgische behandeling van (osteo) chondrale defecten dient te allen tijde geëvalueerd en centraal geregistreerd te worden in de Nederlandstalige versie van de ICRS database. Aangezien goede registratie en evaluatie van indicaties en therapieën de basis is van progressie in dit gebied is een registratiesysteem vereist. De ICRS registratie is gratis voor leden van de ICRS, voldoet aan de AVG (privacy) regelgeving en de data blijven eigendom van de behandelaar maar kunnen regionaal, landelijk of op indicatie/therapie vergeleken worden mits de behandelaars daar onderling toestemming voor geven. Gezien het streven naar landelijke dekking zullen centra die gebruik willen maken van celtherapie voor de chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten, naast het bijdragen aan een betere landelijke dekking, zich ook moeten committeren aan registratie (zie criteria centra).

## 3 Onderbouwing: Chirurgische behandelingen

### 3.1 Doelstelling van de behandeling

Verskillende doelen kunnen worden nagestreefd bij het kiezen van een behandeling van (osteo)chondrale defecten in de knie. Het is van belang onderscheid te maken tussen het bereiken van symptoomvermindering en goed functieherstel voor de patiënt in 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 een (osteo)chondraal defect gediagnosticeerd wordt. Hoewel kraakbeen een slechte genezingscapaciteit heeft, is het beloop van zowel behandelde als onbehandelde (osteo)chondrale defecten niet geheel bekend. Hierdoor strekt het tot aanbeveling om te overwegen om asymptomatische graad 3 letsels niet te behandelen. Van graad 4 (osteo)chondrale letsels bij (jong) volwassenen is het bekend dat ze in 90% van de gevallen lijden tot (vroegtijdige) OA<sup>10</sup>. Derhalve dient een chirurgische behandeling in patiënten met een graad 4 letsel met weinig of geen klachten toch overwogen te worden.

### 3.2 Predisponerende factoren

Wanneer en met welke chirurgische behandelingsmethode 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. 2003<sup>11</sup>, Gudas et al. 2005<sup>12</sup>, Knutsen et al. 2004<sup>13</sup>, Saris et al. 2008<sup>14</sup>, Bekkers et al. 2009<sup>15</sup>).
- BMI van de patiënt;
- Activiteitsgraad (sporter, administratief medewerker) (Bekkers et al. 2009)<sup>15</sup>.
- Stand van het been;
  - Een as afwijking van 5 graden of meer heeft een slechtere prognose. Het wordt dan ook aanbevolen om deze voor het herstel van het (osteo)chondraal defect te corrigeren.
- Kinematiek patella;
  - Bij een defect aan patella of trochlea dient een eventuele maltracking of eerdere luxatie van de patella gediagnosticeerd en gecorrigeerd te worden. Oorzaken kunnen bijvoorbeeld een patella Baja of alta zijn, een J-sign, een vergrote Tuberositas Tibia-Trochlea Groeve afstand (TT-TG), MPFL ruptuur. Bij een blijvende maltracking en/of instabiliteit van de patella wordt kraakbeenherstel afgeraden.
- Locatie van het defect;
- Karakteristieken van het defect;
  - Grootte en diepte van het letsel, lateraal of mediaal defect, 'contained' of 'uncontained' letsel en (in geval van graad 4) 'shouldered' of 'unshouldered' letsel (Bekkers et al. 2009)<sup>15</sup>.

- De grootte van het defect is een belangrijk gegeven bij het selecteren van een behandelmethode (Bekkers et al. 2009).<sup>15</sup>
- De diepte en de mate van subchondraal bot dat betrokken is bij het letsel dient te worden onderzocht, omdat het de behandelmethode kan beïnvloeden.
- Biologische leeftijd van het gewricht;
- Status tegenoverliggende gewrichtsoppervlak
  - Voor de chirurgische behandeling van een (osteo)chondraal defect 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 toepassen van de chirurgische behandelmethoden 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 herstelpogingen dan behandeling van ‘verse’ defecten in een verder normaal gewricht (Mithoefer et al. 2005<sup>16</sup>, Saris 2003<sup>17</sup>, Nehrer et al. 1999<sup>18</sup>).
  - ‘Verse’ defecten kunnen wel met kraakbeenceltherapie behandeld worden, terwijl artrose niet met kraakbeenceltherapie behandeld wordt.
- Eventueel geassocieerde letsels van het gewricht (meniscusscheuren, ACL-ruptuur, eventueel letsel tegenoverliggende tibia).
- Status van de meniscus
  - Indien er een begeleidende meniscuslesie is, is het verstandig deze gelijktijdig te behandelen, zoals een meniscopexie, mensicectomie of een meniscusaugmentatie.
- 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 de behandelmethode, 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).<sup>19</sup>
- Eventuele eerdere behandelingen. Indien een defect eerder behandeld is, is de prognose van de 2<sup>e</sup> behandeling slechter (Minas et al. 2009).<sup>20</sup>
- De voorkeur voor een ingreep van de chirurg;
- De ervaring van een chirurg met een specifieke ingreep.

### 3.3 Inleiding chirurgische behandelmethoden

Arthroskopische lavage en debridement zijn bedoeld om kraakbeendebris en eventuele losse weefselresten, welke verdere achteruitgang of ontsteking van het gewricht zouden kunnen veroorzaken, te verwijderen. In het geval van een kraakbeenletsel ICRS-graad 1 of 2 is dit meestal al een afdoende techniek om een betere homeostase van het gewricht, symptoomvermindering en herstel van gewrichtsfunctie te bereiken. Arthroskopische lavage en debridement kan ook afdoende zijn bij patiënten met asymptomatische kraakbeenletsels ICRS-graad 3. In het geval van symptomatische kraakbeenletsels ICRS-graad 3 worden deze technieken toegepast om het gebied waarop de kraakbeen behandeling zal gaan plaatsvinden schoon te maken alvorens met de chirurgische behandeling te starten. Dit geldt ook bij patiënten met asymptomatische en symptomatische kraakbeenletsels ICRS-graad 4.



De volgende chirurgische behandelingen van (osteo)chondraal defecten kunnen worden onderscheiden:

- **Beenmerg Stimulatie Technieken (BST; 3.4)**
  - Microfractuur behandeling (MF; 3.4.1)
  - Autologe Matrix-geïnduceerde Chondrogenese (AMIC; 3.4.2)
  
- **Weefselvervangende operaties (3.5)**
  - Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT; 3.5.1)
  - Osteochondrale Allografting (OA; 3.5.2)
  - Synthetische scaffolds (3.5.3)
  - Metalen implantaten (3.5.4)
  
- **Kraakbeen Celtherapie (3.6)**
  - Eerste en tweede generatie Autologe Chondrocyten Implantatie (ACI; 3.6.1)
    - ACI met periostlap (ACI-P)
    - ACI met collageenmembraan (ACI-C)
    - ACI met gekarakteriseerde cellen (ACI-C type CCI)
  - Derde generatie Autologe Chondrocyten Implantatie (M-ACI; 3.6.2)
    - Matrix-gebonden ACI (M-ACI)
  - Vierde generatie Autologe Chondrocyten Implantatie (3.6.3)
    - Spherex®

### **Gecombineerde ingrepen**

Chirurgische behandeling van (osteo)chondraaldefecten kan gecombineerd worden met een peri-artculaire osteotomie. Deze methode kan worden toegepast met als doel de belasting op het behandelde (osteo)chondraaldefect te verminderen, door deze belasting te verplaatsen naar de onaangedane zijde van het gewricht. Evenzo kunnen een kruisbandreconstructie of een meniscus augmentatie of -transplantatie worden gecombineerd met kraakbeenchirurgie, omdat bekend is dat het resultaat van kraakbeenherstel inferieur is bij blijvende instabiliteit.<sup>21</sup> Dergelijke gecombineerde ingrepen hebben een smal indicatiegebied en kunnen het beste in expertisecentra worden gedaan i.v.m. indicatie, ervaring, nabehandelingseisen en documentatie noodzaak. Diverse studies hebben laten zien dat een combinatie-ingreep van een meniscus transplantatie met chirurgisch kraakbeenherstel van de femur condylen of het tibia plateau goede klinische uitkomsten hadden, in vergelijking met patiënten die alleen kraakbeenherstel ondergingen.<sup>22,23</sup>

Een combinatie ingreep van ACI op de mediale femur condylen met een valgiserende tibiale osteotomie heeft therapeutische meerwaarde wanneer de varusasafwijking meer dan 5° betreft. Bode et al. 2013<sup>24</sup> hebben de ACI behandeling met en zonder osteotomie met elkaar vergeleken. Bij 43 patiënten met een varusasafwijking van 1 tot 5° werd toepassing van ACI en osteotomie (n = 19) vergeleken met alleen ACI (n = 24). De groep met de combinatie ingreep had een significant langere implantaatoverleving zonder een noodzaak van re-interventies.<sup>24,25</sup> Op basis hiervan kan een corrigerende osteotomie worden overwogen bij een standsafwijking kleiner dan 5 graden, indien met een kraakbeenhersteloperatie verricht.

### **Nabehandeling**

Een chirurgische behandeling van (osteo)chondraal defecten dient altijd te worden gevolgd door nabehandeling, zoals beschreven in de patiënten/behandelaar app/website en fysiotherapie bij voorkeur door een fysiotherapie centrum met ervaring en (ICRS)training op dit gebied.

### 3.4 Beenmerg Stimulatie Technieken (BST)

Beenmerg Stimulatie Techniek (BST) gaat uit van het natuurlijk herstellend vermogen door stamcellen vanuit het beenmerg. Deze methode, waarbij kleine gaatjes worden gemaakt in het subchondrale bot, zorgt ervoor dat stamcellen kunnen migreren naar de plaats van het (osteo)chondraal defect om daar herstelweefsel aan te maken. Dit herstelweefsel bestaat voornamelijk uit 'fibrocartilage', dat veel meer type I en minder type II collageen bevat dan gewrichtskraakbeen. Met name in preklinisch onderzoek is vastgesteld dat de biomechanische eigenschappen van dit fibreuze kraakbeen minder zijn dan gewrichtskraakbeen.<sup>26</sup>

Verschillende vormen van BST die hier worden besproken zijn: microfractuur behandeling (MF) en autologe matrix-geïnduceerde chondrogenese (AMIC).

#### 3.4.1 Microfractuur behandeling

De MF procedure werd in 1994 geïntroduceerd door Steadman et al. en vormt sindsdien een gestandaardiseerde behandeling die tijdens een arthroscopie kan worden uitgevoerd.<sup>27</sup>

##### **Klinische effectiviteit**

Onder andere Knutsen et al. 2004<sup>13</sup> en 2007<sup>28</sup> demonstreerden twee en vijf jaar na de MF ingreep een significante verbetering in zowel functionele als klinische parameters (SF-36) in patiënten met een symptomatisch kraakbeenletsel. Knutsen et al. 2004<sup>13</sup> toonden aan dat bij een defectgrootte < 4 cm<sup>2</sup> na twee jaar follow-up, de resultaten met MF beter waren dan met ACI. De techniek resulteert in symptoomverbetering in 60-80% van de patiënten (Mithoefer et al. 2005<sup>16</sup>, Steadman et al. 2003<sup>27</sup>). Steadman et al. 2003<sup>27</sup> en Gill et al. 2001<sup>29</sup> laten eveneens gunstige middellange termijn uitkomsten zien (7-17 jaar). In contrast met deze studies lieten een aantal studies met een follow-up van > 36 maanden zien dat de initiële significante verbeteringen in uitkomsten op de middellange termijn later significant verslechterden (Kreuz et al. 2006)<sup>30</sup>. Mithoefer et al. 2005<sup>16</sup> 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 verbeterden 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.

Weber et al. 2018<sup>31</sup> demonstreerden in een open studie een significante verbetering van alle klinische uitkomsten (KOOS, IKDC, Lysholm, WOMAC) na een gemiddelde follow-up van 5,7 jaar. Mannen hadden meer baat bij de behandeling dan vrouwen. MF van de tibia en MF van meerdere defectlocaties (femur en tibia) tegelijkertijd gaf minder gezondheidswinst dan MF van alleen femur defecten. Grotere defecten (>3,6 cm<sup>2</sup>) en voorgaande knieoperaties waren voorspellende factoren voor re-operaties na MF.

##### **Kwaliteit herstelweefsel**

De studies van Knutsen et al. 2004<sup>13</sup>, resp. 2007<sup>28</sup> lieten na respectievelijk een follow up van 1-5 jaar geen verschillen zien in de kwaliteit van het herstelweefsel na histologische score van bipten 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 andere 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 bipten een fibreus herstelweefsel te zien in plaats van hyalien herstelweefsel. (Kreuz et al. 2006<sup>26</sup>, Mithoefer et al. 2005<sup>16</sup>, Gudas et al. 2005<sup>12</sup>). Bij de behandeling van kleinere (osteo)chondrale defecten (< 2 cm<sup>2</sup>) met MF rapporteerden Gudas et al.

2005)<sup>12</sup> en Knutsen et al. 2007<sup>28</sup> betere klinische uitkomsten en weefsel van een betere kwaliteit dan bij grotere defecten.

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 (Kreuz et al. 2006)<sup>26</sup>. Een ander nadeel dat bij MF werd waargenomen is het ontstaan van botovergroei in het centrum van de originele laesie (intralesionale osteofyt) die aanleiding geeft tot snel verlies van dikte van het bedekkende weefsel met schade aan overliggend kraakbeen<sup>16</sup>. Deze causaliteit is echter door Shive et al. 2014<sup>32</sup> ontkracht. Zij lieten in een klinische studie zien dat de benige overgroei als gevolg van MF minder ernstig is dan aanvankelijk werd gedacht. De incidentie wordt gedeeltelijk verklaard door reeds bestaande aandoeningen en er is geen relatie met klinische uitkomsten aangetoond na een follow-up van een jaar.

### **Conclusie en consensus**

De resultaten van de behandeling met MF zijn over het algemeen goed in kleine (osteo)chondrale defecten. In een systematische review van Mithoefer et al. 2009<sup>16</sup> 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 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 geheel verklaard kan worden door de mindere biomechanische kwaliteit van het herstelweefsel is nog onbekend.

De consensus ten aanzien van BST is dat deze technieken, mits goed uitgevoerd en nabehandeld (d.w.z. met een state-of-the-art protocol onder supervisie van een getrainde fysiotherapeut), nauwelijks tot geen schade aanbrengen aan het gewricht en een vrij grote kans bieden op verbetering van de symptomatologie.<sup>33</sup> 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<sup>e</sup> lijns behandelkeuze bij een patiënt met een onbehandeld (osteo)chondraal defect zonder onderliggend botverlies van <2 cm<sup>2</sup>. Voordelen van MF zijn dat het eventueel eenmalig kan worden herhaald, indien de patiënt er gedurende een periode van 3-5 jaar voldoende baat bij heeft gehad. Indien na een tweede MF behandeling wederom klachten optreden dient een andere behandeltechniek te worden overwogen, bij voorkeur in een expertisecentrum. MF is een 'one-stage' procedure en relatief goedkoop.

### 3.4.2 Autologe matrix-geïnduceerde chondrogenese (AMIC)

Autologe matrix-geïnduceerde chondrogenese is de additie van een type I/III collageen membraan op (osteo)chondrale defecten behandeld met MF. Wanneer bij MF de mesenchymale stamcellen vanuit het beenmerg naar het fibrinenetwerk van het bloedstolsel migreren om herstelweefsel te vormen, kunnen de krachten in het gewricht de stabiliteit van het bloedstolsel verminderen. Het gebruik van een type I/III collageenmembraan op het gebied wat MF heeft ondergaan, stabiliseert het gevormde bloedstolsel.<sup>34</sup> Deze techniek is ontwikkeld om de tekortkomingen van MF op te vangen. Voorbeelden van collageenmembranen die voor AMIC worden gebruikt, zijn Chondro-Gide<sup>®</sup> en BST-CarGel<sup>®</sup>. Een nadeel van AMIC zijn de hogere kosten in vergelijking met MF, de langere operatieduur en het meer invasieve karakter, omdat meestal een (mini) parapatellaire artrotomie noodzakelijk is, terwijl microfractuur arthroscopisch kan worden uitgevoerd.

## Klinische effectiviteit

Een RCT met BST-CarGel® versus MF liet na een follow-up van 5 jaar een superieure kwantiteit en kwaliteit van herstelweefsel zien.<sup>32</sup> Veiligheid en verbeterde WOMAC scores waren vergelijkbaar voor beide groepen.<sup>32</sup> Een oudere RCT laat na een korte follow-up van één jaar superioriteit van BST-CarGel® ten opzichte van MF zien bij een gemiddelde defectgrootte van 2 cm<sup>2</sup>. Deze RCT liet een betere defectvulling en hyalien kraakbeenachtige T2 waarden van herstelweefsel zien.<sup>35</sup> Een systematische review liet zien dat er een gebrek is aan RCTs van hoge kwaliteit, die de AMIC-techniek vergelijken met meer gevestigde technieken zoals MF en ACI.<sup>36</sup> Voor het kniegewricht is één RCT gevonden die een significante verbetering van klinische uitkomsten (modified Cincinnati, modified ICRS, VAS) rapporteerde bij een gemiddelde defectgrootte van 3,6 cm<sup>2</sup> (3.6± 1.6 cm<sup>2</sup>) wanneer AMIC vergeleken werd met MF na een follow-up van 5 jaar.<sup>37</sup> Volz et al. 2017 toonden aan dat defectvulling completer was in de AMIC-groep, waarin de MF-behandeling werd aangevuld met het Chondro-Gide® membraan.<sup>37</sup> Defectgrootte is wederom een belangrijke factor voor de keuze van behandeling. Gegeven het gebrek aan RCTs van hoge kwaliteit stellen Gao et al.<sup>36</sup> dat er onvoldoende bewijs is dat AMIC op de lange termijn betere klinische uitkomsten geeft dan MF bij een defectgrootte kleiner dan 2,5-3 cm<sup>2</sup>.

## Conclusie en consensus

AMIC kan worden overwogen bij een gefaalde MF behandeling bij defecten <2 cm<sup>2</sup>. Er zijn nog te weinig klinische studies van hoge kwaliteit die de superioriteit van de AMIC-methode ten opzichte van MF aantonen als eerstelijns behandeling van (osteo)chondrale defecten van <2 cm<sup>2</sup>.

## 3.5 Weefsel vervangende operaties

### 3.5.1 Osteochondrale Autologe Transplantatie (OAT)

De chirurgische techniek en devices voor het transplanteren van autologe kraakbeenweefsel-transplantaten, de zogenaamde "Osteochondral Autografting Transplants" (OATs) zijn ontwikkeld door Hangody et al. in 1994<sup>38</sup> en Bobic et al. in 1996<sup>39</sup>. Bij de osteochondrale transplantatietechniek worden door middel van arthroscopie of (mini)artrotomie, een of meerdere cilindrische stukjes bot met gezond kraakbeen verwijderd uit een deel van de knie waar geen veronderstelde steunfunctie is. Deze wordt vervolgens ingebracht 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 maximale capaciteit van de donorregio. De kleine pluggen/cilinders (mosaicplasty) worden doorgaans afgenomen uit het minst gewichtdragende deel van de distale femur (de randen van de trochlea) en worden vervolgens getransplanteerd in het osteochondrale defectgedeelte waarop meer gewicht wordt gedragen. Het is technisch moeilijk om de contouren van het defect na te bootsen met de autologe donorpluggen. Door deze methode kan donorsite morbiditeit ontstaan, hetgeen meteen het grootste nadeel van deze procedure is.<sup>40</sup>

## Klinische effectiviteit

De effectiviteit van de toepassing van de OAT- methode bij kraakbeen/bot letsel in de knie wordt in verschillende (on)gecontroleerde studies bevestigd (Hangody et al. 2003<sup>38</sup>, Horas et al. 2003<sup>41</sup>, Gudas et al. 2005<sup>12</sup>, Dozin et al. 2005<sup>42</sup>). De toepassing van OAT zorgt voor een snelle stabiliteit van het implantaat, wat ten goede komt aan het herstel. Dozin et al. 2005<sup>42</sup> demonstreerden een compleet herstel (Lysholm score) in 88% van de patiënten behandeld met OATs. Toepassing van de ICRS "Cartilage Repair Assessment" score resulteerde in een goede tot zeer goede score

in 84% van de patiënten 1 jaar na de behandeling met OATS. Gudas et al. 2005<sup>12</sup> demonstreerden na een gemiddelde follow-up periode van 37.1 maanden in 96% van de patiënten zeer goede klinische uitkomsten. In deze studie, 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 studiepopulatie bestond uit patiënten met osteochondrale defecten (OCD) van gemiddeld 2,8 cm<sup>2</sup>, waarbij bekend is dat MF niet de juiste behandeloptie is om toe te passen. Gudas et al. 2005<sup>12</sup> rapporteerden tevens dat de klinische uitkomst na behandeling met MF in defecten groter dan 2 cm<sup>2</sup> en kleiner dan 4 cm<sup>2</sup> slechter zijn (p < 0.05). Er werd geen associatie gevonden tussen defectgrootte en klinische uitkomst in de OAT-groep. Een recentere klinische studie van Gudas et al. 2012<sup>43</sup> onder atleten vergeleek klinische uitkomsten van OAT met MF. Hoewel in beide groepen betere klinische uitkomsten na een follow-up van 10 jaar (weliswaar lager dan na 3 jaar) ten opzichte van de uitgangssituatie werden gezien, had de OAT-groep significant betere uitkomsten dan de MF-groep na 10 jaar. Bovendien stond de OAT-behandeling een grotere terugkeer in de sport toe met behoud van hetzelfde activiteitsniveau als voor behandeling. Een zeer recente klinische studie van Solheim et al. 2018<sup>44</sup> vergeleek eveneens de uitkomsten van OAT met MF op lange termijn. Op korte (1 jaar), middellange (5-10 jaar) en lange termijn (15 jaar) gaf OAT betere relevante klinische uitkomsten dan MF in osteochondrale defecten van 2-5 cm<sup>2</sup> van de distale femur. Deze studie bevestigt dat MF niet geschikt is voor defecten >2 cm<sup>2</sup> en wanneer het een osteochondraal defect betreft. Een systematische review van RCTs van Lynch et al. 2015<sup>45</sup> bevestigde de verbeterde klinische uitkomsten van OAT wanneer er wordt vergeleken met preoperatieve condities. Vergeleken met MF hadden patiënten betere klinische uitkomsten en een hogere terugkeer naar sport. Bovendien ondergingen MF-patiënten vaker een her-operatie en hadden meer achteruitgang 4 jaar na MF. Lynch et al.<sup>45</sup> suggereerden dat OAT geschikter is dan MF voor de behandeling van osteochondrale defecten <2 cm<sup>2</sup>.

### **Kwaliteit herstelweefsel**

Horas et al. 2003<sup>41</sup> lieten zien dat het herstelweefsel in de OAT behandelde groep ten opzichte van de met ACI behandelde groep na 2 jaar follow-up voornamelijk uit hyaliene-achtig weefsel bestond, terwijl het herstelweefsel in de ACI groep van minder kwaliteit was. Ook Bentley et al. 2003<sup>11</sup> toonden aan dat na 1 jaar follow-up in 34% van de met OAT 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. Geadviseerd wordt, gebaseerd op resultaten na 10 jaar klinische ervaring met de OAT, de indicatie voor toepassing van deze techniek te beperken tot osteochondrale defecten met een grootte <2 cm<sup>2</sup>. De beperkingen in de toepassing zijn de beperkte hoeveelheid donormateriaal, het kraakbeen en bot op de donorplaats worden beschadigd en mogelijke klachten kunnen ontstaan op de donorplaats.

### **3.5.2 Osteochondrale Allografting (OAG)**

Bij deze ingreep wordt donorkraakbeen van een overleden donor gebruikt. Dit kraakbeen inclusief bot wordt in de juiste vorm in het osteochondraal defect geplaatst.

OAG is geïndiceerd voor (osteo)chondrale defecten groter dan 2 cm<sup>2</sup>, of Outerbridge graad III of IV defecten met subchondraal botdefecten dieper dan 6 tot 10 mm. OAG kan ook als herstelbehandeling na MF, ACI of OAT worden ingezet (Görtz & Bugbee, 2006)<sup>46</sup>. De ideale indicaties van OAG zijn: defecten, die met 1 osteochondrale plug behandeld worden, patiënten jonger dan 30 jaar met trauma etiologie en behandeling van defecten maximaal 12 maanden na optreden van symptomen (Pisanu et al., 2018).<sup>47</sup>

Een van de voordelen van OAG is aanwezigheid van metabolisch actieve chondrocyten zonder donor-site morbiditeit. Bovendien heeft een osteochondrale allograft levensvatbaar hyalien kraakbeen en subchondraal bot. Verse of gekoelde allografts zijn echter wel schaars en duur; gemiddelde kosten in de Verenigde Staten in 2016 voor een verse OAG waren \$11.000 (Familiari et al., 2017)<sup>48</sup>. In een systematische review van Familiari et al. 2017<sup>48</sup> zijn de klinische uitkomsten en faalkansen van 19 OAG studies met minimaal 18 maanden follow-up onderzocht. In totaal zijn 1036 patiënten geïncludeerd, de 5-, 10-, 15- en 20-jaars overleving van OAGs was 86,7%, 78,7%, 72,8% en 67,5% respectievelijk. Significante verbeteringen waren zichtbaar in meerdere uitkomstmaten: o.a. IKDC, Knee society functie en Lysholm score. De gewogen gemiddelde kans op re-operatie was 30,2% en de gewogen gemiddelde faalkans was 18,2%. Revisie casi, patella- en defecten die behandeld worden met meerdere osteochondrale allografts werden geassocieerd met slechtere overleving, daarom is selectie van geschikte patiënten voor de ingreep cruciaal voor het verbeteren van resultaat. Een aantal factoren voor een goede uitkomst zijn de leeftijd van de patiënt, de grootte van het defect en het aantal voorgaande ingrepen, waarbij de belangrijkste factor de locatie van het defect is. Conservatie van grafts kan maximaal 42 dagen duren wegens een substantiële afname van chondrocyt levensvatbaarheid en idealiter worden grafts binnen maximaal 24 tot 28 dagen geplaatst (Frank et al., 2018).<sup>49</sup> Gracitelli et al.<sup>50</sup> rapporteerden een lagere overleving van OAGs in de patella. De kans op reoperaties was ook groter voor patella OAGs en bipolaire defecten. Een nadeel van OAG is dat het lichaamsvreemd weefsel betreft, waardoor de kans bestaat dat het weefsel niet volledig ingroeit. Tevens is er een risico van ziekteoverdracht en infectiegevaar.

### **Conclusie en consensus**

OAG is veilig en effectief voor full thickness osteochondrale defecten met aangetast bot tot 10 mm diep. De behandeling reduceert pijn en verbetert functie voornamelijk in jonge ( $\leq 30$  jaar) en actieve patiënten en voorkomt donor-site morbiditeit. Bij patella defecten dient OAG alleen overwogen te worden wanneer het gehele patella oppervlak behandeld moet worden. Kosten, graft beschikbaarheid, systemische pathologie en artrose beperken de toepassing van OAG (Pisanu et al., 2018).<sup>47</sup> In Nederland zijn verse allografts die beschikbaar zijn, primair bestemd voor de oncologie. In Europa is het European Allograft Initiative ontplooit ism ESSKA en ICRS om ook deze vorm van kraakbeenherstel beschikbaar te maken voor (expertise)centra. In de EU zijn allografts (afkomstig uit de VS) momenteel zeer beperkt beschikbaar.

### **3.5.3 Synthetische scaffolds**

Deze techniek bestaat uit het arthroscopisch of met een (mini)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. Met behulp van deze pluggen kunnen zowel chondrale als osteochondrale defecten worden gevuld. Eveneens kunnen de pluggen worden gebruikt voor het vullen van de donorlocatie van OATs. Het implantaat wordt na verloop van tijd geresorbeerd en volledig opgenomen, waardoor een complete vulling van het defect mogelijk is. Alle beschikbare systemen hebben tot doel door lichaamseigen weefsel te worden vervangen.

Een van de in de Europa goedgekeurde systemen is de MaioRegen scaffold. Dit is een bio-resorbeerbare drie dimensionale matrix die het volledige osteochondrale weefsel kan nabootsen. Het is een meer-laags scaffold, de bovenste laag bestaat uit type I collageen uit paarden en lijkt op kraakbeenweefsel. De onderste laag bestaat uit met magnesium verrijkt hydroxyapatiet en lijkt op de subchondrale botstructuur. De middelste laag bestaat uit een combinatie van bovengenoemde (Pina et al. 2018)<sup>51</sup>. Er bestaan drie verschillende scaffolds. Eén voor (osteo)chondrale defecten (Chondro+), één voor lichte osteochondrale defecten (Slim) en één voor ernstige osteochondrale defecten (Prime).

Een kleinere bio-resorbeerbare plug is de Agili-C<sup>TM</sup>. Dit implantaat is een biologisch afbreekbaar, bifasisch, bestaand uit koraal aragoniet, een kristallijn calciumcarbonaat afgeleid van een koraal matrix. Deze plug kan bij kleinere

(<2 cm<sup>2</sup>) osteochondrale defecten geplaatst worden. De plug is goedgekeurd voor gebruik in de Europese Unie en ondergaat momenteel klinisch onderzoek in de Verenigde Staten (Pina et al. 2018).<sup>51</sup>

Voor de biologische reconstructietechnieken is uitgebreide regelgeving aanwezig en celtherapie is sinds 2012 niet meer mogelijk zonder goedkeuring van de Europese Registratie Autoriteiten (EMA). Hoewel implantaten vroeger aan minder regelgeving onderhevig waren, is thans eveneens voor medical devices uitgebreide regelgeving aanwezig.<sup>52</sup>

### **Klinische effectiviteit**

Kon et al. 2017<sup>53</sup> toonden in een klinische studie de veiligheid van het MaioRegen systeem aan. IKDC en KOOS-scores verbeterden significant na een follow-up van 2 jaar. De verbetering t.o.v. MF was echter niet significant, maar in de subgroep met diepe osteochondrale laesies is wel een significant betere IKDC-score uitkomst te zien. In een eerdere case series studie van Kon et al. 2014<sup>54</sup> werden ten opzichte van de uitgangssituatie ook significant betere IKDC en Tegner scores gezien na een follow-up van 2 en van 5 jaar.

In de studie van Delcogliano et al. 2014<sup>55</sup> werden 19 patiënten behandeld met de MaioRegen scaffold. Na een follow-up van 2 jaar zijn ten opzichte van de uitgangssituatie significante verbeteringen te zien in IKDC en Tegner score. Ook de EQ-VAS laat een significante verbetering zien na een follow-up van 2 jaar. De techniek is een relatief makkelijke chirurgische ingreep, bestaande uit slechts één chirurgische ingreep (mini-artrotomie). Een prospectieve open-label multicenter RCT van de Agili-C versus standaard chirurgische zorg (MF of debridement) is op dit moment in de wervingsfase (#CLN0021, NCT03299959). De resultaten van dit klinische onderzoek worden in 2019 verwacht.

### **Kwaliteit herstelweefsel**

De kwaliteit van herstelweefsel na implantatie van het MaioRegen systeem is onder andere onderzocht door Kon et al. 2014<sup>54</sup>. Zij toonden in hun case series studie een significante verbetering van de MOCART-score en subchondrale botstatus na follow-ups van 2 en 5 jaar aan. Na 5 jaar liet 78,3% van de defecten complete vulling zien en 69,6% een volledige integratie. De oppervlakte van het herstelweefsel was intact en de structuur was homogeen in 60,9% van de gevallen. Christensen et al. 2016<sup>56</sup> vonden een negatiever beeld in een therapeutische studie onder tien patiënten. Zij zagen een incompleet kraakbeenherstel en slecht subchondraal botherstel na een follow-up van 1 en van 2,5 jaar en adviseert deze onafhankelijke groep daarom voorzichtigheid bij het gebruik van MaioRegen (Christensen, Foldager, Jensen, Jensen, & Lind, 2016)<sup>56</sup>. Een prospectief cohortstudie van Brix et al. 2016<sup>57</sup> toonden eveneens een gelimiteerde kwaliteit van herstelweefsel aan. Deze studie gebruikte de T2 mapping techniek om de kwaliteit vast te stellen en concludeerde dat het herstelweefsel meer leek op het 'fibrocartilage' zoals na een MF behandeling dan hyalien kraakbeen (Brix et al., 2016)<sup>57</sup>. Een case studie van Kon et al. 2014<sup>58</sup> liet bij een patiënt behandeld met de Agili-C plug, na een follow-up van 24 maanden, door middel van MRI hyalien-achtig kraakbeenherstel zien.

### **Conclusie en consensus**

Het gebruik van volledig synthetische pluggen om intra-articulaire defecten te behandelen bestaat in de algemene praktijk momenteel vooral uit het gebruik van de MaioRegen en Agili-C<sup>TM</sup> scaffolds. Het MaioRegen systeem toont vooral verbetering t.o.v. MF bij osteochondrale defecten en niet zozeer bij chondrale defecten. De kwaliteit van het herstelweefsel is echter nog onzeker. Voordat een gebalanceerd standpunt over het gebruik van de Agili-C<sup>TM</sup> mogelijk is, moet eerst de uitkomst van lopende klinische studies afgewacht worden. 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 intact blijft, omdat er geen donorlocatie nodig is. Het wordt aanbevolen dat dergelijke implantaten alleen worden gebruikt in studieverband of in gespecialiseerde centra die ook ACI toepassen.

### 3.5.4 Metalen implantaten

Een totale of gedeeltelijke gewrichtsprothese bij jonge patiënten is geassocieerd met lagere implantaat overleving en moet daarom voorkomen worden bij patiënten jonger dan 60 jaar. Metalen implantaten (zoals HemiCAP® en UniCAP® en EpiSurf) zijn geschikt om de periode tot boven de 60 jaar te overbruggen bij patiënten die niet geschikt zijn voor biologische implantaten. De HemiCAP® bestaat uit een articulaire component en een fixatie component en is beschikbaar in twee diameters; 15 en 20 mm. Het koepelvormige deel bestaat uit kobalt chroom en de onderkant heeft een titaniumspray bedekking om botingroei mogelijk te maken. De fixatiecomponent bestaat uit een titanium schroef. De UniCAP® volgt dezelfde principes als de HemiCAP® maar is bedoeld voor grotere defecten (tot 40 mm). De EpiSealer is een patiënt specifiek metalen implantaat met patiënt specifieke mallen voor plaatsen van het implantaat. De oppervlakte is cobaltchroom en gemaakt op de patiënt specifieke curvatuur die samen met de patiënt specifieke mal gebaseerd is op de pre-operatieve MRI. Het ossale deel van het implantaat heeft een osteoconductive coating. De implantaten zijn geschikt voor verschillende defecten zowel in locatie (condyl of trochlea) en grootte. BioPoly is een implantaat met een metalen osteoconductief deel wat subchondrale ingroei en verankering verzorgt en een PolyEthyleen deel wat met het kraakbeen articuleert.

Fuchs et al.<sup>59</sup> hebben in een systematische review de resultaten van deze metalen implantaten bij de behandeling van geïsoleerde (osteo)chondrale defecten van de femur condylen onderzocht. Zes verschillende studies (vijf HemiCAP® studies en één UniCAP® studie) met een totaal van 186 patiënten zijn in deze review opgenomen. De gemiddelde leeftijd was 46-54 jaar en de gemiddelde follow-up was 24 maanden tot 7 jaar. Vijf studies rapporteerden significante verbeteringen bij laatste follow-up op bijna alle klinische uitkomstmaten (KSS, KOOS, WOMAC, Tegner, HSS knie en functie score, SF-36 en SF-12 fysieke component score) (Fuchs et al., 2018).<sup>59</sup>

#### Conclusie en consensus

De implantaten zijn vooral geschikt voor patiënten van 40 tot 60 jaar, waarbij deze gebruikt kunnen worden als laatste poging om het gewricht te redden. Er bestaat een reële kans dat patiënten uiteindelijk een gewrichtsvervangende ingreep zullen moeten ondergaan nodig hebben; één op de vijf patiënten na een gemiddelde van 4 jaar. Echter is hier wel een duidelijk verschil tussen de twee implantaten zichtbaar; 47% voor de UniCAP® en 9% voor de kleinere HemiCAP®. Het wordt aanbevolen dat dergelijke implantaten alleen worden gebruikt in studieverband of in gespecialiseerde centra die ook ACI toepassen.

### 3.6 Celtherapie bij (osteo)chondrale defecten

Autologe chondrocyten implantatie (transplantatie) (ACI) betreft een celtherapie waarbij gebruik wordt gemaakt van autologe (lichaamseigen) chondrocyten verkregen door middel van een arthroscopische bioptafname. Deze worden vervolgens buiten het lichaam gekweekt en daarbij vermenigvuldigd, om daarna te worden teruggeplaatst in een (osteo)chondraal defect. Deze techniek is in 1987 geïntroduceerd (in 1994 gepubliceerd door Brittberg et al.)<sup>60</sup> en ontwikkeld met het doel om ook grotere (osteo)chondrale defecten te kunnen behandelen, omdat MF en OAT hiervoor beperkingen toonden. 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 (via artroscopie in plaats van artrotomie).



## De indicatie

Krishnan et al. 2006<sup>61</sup> 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 twee jaar symptomatische klachten, het hebben van slechts één enkel defect, een defect van de trochlea of femurcondyl 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 OAT 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 ( $p = 0,97$ ). Minas et al. 2009<sup>20</sup> constateerden dat de behandeling met ACI effectiever is wanneer patiënten geen eerdere MF hebben ondergaan.

Bij diepe osteochondrale defecten (dieper dan 6,5 mm, ICRS graad 4) wordt de 'Sandwich techniek' toegepast (Nizak et al., 2017)<sup>62</sup>. Deze techniek betreft een bijzondere toepassing van de kraakbeenceltherapie. Bij diepe osteochondrale defecten wordt eerst het botdefect opgevuld met autoloog bot verkregen uit bijvoorbeeld de bekkenkam of distale femur. Vervolgens wordt een collageenmembraan of M-ACI gebruikt om het botimplantaat af te dichten. Voor het dichten van het (osteo)chondraal defect wordt een tweede collageenmembraan geplaatst over het (osteo)chondraal defect waaronder de losse gekweekte chondrocyten kunnen worden gespoten of, in het geval van matrix gebonden cellen, de volledige drie dimensionale matrix met daarin gelegen de chondrocyten, wordt geïmplantéerd.

De therapeutische indicatie voor kraakbeenceltherapie betreft het herstel van enkelvoudige (osteo)chondrale defecten van de knie (ICRS-graad 3 en 4) bij volwassenen tot 50 jaar met een afmeting  $\geq 2 \text{ cm}^2$ . Er mogen bijkomende asymptomatische kraakbeenlaesies (ICRS Graad 1 of 2) aanwezig zijn. Eveneens moet er gekeken worden naar predisponerende factoren zoals genoemd onder 3.2 en waar nodig in acht genomen worden.

### 3.6.1 Eerste en tweede generaties autologe chondrocyten implantatie (ACI-P en ACI-C)

Het terugplaatsen van de cellen kan door middel van het implanteren van losse cellen onder een afdekking van een periostlap (ACI-P; eerste generatie ACI). Door de vele nadelen is de ACI-P-techniek thans vervangen door de ACI-C, een techniek, beschreven door (Steinwachs et al. 2009<sup>63</sup>), waarbij de chondrocyten op een vooraf op maat gesneden collageen matrix worden gedruppeld (ACI-collageen membraan zaaien; ACI-C; tweede generatie ACI). Met de ACI-C techniek zou met name een optimaler gebruik van de cellen mogelijk zijn en het cel verlies gereduceerd worden. Gomoll et al. 2009<sup>64</sup> vergeleken in een cohortstudie de her-operatie percentages voor behandeling van hypertrofie vergeleken tussen ACI-P en ACI-C patiënten. Het gebruik van een collageenmembraan verminderde het her-operatie percentage van 25.7% naar 5% ( $p < 0.0001$ ).

Om de kwaliteit van het kraakbeenherstelweefsel verder te optimaliseren werd gebruik gemaakt van gekarakteriseerde, levende autologe kraakbeencellen, *ex vivo* vermeerderd, met aangetoonde expressie van specifieke markereiwitten (Characterised Chondrocyte Implantation; ACI-CCI-type) (Rapko et al. 2007).<sup>65</sup> De ACI-P en ACI-C technieken worden via een (mini-)arthrotomie uitgevoerd aangezien de periostlap/collageen afdekking over het defect heen geplaatst dient te worden middels hechtingen of lijm.

## Klinische effectiviteit

De studies van Brittberg et al. 1994<sup>60</sup>, Horas et al. 2003<sup>41</sup> en Bentley et al. 2003<sup>11</sup> toonden als eerste positieve resultaten van 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.

### ACI In vergelijking tot OAT

Er zijn drie vergelijkende RCTs gepubliceerd. Dozin et al. 2005<sup>42</sup> toonden bij kleine defecten van 1,9 cm<sup>2</sup> geen verschil in klinische uitkomsten tussen ACI en OAT. Bentley et al. 2003<sup>11</sup> toonden bij grotere defecten van 4,66 cm<sup>2</sup> betere klinische resultaten in de ACI-C groep (88% van de patiënten) dan in de OAT-groep (69%). Zij demonstreerden middels arthroscopische beoordeling significant meer normaal kraakbeenherstelweefsel ( $p < 0.01$ ) in de ACI-C groep ten opzichte van de OAT groep (ICRS graad 1/2 in 84% van de patiënten in de ACI-C groep, versus 35% in de OAT groep). Lim et al. 2012<sup>66</sup> vergeleken ACI met OAT in een kleine patiëntenpopulatie met een gemiddelde defectgrootte van 2,8 cm<sup>2</sup> en vonden geen verschillen in klinische uitkomsten en beeldvorming met MRI en arthroscopie. Bentley et al. 2012<sup>67</sup> toonden de tien-jaars resultaten van de studie gepresenteerd in Bentley et al. 2003<sup>11</sup>. In deze klinische studie werden 100 patiënten met een chondraal defectgrootte van rond de 4 cm<sup>2</sup> willekeurig verdeeld over de twee behandelingsmethoden ACI en OAT. Het aantal gefaalde ingrepen na tien jaar was 17% in de ACI-groep en 55% in de OAT-groep. De functionele uitkomsten (Cincinnati en Stanmore-Bentley score) van patiënten met een succesvolle transplantatie waren significant beter in de ACI-groep dan in de OAT-groep (Bentley et al., 2012).<sup>67</sup>

Li et al. 2016<sup>68</sup> hebben in een meta-analyse van vijf RCTs de uitkomsten van ACI en OAT-behandeling van grote (osteo)chondrale defecten in de knie vergeleken. Zij concludeerden dat er geen significante verschillen zijn op basis van verschillende uitkomsten op korte termijn. Li et al.<sup>68</sup> benadrukken de beperkingen van deze meta-analyse, omdat de geïncludeerde RCTs level 2 studies zijn, kleine patiënten aantallen hebben (behalve de eerdergenoemde Bentley et al. 2003<sup>11</sup> en 2012<sup>67</sup>), verschillende uitkomstparameters hadden, grote heterogeniteit hadden in patiënt selectie, behandeling en revalidatieprogramma's en kleine defecten includeerden (zie eerdergenoemde studie Dozin et al. 2005<sup>42</sup>). Van de vijf RCTs blijven drie RCTs over indien de twee Bentley studies als één studie worden beschouwd en de pseudo-RCT Horas et al. 2003<sup>41</sup> wordt uitgesloten. De drie resterende RCTs zijn de bovengenoemde drie besproken studies (Bentley et al. 2012<sup>67</sup>/2003<sup>11</sup>, Dozin et al. 2005<sup>42</sup> en Lim et al. 2012<sup>66</sup>). Uit deze drie RCTs kan geconcludeerd worden dat bij grotere defecten (>4 cm<sup>2</sup>) ACI betere lange termijn klinische resultaten geeft dan OAT.

### ACI-P of ACI-C versus MF

De werkzaamheid van ACI-CCI-type is onderbouwd met de resultaten van prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij patiënten met (osteo)chondrale defecten tussen 1 – 5 cm<sup>2</sup> (Saris et al. 2008<sup>14</sup>, Saris et al. 2009<sup>69</sup>). Deze studies toonden 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 ACI-CCI-type. Histologisch onderzoek van het herstelweefsel middels een biopt na 12 maanden liet in de ACI-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 ACI-CCI (Saris et al. 2009<sup>69</sup>). Met betrekking tot de invasiviteit van de ACI-techniek in vergelijking met arthroscopische technieken concludeerde Van Assche et al. 2009<sup>70</sup> dat ondanks dat ACI-CCI toegepast werd door middel van een artrotomie in tegenstelling tot de arthroscopische ingreep bij MF, het activiteitsniveau van de patiënt 1 – 2 jaar na de chirurgische ingreep niet significant verminderd is. In een klinische studie van Knutsen et al. 2016<sup>71</sup> werden de klinische uitkomsten van eerste en tweede generatie ACI vergeleken met MF-behandeling onder 80 patiënten na een follow-up van 14 tot 15 jaar. De defectgrootte varieerde tussen 1,44 tot 11,25 cm<sup>2</sup> (mediaan 4,5 cm<sup>2</sup>). Bij beide groepen waren op korte-, middellange- en lange-termijn verbeteringen te zien in de klinische scores. Er werden geen significante verschillen gevonden in de ICRS, Lysholm, SF-36 en Tegner scores.

## Kwaliteit van herstelweefsel

De studie van Brittberg (1994)<sup>60</sup> 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 studie van Saris et al. 2008<sup>10</sup> werd aangetoond dat na evaluatie (o.a. door middel van biopten en/of een MRI) het herstelweefsel na ACI-CCI superieur is ten opzichte van MF. In eerdere studies werd er echter geen significant verschil in kwaliteit van het herstelweefsel tussen ACI en MF gevonden (Knutsen et al. 2004<sup>13</sup>) of er werd na vijf jaar FU geen verschil in klinische en radiologische uitkomst tussen ACI en MF gevonden (Knutsen et al 2007)<sup>28</sup>. Verder werd in deze laatste studie geconstateerd dat er geen correlatie was aan te tonen tussen histologische en klinische gegevens.

## Resultaten van ACI in de dagelijkse praktijk

Van Lauwe et al. 2012<sup>72</sup> onderzochten de klinische effecten van ACI-CCI in de dagelijkse praktijk bij een grote (n=370), niet geselecteerde populatie met (osteo)chondrale defecten op de femur condyle of op de patella. De gemiddelde defectgrootte bedroeg 3,5 cm<sup>2</sup>. Na een gemiddelde follow-up van circa 2 jaar werd in 89% van de patiënten met (osteo)chondrale defecten op de femurcondylen en 87% van de patiënten met patella (osteo)chondrale defecten verbetering aangetoond ten opzichte van de uitgangssituatie. De bijwerkingen van de behandeling waren overeenkomstig welke gezien werden in de RCTs, behalve bij de patelladefecten werden iets meer bijwerkingen gezien.

## Toepassing van ACI in Nederland

Sinds 2005 werd in Nederland ACI-C en ACI-P toegepast in onderzoek en in de dagelijkse praktijk. De toepassing van celtherapie is vervolgens gereguleerd door het comité voor geavanceerde therapieën (*Committee for Advanced Therapies*, CAT) van de European Medicines Agency (EMA, Europese autoriteit voor toelating van geneesmiddelen). De CAT stelde Europese criteria vast voor de kwaliteit van celtherapie (*Advanced Therapy Medicinal Products*, ATMPs) – verordening 1394/2007. Dit leidde ertoe dat de EMA bepaalde dat markttoelating uitsluitend nog mogelijk is voor celtherapieën die voldoen aan deze criteria. Hierdoor wordt de kwaliteit van behandeling met celtherapie gestandaardiseerd en gevalideerd. In tegenstelling tot celtherapie is er geen kwaliteitsstandaard voor de chirurgische toepassingen MF en OAT vastgesteld.

De kwaliteit van de celtherapie met de ACI-C type CCI (2010, ChondroCelect®, TiGenix) werd als eerste door de EMA toegelaten in Europa. Sindsdien is in Nederland op gecontroleerde manier door deze specifieke zorg te concentreren in drie expertisecentra, ruime ervaring opgedaan met ACI-C type CCI. Vanwege onbekende bedrijfsredenen is ChondroCelect® in 2017 van de markt genomen.

## Conclusie

De klinische resultaten met de eerste- en tweede generatie ACI (ACI-P, ACI-C, ACI-CCI) zijn vergelijkbaar. De bezwaren verbonden aan de eerste generatie ACI-techniek (ACI-P; met periostlap) zijn grotendeels weggenomen door de tweede generatie ACI-techniek (ACI-C). Of het percentage hyalien-achtig herstelweefsel zich op middellange termijn nog verbeterd is niet aangetoond, daar in de meeste studies alleen een biopt na 1 jaar wordt verricht en daarna niet meer.

De klinische verschillen tussen deze eerste en tweede generatie ACI en MF zijn klein of kunnen niet worden aangetoond, maar beide methoden geven verbetering van klinische uitkomsten. Op basis van de klinische effectiviteit in combinatie met het aangetoonde duurzamere herstelweefsel, zou in dit licht gezien ACI bij jonge actieve patiënten

de voorkeur kunnen hebben boven MF. Ten opzichte van MF en OAT is het grote voordeel van ACI dat het geschikt is voor de behandeling van grotere (osteo)chondrale defecten.<sup>73,74</sup>

### 3.6.2 Derde generatie autologe chondrocyten implantatie (M-ACI)

De vervolgentwikkeling binnen de ACI-techniek richtte zich op de implantatie van autologe chondrocyten die gebonden en gekweekt zijn in een driedimensionale matrix/"scaffold" (M-ACI; derde generatie), 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. Gebruikmakend van een mal die op het (osteo)chondraal defect gelegd wordt, kan de juiste afmeting van het M-ACI implantaat uitgesneden worden. Een voordeel van de driedimensionale matrix is dat het de gekweekte chondrocyten op de goede plaats houdt. Een ongelijke verdeling en eventueel verlies van cellen in het gewricht vormen ook geen complicatie meer in de M-ACI techniek, zaken die wel een probleem kunnen zijn bij ACI-P/ACI-C. De matrix gebonden ACI techniek kent een gereduceerde implantatietijd wat een belangrijk klinisch significant voordeel is. Bartlett et al. 2006<sup>74</sup> 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. 2008<sup>75</sup> 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.

#### **Klinische effectiviteit**

Behrens et al. 2006<sup>76</sup> hebben een ongecontroleerde, prospectieve studie uitgevoerd waarbij 38 patiënten met een (osteo)chondraal defect een M-ACI behandeling kregen. De patiënten zijn vervolgens gedurende 5 jaar gevolgd. De defectgrootte varieerde tussen 0,64 en 17,75 cm<sup>2</sup> (gemiddeld 4,08 cm<sup>2</sup>). 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 ten opzichte van de uitgangssituatie. In een therapeutische case serie van Ebert et al. 2012<sup>77</sup> werd de veiligheid en effectiviteit van arthroscopische M-ACI vastgesteld. Onder 20 patiënten met een defect op de femur condylen of het tibiaplateau waren na 2 jaar follow-up een significante verbetering van de klinische uitkomsten (KOOS, SF-36) zichtbaar alsook een verbetering van morfologische parameters van graftherstel.

#### M-ACI versus MF

Bachman et al. hebben al in 2004<sup>7</sup> aangetoond door middel van MRI dat na een follow-up periode van 1-2 jaar, M-ACI superieur is ten opzichte van MF met betrekking tot het percentage complete remissie (visuele aanpassing van de signaalintensiteit van het implantaat en de omgeving bij een defect vulling van > 80%) en het herstel van het defect. De defectgrootte in deze studie was gemiddeld 2,9 cm<sup>2</sup> (range 1,2 -8,05 cm<sup>2</sup>) en de follow-up periode bedroeg 1-2 jaar. In deze studie werd ook een significant betere klinische uitkomst na de M-ACI behandeling aangetoond in vergelijking met de MF behandeling (Lysholm-Gillquist score MACI van 49,7 naar 97,3, MF van 45,5 naar 74,2). Basad et al. 2010<sup>78</sup> hebben door middel van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie aangetoond dat na 2 jaar follow-up M-ACI betere klinische uitkomsten liet zien dan MF in de behandeling van symptomatische (osteo)chondrale defecten >4 cm<sup>2</sup> (range 4-10 cm<sup>2</sup>). 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. 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. In een klinische studie van Saris et al. 2014<sup>79</sup> onder 144 patiënten en met een follow-up van 2 jaar werd M-ACI vergeleken met MF. De behandeling van symptomatische knie defecten (>3 cm<sup>2</sup>) met M-ACI was klinisch (KOOS-score) en statistisch significant beter dan met MF met een gelijke veiligheid en eenzelfde kwaliteit van herstelweefsel. In een vervolgstudie met een follow-up van 5 jaar toonde Brittberg et al. 2018<sup>80</sup> dat de symptomatische (osteo)chondrale defecten in de knie behandeld met M-ACI, klinisch (KOOS score) en statistisch significant verbeterd waren t.o.v. MF behandeling.

#### M-ACI versus ACI-P/ACI-C

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 2005<sup>74</sup> heeft een prospectieve, gerandomiseerde studie uitgevoerd waarbij M-ACI wordt vergeleken met ACI-C voor de behandeling van symptomatische (osteo)chondrale defecten in de knie. In totaal werden 91 patiënten gerandomiseerd. De gemiddelde defectgrootte was 6,0 cm<sup>2</sup> in de ACI-C groep (range 1,5 – 16 cm<sup>2</sup>) en 6,1 cm<sup>2</sup> in de M-ACI groep (range 1,0 – 22 cm<sup>2</sup>). Na 1 jaar follow-up waren de klinische, arthroscopische en histologische uitkomsten vergelijkbaar voor ACI-C en M-ACI. Manfredini et al. 2007<sup>81</sup> 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. In de studie van Gikas et al. 2009<sup>82</sup> werden 101 patiënten behandeld met ACI-C versus 231 patiënten die behandeld werden met M-ACI. De gemiddelde defectgrootte in de ACI-C groep was 3,5 cm<sup>2</sup> (range 1,0 – 7,0 cm<sup>2</sup>) en 4,2 cm<sup>2</sup> (range 1,0 – 12,2 cm<sup>2</sup>) in de M-ACI groep. 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.

Een systematische review van Goyal et al. 2013<sup>83</sup> heeft tweede en derde generatie ACI vergeleken met eerste generatie ACI. Vanwege heterogeniteit van de studies werd slechts zwak bewijs gevonden voor de hypothese dat ACI-C/M-ACI beter is dan ACI-P. Er werd geen bewijs gevonden dat M-ACI beter is dan ACI-C. Er is echter wel sterk bewijs gevonden voor een versnelde revalidatieprocedure na M-ACI. Nawaz et al. 2014<sup>84</sup> bevestigden de bevindingen van Goyal et al. voor de middellange tot lange termijn uitkomsten wanneer eerste/tweede generatie ACI en derde generatie ACI vergeleken werd. Er werden geen verschillen gevonden behalve in pijn- en functiescores ten gunste van de M-ACI groep.

### **Kwaliteit van herstelweefsel**

#### M-ACI versus MF

In de studie van Bachman et al. 2004<sup>7</sup> werd aangetoond dat na evaluatie (o.a. door middel van biopten en of een MRI) het herstelweefsel na M-ACI superieur is ten opzichte van MF.

#### M-ACI versus ACI

Tot nu toe zijn er geen studies die histologische superioriteit van de scaffold/matrix gebonden ACI (M-ACI) ten opzichte van de ACI met losse chondrocyten (ACI-C) hebben aangetoond (Bartlett et al 2005<sup>74</sup>, Gikas et al. 2009<sup>82</sup>). Marcacci et al. 2005<sup>85</sup> constateerden in patiënten behandeld met hyalograft-C (scaffold type ACI zoals M-ACI) artroscopisch in 96,4% bijna normaal kraakbeenweefsel. 55% van de “second-look” biopten (genomen tussen 10 en 30 maanden postoperatief) werd als hyaliene-achtig weefsel gescoord. Manfredini et al. 2007<sup>81</sup> toonde door middel van MRI aan dat het herstelweefsel bij M-ACI en ACI-C goed integreerde met het omliggende gezonde kraakbeen.

## **Toepassing van M-ACI in Nederland**

Hoewel M-ACI dezelfde ATMP-registratieprocedure doorliep als ACI-CCI (ChondroCelect®), werd M-ACI niet toegelaten op de markt vanwege productietechnische aspecten die in Europa niet voldeden, maar wel door de FDA werden goedgekeurd. M-ACI is derhalve momenteel niet in Europa beschikbaar, maar wel toegelaten in de Verenigde Staten.

### **3.6.3 Vierde generatie autologe chondrocyten implantatie (Spherox®)**

Spherox® is een 3D matrix bestaande uit minuscule bolletjes (spheroids). Deze spheroids bestaan uit een suspensie van aggregaten van *ex-vivo* vermeerderde chondrocyten met een zelf gesynthetiseerde extracellulaire matrix (ECM) in een 0,9% NaCl oplossing. De ECM in de spheroids heeft een hyalien-achtig karakter. De ECM bevat meerdere componenten die indicatief zijn voor een chondrogenetisch fenotype in de spheroids en heeft de potentie om kraakbeen specifieke ECM-componenten te synthetiseren en af te zetten. Een additioneel voordeel van Spherox® is dat chondrocyten in de mitotische fase van celdeling op de matrix gezaaid kunnen worden, direct voorafgaand aan de implantatie, waardoor de chondrocyten in een potentere staat zijn.

Het aantal spheroids dat geïmplant moet worden, wordt per patiënt berekend afhankelijk van de geschatte defectgrootte ten tijde van de biopsie. Er worden 10-70 spheroids/cm<sup>2</sup> (osteo)chondraal defect toegediend. Spherox® kan gebruikt worden bij defecten tot een grootte van 10 cm<sup>2</sup>. Adhesie en defectvulling zijn cruciale stappen in de structurele en functionele integratie in het kraakbeen en dit wordt bevorderd door de zelf-adhesie van de spheroids aan het kraakbeen. Door het gebruik van zelf-adhesie van de spheroids aan het kraakbeen is een matrix of collageen/periost afdekking van het transplantaat niet meer nodig. Hierdoor bestaat Spherox® in tegenstelling tot sommige vorige generaties ACI welke een bovine collageen flap of matrix gebruikten, geheel uit humaan materiaal.

#### **Klinische effectiviteit**

Spherox® is al sinds 2004 op nominatieve basis, d.w.z. voor met naam genoemde patiënten, verkrijgbaar voor de behandeling van (osteo)chondrale defecten geclassificeerd als Outerbridge graad 3 of 4 of ICRS-graad 3 (Outerbridge 1961, ICRS *Cartilage Injury Evaluation Package* 2000). Er werden hoofdzakelijk patiënten behandeld met (osteo)chondrale defecten in de knie.

Spherox® is geanalyseerd in een prospectief, gerandomiseerd, niet-gecontroleerd, open-label, multicentrisch klinisch fase II-onderzoek (EPAR, 2017) onder 75 patiënten met focale (osteo)chondrale defecten (ICRS-graad 3) in de knie (28 femur condyle en 47 patella) met een defectgrootte van 4-10 cm<sup>2</sup>. Er werden 25 patiënten behandeld met 10-30 sferoiden/cm<sup>2</sup> defect, 25 met 40-70 sferoiden/cm<sup>2</sup> defect en 25 met 3-7 sferoiden/cm<sup>2</sup> defect. In alle drie de dosisgroepen werd na 12, 24, 36 en 48 maanden een significante verbetering ( $p < 0,05$ ) volgens de KOOS-schaal waargenomen ten opzichte van vóór de behandeling. De gemiddelde totale KOOS steeg in het eerste jaar na de behandeling voor 'alle dosisgroepen' van  $57,0 \pm 15,2$  tot  $73,4 \pm 17,3$  op een schaal van 0 (slechtste score) tot 100 (beste score) en de score bleef licht stijgen tot  $74,6 \pm 17,6$  na 18 maanden,  $73,8 \pm 18,4$  na twee jaar,  $77,0 \pm 17,8$  na drie jaar en  $77,1 \pm 18,6$  na vier jaar. De veranderingen in iedere dosisgroep waren van vergelijkbare omvang en uit de drie (paarsgewijze) analyses tussen de groepen kwamen geen statistisch significante verschillen tussen de groepen naar voren. De IKDC-score en de Lysholm-score vertoonden eveneens na 12, 24, 36 en 48 maanden ook een significante verbetering ten opzichte van de waarde vóór de behandeling.

De gezondheid en functionaliteit van patiënten behandeld met Spherox® is onderzocht in drie andere klinische studies. Fickert et al. 2011<sup>86</sup> toonden bij 37 patiënten met defectgroottes tot 12 cm<sup>2</sup> (femur condyle en patella) een significante verbetering zien van meerdere scores (Lysholm, IKDC, SF-36, Tegner) en een significante vermindering van pijn op de VAS na een follow-up van één jaar. Hoewel 54% van de patiënten voorafgaande chirurgische behandelingen onderging, liet het gebruik van Spherox® een snelle defectvulling zien en een toename in activiteit en

kwaliteit van leven na één jaar. Siebold et al. 2016<sup>87</sup> hebben in een met Spherox<sup>®</sup> behandeld cohort van 41 patiënten met defecten door middel van een tweede arthroscopie onderzocht wat de klinische resultaten zijn na behandeling met Spherox<sup>®</sup>. Na gemiddeld 10 maanden liet bij 91,3% van de patiënten het (osteo)chondraal defect normaal of bijna normaal macroscopisch (ICRS-CRA; ICRS-Cartilage Repair Assessment) articulaire kraakbeenherstel zien. Klinische uitkomsten (KOOS, ADL, IKDC, Lysholm, Tegner) waren goed in 77,4% van de patiënten. In een andere cohortstudie van Siebold et al. 2018<sup>88</sup> bij 30 patiënten werden overtuigende korte tot middellange termijn klinische resultaten gevonden met significante verbeteringen van kwaliteit van leven, pijn reductie en knie functie na behandeling met Spherox<sup>®</sup>.

### Spherox<sup>®</sup> versus MF

In een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd klinisch fase III-onderzoek werd gedurende een periode van vijf jaar de werkzaamheid en veiligheid van Spherox<sup>®</sup> bij 102 patiënten met (osteo)chondrale defecten (range 0,5 - <4 cm<sup>2</sup>) van de femorale condyle van het kniegewricht ICRS-graad 3 vergeleken met MF. Uit de beoordeling van de 'totale KOOS' bleek dat beide behandelingen een statistisch significante verbetering ( $p < 0,0001$ ) opleverden ten opzichte van baseline (dag vóór arthroscopie). De twee jaar follow-up resultaten wijzen op een voortdurende verbetering in KOOS voor beide behandelingen, maar een grotere verbetering bij Spherox<sup>®</sup> bij patiënten grotere defecten (2-4 cm<sup>2</sup>) vergeleken met kleinere defecten (0,5-2 cm<sup>2</sup>). De IKDC-scores alsook de resultaten van het IKDC Current Health Assessment Form en de gewijzigde Lysholm-score wezen ook op algehele verbeteringen ten opzichte van baseline in beide behandelingsgroepen. Hoewel voor de totale KOOS, IKDC-scores en Lysholm-score de resultaten numeriek iets beter waren in de Spherox<sup>®</sup> groep was dit verschil niet statistisch significant.

### **Kwaliteit van herstelweefsel**

De resultaten van de doserings-studie met betrekking tot magnetic resonance imaging (MRI) volgens het MOCART-scoresysteem (MOCART = Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) (0 = slechtste resultaat; 100 = beste resultaat) uit de doserings-studie wezen op een verbetering binnen de eerste 48 maanden van 59,8 bij bezoek 2 (drie maanden na de behandeling) tot 73,9 punten in de groep patiënten die werd behandeld met 3-7 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect, van 64,5 bij bezoek 2 tot 78,0 punten in de dosisgroep van 10-30 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect en van 64,7 bij bezoek 2 tot 74,3 punten in de dosisgroep van 40-70 sferoïden/cm<sup>2</sup> defect. De 4-jaars follow-up resultaten wijzen op een voortdurende klinisch significante en relevante verbetering van de KOOS bij defecten van > 4 cm<sup>2</sup>. Siebold et al. 2018<sup>88</sup> bevestigden de morfologische integriteit en kwaliteit van Spherox<sup>®</sup> door de MOCART-score en T2 mapping.

### Spherox<sup>®</sup> versus MF

In de vergelijkende studie toonden de totale MOCART-scores 3, 12, 18 en 24 maanden na de behandeling geen grote verschillen tussen de twee behandelingsgroepen.

### **Toepassing in Nederland**

De kwaliteit van de celtherapie met Spherox<sup>®</sup> werd in 2017 als tweede ATMP door de EMA toegelaten in Europa. Spherox<sup>®</sup> is beschikbaar in Nederland en kan daarmee de medische noodzaak die ontstond toen ChondroCelect<sup>®</sup> van de markt werd genomen, invulling geven.

## Conclusie en consensus

De toepassing van Spherox® via arthroscopie is een voordeel ten opzichte van de mini-artrotomie/arthroscopische ingreep bij de matrix gebonden kraakbeen celtherapie (M-ACI) en ten opzichte van de artrotomie bij de eerste en tweede generaties ACI. Door het gebruik van zelf-adhesie van de spheroids aan het kraakbeen is een matrix of collageen/periost afdekking van het transplantaat niet meer nodig.

## 3.7 Conclusies celtherapie

### Conclusie celtherapie

Er is een veelheid aan studies waarin de chirurgische behandeling van (osteo)chondrale defecten met behulp van MF en ACI is onderzocht. Het verschil in toepassing van eerste, tweede, derde en vierde generatie ACI, de heterogeniteit tussen studies, het verschil in kwaliteit van de studies en de doorgaans grote range in defectgrootte binnen een studie maken een evaluatie van beide behandelingen moeilijk. Zo evalueerde bijvoorbeeld Samsudin et al. 2016<sup>89</sup> in een systematische review dat er te weinig bewijs is om de superioriteit van ACI over bestaande technieken aan te tonen. Zij adviseerden op basis daarvan, gezien de kosten van de dubbele ingreep en het kweken van chondrocyten, de techniek te reserveren voor grotere defecten of patiënten die slecht reageerden op andere chirurgische technieken. Echter, in deze review includeerden de auteurs een groot aantal studies van level 2 evidence en baseerden zij de conclusies op een vergelijking van een mix van ACI-generaties met MF alsook met OAT. Een andere systematische review van Pareek et al. 2016<sup>90</sup> onderzocht de lange termijn uitkomsten (6-20 jaar) van ACI bij grotere defecten van gemiddeld >4 cm<sup>2</sup>. Bij 82% van de patiënten werden succesvolle uitkomsten gevonden. Toename van patiënt leeftijd en defectgrootte waren risicofactoren voor een toename van her-operatie en de faalkans. De bewijskracht werd ook hier gelimiteerd door de heterogeniteit (uitkomstmaten, patiënt karakteristieken) van de studies. Van de 9 geïncludeerde studies onderzochten 8 studies ACI-P (waarvan 2 studies een mix van ACI-P en ACI-C) en slechts 1 studie M-ACI.

Voor een adequate vergelijking van ACI met MF is derhalve een evaluatie uitgevoerd op basis van direct vergelijkende studies van level 1 evidence waarbij onderscheid is gemaakt tussen ACI-generaties alsook tussen kleinere en grotere defecten. In deze evaluatie worden de defectgroottes verdeeld in <4 cm<sup>2</sup> en >4 cm<sup>2</sup> en de ACI-generaties in eerste en tweede generaties versus derde en vierde generaties. Tabel 3 geeft een overzicht van deze studies. Om de lange termijn resultaten te kunnen evalueren werden de relevante lange termijn studies eveneens in benoemde defectgroottes en ACI-generaties verdeeld. De lange termijn studies zijn doorgaans studies van een lagere evidence level. Deze worden weergegeven in tabel 4.



Tabel 3. Overzicht direct vergelijkende studies van level 1 evidence.

Studie	Versus	Locatie Defectgrootte (gemiddeld)	Follow-up periode	Uitkomsten	Conclusies
<b>Kleinere defecten: &lt;4 cm<sup>2</sup></b>					
<b>Eerste en tweede generatie ACI</b>					
Saris et al. 2008 <sup>14</sup>	ACI-CCI (n=57) vs MF (n=61)	Femur condyle 2,6 vs 2,4 cm <sup>2</sup>	1 jaar	Op basis van biopten na 12 maanden toonde ACI-CCI significant meer chondrogeen herstelweefsel dan MF (histomorfometrie $p = 0,003$ ) en overall histologische evaluatie ( $p = 0,012$ ). De korte termijn klinische uitkomsten waren vergelijkbaar.	Histologisch ACI-CCI>MF Klinisch ACI-CCI=MF
Saris et al. 2009 <sup>69</sup>			3 jaar	De langere termijn klinische uitkomsten verbeterden tot een significant verschil in totale KOOS ( $p = 0,048$ ), subdomein pijn ( $p = 0,044$ ) en kwaliteit van leven ( $p = 0,036$ ). Vergelijkbare MOCART-resultaten behalve dat de MF groep meer subchondrale bot reactie gaf ( $p = 0.056$ )	Histologisch ACI-CCI=MF Klinisch ACI-CCI>MF
Van Assche et al. 2010 <sup>70</sup>	ACI-CCI (n=34) vs. MF (n=33)	Femur condyle 2,5 vs 2,3 cm <sup>2</sup>	2 jaar	Na een langzamere start lieten beide een vergelijkbare verbetering zien in functionele uitkomsten.	Klinisch ACI-CCI = MF
Vanlauwe et al. 2011 <sup>72</sup>	ACI-CCI (n=51) vs. MF (n=61)	Femur condyle 3,5 vs. 2,3 cm <sup>2</sup>	5 jaar	Na 3 jaar follow-up werd een statistisch significant verschil gezien in totale KOOS ten gunste van ACI-CCI ( $p= 0,026$ ) Na 5 jaar follow-up was het verschil niet meer significant. Geen verschil in radiologische uitkomsten na 5 jaar.	Histologisch ACI-CCI = MF Klinisch ACI-CCI = MF
<b>Derde en vierde generatie ACI</b>					
Crawford et al. 2012 <sup>91</sup>	M-ACI (Neo-cart) (n=21) vs MF (n=9)	Femur condyle 2,8 vs 2,5 cm <sup>2</sup>	2 jaar	Significant betere klinische uitkomsten voor M-ACI ( $p <0,05$ ) voor KOOS subdomein pijn na 6, 12 en 24 maanden, KOOS symptomen na 6 maanden, IKDC, KOOS sport en VAS pijn score na 12 en 24 maanden en KOOS subdomein kwaliteit van leven na 24 maanden.	Klinisch M-ACI > MF
<b>Grotere defecten : &gt;4 cm<sup>2</sup></b>					
<b>Eerste en tweede generaties ACI versus MF</b>					
Knutsen et al. 2004 <sup>13</sup>	ACI (n=40) vs. MF (n=40)	Femur condyle 5,1 vs 4,5 cm <sup>2</sup> (1,44-11,25 cm <sup>2</sup> )	1-2 jaar	Vergelijkbare klinische en histologische uitkomsten (behalve de SF-36 score in het voordeel van MF, $p=0,004$ ).	ACI = MF
Knutsen et al. 2007 <sup>28</sup>			5 jaar	Na 5 jaar geen verschillen in klinische uitkomsten en beeldvorming.	ACI = MF
Knutsen et al. 2016 <sup>67</sup>			14-15 jaar	KOOS, Lysholm en Tegner als ook radiografische evaluatie toonde geen verschillen	Klinisch ACI-CCI = MF
<b>Derde en vierde generaties ACI versus MF</b>					
Basad et al. 2010 <sup>78</sup>	M-ACI (n=40) vs MF (n=20)	Femur condyle of patella 4-10 cm <sup>2</sup>	2 jaar	M-ACI liet statistisch significant betere klinische resultaten zien dan MF (Lysholm: $p=0,005$ en Tegner: $p=0,04$ ; ICRS: patient $p=0,03$ en ICRS: chirurg $p=0,02$ )	Klinisch M-ACI > MF
Saris et al. 2014 <sup>79</sup>	M-ACI (n=72) vs MF (n=72)	4,8 cm <sup>2</sup>	2 jaar	De behandeling van symptomatische knie defecten (>3 cm <sup>2</sup> ) met M-ACI was klinisch (KOOS score) en statistisch significant beter dan MF met gelijke veiligheid en eenzelfde kwaliteit van herstelweefsel (Saris et al., 2014)(Saris et al. 2014), (Saris et al. 2014), (Saris et al. 2014). MF significant meer falende behandelingen ( $p=0,016$ )	Klinisch M-ACI > MF Histologisch M-ACI=MF
Brittberg et al. 2018 <sup>80</sup>			5 jaar	De vervolgstudie onder dezelfde patiëntenpopulatie toonde klinisch statistisch significante verbetering (KOOS score) t.o.v. MF behandeling na een follow-up van 5 jaar.	Klinisch M-ACI > MF

### Lange-termijn effecten ACI

Een groot aantal publicaties met een gemiddelde follow up 5 – 11 jaar rapporteerden lang aanhoudende duurzaamheid van het geregenereerde weefsel en verbetering van symptomen na behandeling met kraakbeen celtherapie (Micheli et al. 2001<sup>92</sup>, Peterson 2002<sup>93</sup>, Peterson et al. 2000<sup>94</sup>, Bentley et al. 2003<sup>11</sup>, Knutsen et al. 2007<sup>28</sup>, Pascual – Garrido et al. 2009<sup>95</sup>, Moseley et al. 2010<sup>96</sup>). Peterson et al. 2002<sup>94</sup> 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 (83%) goede tot zeer goede klinische resultaten rapporteerden 5 – 11 jaar later. Moseley et al. 2010<sup>96</sup> hebben 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 cm<sup>2</sup>) werd na 5-10 jaar nog steeds een vergelijkbare klinische uitkomst geconstateerd ten opzichte van de uitkomsten na 1-5 jaar. Aldrian et al. 2014<sup>97</sup> rapporteerden de 10 jaars klinische en radiografische uitkomsten van 16 patiënten die met M-ACI werden behandeld. De defectgrootte bedroeg gemiddeld 3,8 cm<sup>2</sup>. Na 5 jaar werd significante verbeteringen gezien in de IKDC-score, KOOS subdomeinen pijn en kwaliteit van leven en Noyes sport activiteit score. Na 10 jaar follow-up werd bij >70% goede uitkomsten gezien. In een klinische studie van Knutsen et al. 2016<sup>67</sup> werden de klinische uitkomsten van eerste en tweede generatie ACI vergeleken met MF behandeling onder 80 patiënten na een follow-up van 14 tot 15 jaar. De defectgrootte varieerde tussen 1,44 tot 11,25 cm<sup>2</sup> (mediaan 4,5 cm<sup>2</sup>). Bij beide groepen waren op korte-, middellange- en lange-termijn verbeteringen te zien in de klinische scores. Er werden geen significante verschillen gevonden in de ICRS, Lysholm, SF-36 en Tegner scores. Nog langere termijn resultaten van ACI van 10-20 jaar (gemiddelde 12,8 jaar) (Peterson et al 2010<sup>98</sup>) toonden bij 74% van de patiënten een duurzaamheid van de functionele en klinische uitkomsten. De gemiddelde defectgrootte van deze groep patiënten was 5,3 cm<sup>2</sup>. Leeftijd, duur van de operatie en defectgrootte lieten geen correlatie zien met uitkomsten. 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.

Een systematische review van Pareek et al. 2016<sup>90</sup> onderzocht de lange termijn (6-20 jaar) uitkomsten van ACI. Bij 82% van de patiënten werden succesvolle uitkomsten gevonden. Toename van patiënt leeftijd en defectgrootte waren risicofactoren voor een toename van her-operatie en de faalkans. De bewijskracht is echter wel gelimiteerd door de heterogeniteit (uitkomstmaten, patiënt karakteristieken) van de studies. Van de 9 geïncludeerde studies onderzochten 8 studies ACI-P (waarvan 2 studies een mix van ACI-P en ACI-C) en slechts 1 studie M-ACI.

Tabel 4. Overzicht van lange termijn studies.

Studie	Versus	Locatie Defectgrootte (gemiddeld)	Follow-up periode	Uitkomsten	Conclusies
<b>Kleinere defecten: &lt;4 cm<sup>2</sup></b>					
<b>Eerste en tweede generatie ACI</b>					
Peterson et al. 2002 <sup>94</sup>	ACI	Femur condyle 3,4 cm <sup>2</sup> en patella 4,4 cm <sup>2</sup>	7,4 jaar (5-11 jaar)	Na 2 jaar hadden 50 van de 61 patiënten een goede tot zeer goede klinische uitkomst, terwijl 51 van de 61 patiënten (83%) goede tot zeer goede klinische resultaten	83% goede uitkomsten
<b>Derde en vierde generatie ACI</b>					
Aldrian et al. 2014 <sup>97</sup>	M-ACI (n=16)	Femur condyle, trochlea, patella 3,8 cm <sup>2</sup> (1,2 – 6,7 cm <sup>2</sup> )	10 jaar	Na 5 jaar werd significante verbeteringen gezien in de IKDC-score, KOOS subdomeinen pijn en kwaliteit van leven en Noyes sport activiteit score. Na 10 jaar follow-up werd bij >70% goede uitkomsten gezien.	>70% goede uitkomsten

Grotere defecten : >4 cm <sup>2</sup>					
Eerste en tweede generaties ACI versus MF					
Moseley et al. 2010 <sup>96</sup>	ACI	5,2 cm <sup>2</sup>	9,2 jaar	In 87% van de patiënten (gemiddelde defectgrootte) werd na 5-10 jaar nog steeds een vergelijkbare klinische uitkomst geconstateerd ten opzichte van de uitkomsten na 1-5 jaar.	87% goede uitkomsten
Peterson et al. 2010 <sup>98</sup>	ACI-P (n=224)	5,3 cm <sup>2</sup>	10-20 jaar (12,8 jaar)	74% van de patiënten toonde duurzaamheid van de functionele en klinische uitkomsten	74% goede uitkomsten
Bentley et al. 2012 <sup>67</sup>	ACI-P vs. OAT	Femur condyle, patella en trochlea 4,4 vs 3,9 cm <sup>2</sup>	10 jaar	Significant betere functionele uitkomsten met ACI-P na 10 jaar.	83% goede uitkomsten
Pareek et al. 2016 <sup>90</sup> (incl. Aldrian et al. 2014 <sup>97</sup> )	M-ACI/ACI-P/ACI-C	Femur condyle, trochlea, patella 1,2 – 25 cm <sup>2</sup>	11,4 jaar (6-20 jaar)	8/9 studies betrof ACI-C of ACI-P; 1/9 studies betrof M-ACI	82% goede uitkomsten
Knutsen et al. 2016 <sup>67</sup>	ACI (n=40) vs MF (n=40)	1,44-11,25 cm <sup>2</sup> (mediaan 4,5 cm <sup>2</sup> )	14-15 jaar	KOOS, Lysholm en Tegner als ook radiografische evaluatie toonde geen verschillen	Klinisch ACI-CCI = MF
Derde en vierde generaties ACI versus MF					
EPAR, 2017	Spherox® (n=75)	Femur condyle, patella 4-10 cm <sup>2</sup>	4 jaar	Continue verbetering tot 4 jaar van de KOOS, Lysholm en MOCART score	Duurzame respons
Brittberg et al. 2018 <sup>80</sup>	M-ACI (n=72) Vs MF (n=72)	Femur condyle 4,8 cm <sup>2</sup>	5 jaar	De vervolgstudie onder dezelfde patiëntenpopulatie toonde klinisch statistisch significante verbetering (KOOS score) t.o.v. MF behandeling na een follow-up van 5 jaar.	Klinisch M-ACI > MF

### Consensus

Op basis van de klinische gegevens uit de literatuur kan geconcludeerd worden dat de eerste en tweede generatie ACI-technieken en MF bij kleinere defecten vergelijkbare klinische en histologische resultaten laten zien. In de literatuur wordt regelmatig geconcludeerd dat MF een goede eerstelijnsbehandeling zou zijn voor kleinere (osteo)chondrale defecten <2 cm<sup>2</sup>. Bij defectgroottes tussen 2-4 cm<sup>2</sup> laten de nieuwere ACI-technieken klinisch betere resultaten zien dan MF. Bij grotere defecten >4 cm<sup>2</sup> zijn de klinische resultaten van de nieuwere ACI-technieken eveneens beter dan bij MF. Dit geldt tevens voor het aantal falende behandelingen waardoor heroperaties nodig zijn. MF is niet geschikt voor grotere defecten. Omdat aangetoond is dat ACI-technieken minder gunstige resultaten laten zien indien patiënten eerder behandeld werden met MF, dienen grotere defecten (>4 cm<sup>2</sup>) bij voorkeur met ACI-technieken behandeld te worden (Minas et al. 2009<sup>20</sup>).

## 3.8 Te verwachten kraakbeenherstel technieken in de nabije toekomst

### 3.8.1 Stamceltherapie

Stamceltherapie is een interessante optie voor toekomstig kraakbeenherstel. Er is geen kraakbeen biopt meer nodig, waardoor slecht één operatie voldoende is en de stamcellen zijn vanuit meerdere plekken te oogsten. Deze volgens Caplan et al. 2017 genoemde 'Medicinal Signaling Cells' (MSC)<sup>99</sup> kunnen van een aantal volwassen weefsels worden geogst, waaronder beenmerg, vetlichaam van Hoffa en vet op andere plaatsen in het lichaam.<sup>100</sup> 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 hyalien kraakbeen kunnen lijken dan het weefsel dat na andere vormen van herstel wordt gevormd.<sup>100</sup> Deze cellen kunnen naar een chondrogeen fenotype differentiëren. In eerste instantie kunnen stamcellen worden ingezet voor het herstel van chondrale defecten. In een studie waarin stamceltherapie werd vergeleken met ACI werd in de verbetering in functie geen groot verschil gevonden tussen de twee technieken.<sup>101</sup> Er zijn echter ook zorgen omtrent de differentiatie van stamcellen en het mogelijk optreden van tumorformatie. In een studie waarin chondrale defecten van 40 patiënten met stamcellen werden behandeld traden deze echter niet op.<sup>102</sup>

#### **Conclusie en consensus**

Stamceltherapie lijkt effectief toegepast te kunnen worden voor de behandeling van lokale chondrale defecten. Het voordeel is dat met slechts één operatie kan worden volstaan. Voordat deze technieken klinisch kunnen worden toegepast moet er nog veel bekend worden over de verschillen in differentiatie capaciteit van mesenchymale stamcellen tussen individuele patiënten en meer uitgebreide studies verricht zijn naar de veiligheid en effectiviteit van stamceltherapie.

### 3.8.2 Stamceltherapie en minced cartilage

Stamcellen kunnen ook worden gecombineerd met scaffolds, chondrocyten (in de vorm van geïsoleerde chondrocyten en/of “minced of particulated cartilage”) met groeifactoren of met genterapie.<sup>100</sup> Voordat het echter zo ver is moet er nog veel preklinisch onderzoek worden verricht. De Windt et al. 2017<sup>103</sup> hebben als eerste onderzoek gedaan naar het gebruik van allogene mesenchymale stamcellen gemengd met autologe chondrocyten voor de behandeling van chondrale defecten in de knie (IMPACT studie). Bij “minced of particulated cartilage” wordt allogene of autoloog kraakbeen tot kleine stukjes verwerkt en in het defect geplaatst. Na een follow-up van 1 jaar lieten alle patiënten een significante verbetering zien van klinische uitkomsten (KOOS, VAS, EQ5D, WOMAC) t.o.v. baseline. MRI en een tweede arthroscopie lieten complete defectvulling zien en histologische analyse van graft bipten liet hyalien-achtig kraakbeen en een hoge concentratie type II collageen zien.

#### **Conclusie en consensus**

Stamceltherapie gecombineerd met chondrogene stimuli lijken effectief toegepast te kunnen worden voor de behandeling van lokale (osteo)chondrale defecten. Evenals alleen stamceltherapie is het voordeel dat met slechts één operatie kan worden volstaan. Ook hierbij geldt dat voordat deze technieken klinisch kunnen worden toegepast er nog veel bekend moet worden over de verschillen in differentiatie capaciteit van mesenchymale stamcellen en minced cartilage tussen individuele patiënten en meer uitgebreide studies verricht zijn naar de veiligheid en effectiviteit van stamceltherapie, zogenaamde co-culture technieken en minced cartilage technieken.

## Referenties

---

- <sup>1</sup> Chesters, C., Hughes, M., Elsadat, A., & Powell, J. (2017). National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Autologous chondrocyte implantation for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Technology appraisal guidance Published: 4 October 2017 nice.org.uk/guidance/ta477. ISBN: 978-1-4731-2666-4.
- <sup>2</sup> Ting S, Hayre J, & Powell J. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Autologous chondrocyte implantation using chondrosphere for treating symptomatic articular cartilage defects of the knee. Technology appraisal guidance Published: 7 March 2018 nice.org.uk/guidance/ta508. ISBN: 978-1-4731-2826-2.
- <sup>3</sup> 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
- <sup>4</sup> 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.
- <sup>5</sup> Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2000;16 (4): 494-502.
- <sup>6</sup> ICRS cartilage injury evaluation package - <https://cartilage.org/society/publications/icrs-score/>
- <sup>7</sup> Bachmann G, Basad E, Lommel D, Steinmeyer J. MRT in the follow up after Matrix-guided autologous chondrocyte implantation (MACI) and microfracture. *Radiologie* 2004;44:773-782
- <sup>8</sup> 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
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> Gudas R, Kalesinskas R, Kimtys V, Stankevicius E, Toliulis 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.
- <sup>13</sup> 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
- <sup>14</sup> 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, Vandenneucker 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.
- <sup>15</sup> Bekkers J, Inklaar M, Saris D. Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee. *Am J of Sports Med* 2009; 1: 148S-155S
- <sup>16</sup> 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
- <sup>17</sup> 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.
- <sup>18</sup> Nehrer S, Spector M, Minas T. Histologic analysis of tissue after failed cartilage repair procedures. *Clin Orthop Relat Res.* 1999;365:149-162.
- <sup>19</sup> 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
- <sup>20</sup> 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.
- <sup>21</sup> Buckwalter JA, Mankin HJ. Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect [Internet].* 1998 [cited 2018 Oct 17];47:487-504. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9571450>

- 
- <sup>22</sup> Harris, J. D., Hussey, K., Saltzman, B. M., McCormick, F. M., Wilson, H., Abrams, G. D., & Cole, B. J. (2014). Cartilage repair with or without meniscal transplantation and osteotomy for lateral compartment chondral defects of the knee: Case series with minimum 2-year follow-up. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 2(10), 1–7. <https://doi.org/10.1177/2325967114551528>
- <sup>23</sup> Frank, R. M., Lee, S., Cotter, E. J., Hannon, C. P., Leroux, T., & Cole, B. J. (2018). Outcomes of Osteochondral Allograft Transplantation With and Without Concomitant Meniscus Allograft Transplantation: A Comparative Matched Group Analysis. *American Journal of Sports Medicine*, 46(3), 573–580. <https://doi.org/10.1177/0363546517744202>
- <sup>24</sup> Bode, G., Schmal, H., Pestka, J. M., Ogon, P., & Su, N. P. (2013). A non-randomized controlled clinical trial on autologous chondrocyte implantation (ACI) in cartilage defects of the medial femoral condyle with or without high tibial osteotomy in patients with varus deformity of less than 5°, 43–49. <https://doi.org/10.1007/s00402-012-1637-x>
- <sup>25</sup> Niemeyer, P., Porichis, S., Steinwachs, M., Erggelet, C., Kreuz, P. C., Schmal, H., ... Salzmann, G. (2014). Long-term outcomes after first-generation autologous chondrocyte implantation for cartilage defects of the knee. *American Journal of Sports Medicine*, 42(1), 150–157. <https://doi.org/10.1177/0363546513506593>
- <sup>26</sup> 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
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> 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.
- <sup>29</sup> Gill TJ. The treatment of articular cartilage defects using microfracture and debridement. *Am J knee surg.* 2000;13:33-40
- <sup>30</sup> 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
- <sup>31</sup> Weber, A. E., Locker, P. H., Mayer, E. N., Cvetanovich, G. L., Tilton, A. K., Erickson, B. J., ... Cole, B. J. (2018). Clinical Outcomes After Microfracture of the Knee: Midterm Follow-up. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 6(2), 1–7. <https://doi.org/10.1177/2325967117753572>
- <sup>32</sup> Shive, M. S., Stanish, W. D., McCormack, R., Forriol, F., Mohtadi, N., Pelet, S., ... Restrepo, A. (2015). BST-CarGel® Treatment Maintains Cartilage Repair Superiority over Microfracture at 5 Years in a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Cartilage*, 6(2), 62–72. <https://doi.org/10.1177/1947603514562064>
- <sup>33</sup> Hurst JM, Steadman JR, O'Brien L, Rodkey WG, Briggs KK. Rehabilitation following microfracture for chondral injury in the knee. *Clin Sports Med.* 2010 Apr;29(2):257-65, viii. doi: 10.1016/j.csm.2009.12.009.
- <sup>34</sup> Bark, S., Piontek, T., Behrens, P., Mkalaluh, S., Varoga, D., & Gille, J. (2014). Enhanced microfracture techniques in cartilage knee surgery: Fact or fiction? *World Journal of Orthopedics*, 5(4), 444–449. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i4.444>
- <sup>35</sup> Stanish, W. D., McCormack, R., Forriol, F., Mohtadi, N., Pelet, S., Desnoyers, J., Shive, M. S. (2013). Novel scaffold-based bst-cargel treatment results in superior cartilage repair compared with microfracture in a randomized controlled trial. *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A*, 95(18), 1640–1650. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01345>
- <sup>36</sup> Gao, L., Orth, P., Cucchiari, M., & Madry, H. (2017). Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *The American Journal of Sports Medicine*, 036354651774057. <https://doi.org/10.1177/0363546517740575>
- <sup>37</sup> Volz, M., Schaumburger, J., Frick, H., Grifka, J., & Anders, S. (2017). A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *International Orthopaedics*, 41(4), 797–804. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3391-0>
- <sup>38</sup> 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
- <sup>39</sup> Bobic V Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996;3:262-264
- <sup>40</sup> Sherman, S. L., Thyssen, E., & Nuelle, C. W. (2017). Osteochondral Autologous Transplantation. *Clinics in Sports Medicine*, 36(3), 489–500. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2017.02.006>
- <sup>41</sup> 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.
- <sup>42</sup> 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

- 
- <sup>43</sup> Gudas, R., Gudaite, A., Pocius, A., Gudiene, A., Čekanauskas, E., Monastyreckiene, E., & Basevičius, A. (2012). Ten-year follow-up of a prospective, randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint of athletes. *American Journal of Sports Medicine*, 40(11), 2499–2508. <https://doi.org/10.1177/0363546512458763>
- <sup>44</sup> Solheim, E., Hegna, J., Strand, T., Harlem, T., & Inderhaug, E. (2018). Randomized Study of Long-term (15-17 Years) Outcome After Microfracture Versus Mosaicplasty in Knee Articular Cartilage Defects. *American Journal of Sports Medicine*, 46(4), 826–831. <https://doi.org/10.1177/0363546517745281>
- <sup>45</sup> Lynch, T. S., Patel, R. M., Benedick, A., Amin, N. H., Jones, M. H., & Miniaci, A. (2015). Systematic review of autogenous osteochondral transplant outcomes. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 31(4), 746–754. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.11.018>
- <sup>46</sup> Görtz, S., & Bugbee, W. D. (2006). Fresh osteochondral allografts: graft processing and clinical applications. *The Journal of Knee Surgery*, 19(3), 231–240. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16893164>
- <sup>47</sup> Pisanu, G., Cottino, U., Rosso, F., Blonna, D., Marmotti, A. G., Bertolo, C., ... Bonasia, D. E. (2018). Large Osteochondral Allografts of the Knee: Surgical Technique and Indications. *Joints*, 42–53. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636925>
- <sup>48</sup> Familiari, F., Cinque, M. E., Chahla, J., Godin, J. A., Olesen, M. L., Moatshe, G., & LaPrade, R. F. (2017). Clinical Outcomes and Failure Rates of Osteochondral Allograft Transplantation in the Knee: A Systematic Review. *The American Journal of Sports Medicine*, 036354651773253. <https://doi.org/10.1177/0363546517732531>
- <sup>49</sup> Frank, R. M., Lee, S., Cotter, E. J., Hannon, C. P., Leroux, T., & Cole, B. J. (2018). Outcomes of Osteochondral Allograft Transplantation With and Without Concomitant Meniscus Allograft Transplantation: A Comparative Matched Group Analysis. *American Journal of Sports Medicine*, 46(3), 573–580. <https://doi.org/10.1177/0363546517744202>
- <sup>50</sup> Gracitelli, G. C., Meric, G., Pulido, P. A., Görtz, S., De Young, A. J., & Bugbee, W. D. (2015). Fresh osteochondral allograft transplantation for isolated patellar cartilage injury. *The American Journal of Sports Medicine*, 43(4), 879–884. <https://doi.org/10.1177/0363546514564144>
- <sup>51</sup> Pina, S., Rebelo, R., Corrello, V. M., & Oliveira, J. M. (2018). Bioceramics for Osteochondral Tissue Engineering and Regeneration, 373–390. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-76711-6>
- <sup>52</sup> Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/83bdc18f-315d-11e7-9412-01aa75ed71a1/language-en/format-PDF/source-58036705>
- <sup>53</sup> Kon, E., Filardo, G., Brittberg, M., Busacca, M., Condello, V., Engebretsen, L., Marcacci, M. (2017). A multilayer biomaterial for osteochondral regeneration shows superiority vs microfractures for the treatment of osteochondral lesions in a multicentre randomized trial at 2 years. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, (0123456789), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4707-3>
- <sup>54</sup> Kon, E., Filardo, G., Di Martino, A., Busacca, M., Moio, A., Perdisa, F., & Marcacci, M. (2014). Clinical results and MRI evolution of a nano-composite multilayered biomaterial for osteochondral regeneration at 5 years. *American Journal of Sports Medicine*, 42(1), 158–165. <https://doi.org/10.1177/0363546513505434>
- <sup>55</sup> Delcogliano, M., de Caro, F., Scaravella, E., Ziveri, G., De Biase, C. F., Marotta, D., Delcogliano, A. (2014). Use of innovative biomimetic scaffold in the treatment for large osteochondral lesions of the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 22(6), 1260–1269. <https://doi.org/10.1007/s00167-013-2717-3>
- <sup>56</sup> Christensen, B. B., Foldager, C. B., Jensen, J., Jensen, N. C., & Lind, M. (2016). Poor osteochondral repair by a biomimetic collagen scaffold: 1- to 3-year clinical and radiological follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(7), 2380–2387. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3538-3>
- <sup>57</sup> Brix, M., Kaipel, M., Kellner, R., Schreiner, M., Apprich, S., Boszotta, H., Trattig, S. (2016). Successful osteoconduction but limited cartilage tissue quality following osteochondral repair by a cell-free multilayered nano-composite scaffold at the knee. *International Orthopaedics*, 40(3), 625–632. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3118-2>
- <sup>58</sup> Kon, E., Drobnic, M., Davidson, P. A., Levy, A., Zaslav, K., & Robinson, D. (2014). Chronic Posttraumatic Cartilage Lesion of the Knee Treated with an Acellular Osteochondral-Regenerating Implant: Case History with Rehabilitation Guidelines. *Journal of Sport Rehabilitation*, 23(3), 270–275. <https://doi.org/10.1123/JSR.2013-0054>
- <sup>59</sup> Fuchs, A., Eberbach, H., Izadpanah, K., Bode, G., Südkamp, N. P., & Feucht, M. J. (2018). Focal metallic inlay resurfacing prosthesis for the treatment of localized cartilage defects of the femoral condyles: a systematic review of clinical studies. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 26(9), 2722–2732. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4714-4>
- <sup>60</sup> 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

- 
- <sup>61</sup> 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
- <sup>62</sup> Nizak, R., Bekkers, J., de Jong, P. A., Witkamp, T., Luijckx, T., & Saris, D. (2017). Osteochondral lesion depth on MRI can help predict the need for a sandwich procedure. *European Journal of Radiology*, 90, 245–249. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2017.03.007>
- <sup>63</sup> 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.
- <sup>64</sup> 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
- <sup>65</sup> 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.
- <sup>66</sup> Lim, H. C., Bae, J. H., Song, S. H., Park, Y. E., & Kim, S. J. (2012). Current treatments of isolated articular cartilage lesions of the knee achieve similar outcomes knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 470(8), 2261–2267. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2304-9>
- <sup>67</sup> Bentley, G., Biant, L. C., Vijayan, S., Macmull, S., Skinner, J. A., & Carrington, R. W. J. (2012). Minimum ten-year results of a prospective randomised study of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for symptomatic articular cartilage lesions of the knee. *The Bone & Joint Journal*, 94–B(4), 504–509. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B4.27495>
- <sup>68</sup> Li, Z., Zhu, T., & Fan, W. (2016). Osteochondral autograft transplantation or autologous chondrocyte implantation for large cartilage defects of the knee: a meta-analysis. *Cell and Tissue Banking*, 17(1), 59–67. <https://doi.org/10.1007/s10561-015-9515-8>
- <sup>69</sup> 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.
- <sup>70</sup> 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
- <sup>71</sup> Knutsen, G., Drogset, J. O., Engebretsen, L., Grøntvedt, T., Ludvigsen, T. C., Løken, S., Group, S. S. (2016). A Randomized Multicenter Trial Comparing Autologous Chondrocyte Implantation with Microfracture: Long-Term Follow-up at 14 to 15 Years. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 98(16), 1332–9. <https://doi.org/10.2106/JBJS.15.01208>
- <sup>72</sup> Vanlauwe, J., Saris, D. B. F., Victor, J., Almqvist, K. F., Bellemans, J., & Luyten, F. P. (2011). Five-year outcome of characterized chondrocyte implantation versus microfracture for symptomatic cartilage defects of the knee: early treatment matters. *American Journal of Sports Medicine*, 39(12), 2566–2574. <https://doi.org/10.1177/0363546511422220>
- <sup>73</sup> 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
- <sup>74</sup> 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. *JBone Joint Surg* 2005;87:640-645.
- <sup>75</sup> Feruzzi A, Buda R, Faldini C, Vanninni 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
- <sup>76</sup> 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.
- <sup>77</sup> Ebert, J. R., Fallon, M., Ackland, T. R., Wood, D. J., & Janes, G. C. (2012). Arthroscopic matrix-induced autologous chondrocyte implantation: 2-year outcomes. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 28(7), 952–964.e2. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.12.022>
- <sup>78</sup> 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
- <sup>79</sup> Saris, D., Price, A., Widuchowski, W., Bertrand-Marchand, M., Caron, J., Drogset, J. O., Brittberg, M. (2014). Matrix-applied characterized autologous cultured chondrocytes versus microfracture: Two-year follow-up of a prospective randomized trial. *American Journal of Sports Medicine*, 42(6), 1384–1394. <https://doi.org/10.1177/0363546514528093>
- <sup>80</sup> Brittberg, M., Recker, D., Ilgenfritz, J., & Saris, D. B. F. (2018). Matrix-Applied Characterized Autologous Cultured Chondrocytes Versus Microfracture: Five-Year Follow-up of a Prospective Randomized Trial. *The American Journal of Sports Medicine*, 46(6), 1343–1351. <https://doi.org/10.1177/0363546518756976>
- <sup>81</sup> Manfredini M, Zerbini 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



- 
- <sup>82</sup> Gikas P, Bayliss L, Bentley G, Briggs T. An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg* 2009;91:997-1006.
- <sup>83</sup> Goyal, D., Goyal, A., Keyhani, S., Lee, E. H., & Hui, J. H. P. (2013). Evidence-based status of second- and third-generation autologous chondrocyte implantation over first generation: A systematic review of level I and II studies. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 29(11), 1872–1878. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2013.07.271>
- <sup>84</sup> Nawaz, S. Z., Bentley, G., Briggs, T. W. R., Carrington, R. W. J., Skinner, J. A., Gallagher, K. R., & Dhinsa, B. S. (2014). Autologous chondrocyte implantation in the knee: Mid-term to long-term results. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*, 96(10), 824–830. <https://doi.org/10.2106/JBJS.L.01695>
- <sup>85</sup> 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.
- <sup>86</sup> Fickert, S., Gerwien, P., Helmert, B., Schattenberg, T., Weckbach, S., Kaszkin-Bettag, M., & Lehmann, L. (2012). One-Year Clinical and Radiological Results of a Prospective, Investigator-Initiated Trial Examining a Novel, Purely Autologous 3-Dimensional Autologous Chondrocyte Transplantation Product in the Knee. *Cartilage*, 3(1), 27–42. <https://doi.org/10.1177/1947603511417616>
- <sup>87</sup> Siebold, R., Karidakis, G., Feil, S., & Fernandez, F. (2016). Second-look assessment after all-arthroscopic autologous chondrocyte implantation with spheroides at the knee joint. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(5), 1678–1685. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3822-2>
- <sup>88</sup> Siebold, R., Suezzer, F., Schmitt, B., Trattng, S., & Essig, M. (2018). Good clinical and MRI outcome after arthroscopic autologous chondrocyte implantation for cartilage repair in the knee. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 26(3), 831–839. <https://doi.org/10.1007/s00167-017-4491-0>
- <sup>89</sup> Samsudin, E. Z., & Kamarul, T. (2016). The comparison between the different generations of autologous chondrocyte implantation with other treatment modalities: a systematic review of clinical trials. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 24(12), 3912–3926. <https://doi.org/10.1007/s00167-015-3649-x>
- <sup>90</sup> Pareek, A., Carey, J. L., Reardon, P. J., Peterson, L., Stuart, M. J., & Krych, A. J. (2016). Long-Term Outcomes after Autologous Chondrocyte Implantation: A Systematic Review at Mean Follow-Up of 11.4 Years. *Cartilage*, 7(4), 298–308. <https://doi.org/10.1177/1947603516630786>
- <sup>91</sup> Crawford, D., DeBerardino, T., & Williams, R. J. (2012). NeoCart, an Autologous Cartilage Tissue Implant, Compared with Microfracture for Treatment of Distal Femoral Cartilage Lesions. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 94, 979–989.
- <sup>92</sup> 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
- <sup>93</sup> 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
- <sup>94</sup> 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
- <sup>95</sup> 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
- <sup>96</sup> 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
- <sup>97</sup> Aldrian, S., Zak, L., Wondrasch, B., Albrecht, C., Stelzener, B., Binder, H., Kovar, F., Trattng, S., Marlovits, S. Clinical and radiological long-term outcomes after matrix-induced autologous chondrocyte transplantation. *The American Journal of Sports Medicine*, Vol. 42, No. 11 DOI: 10.1177/0363546514548160
- <sup>98</sup> Peterson L, Vasiladis H, Brittberg M, Lindahl A. Autologous Chondrocyte Implantation – a long-term follow up. *Am J Sports Med* 2010;38:1117-1124
- <sup>99</sup> Caplan, A. I. (2017). Mesenchymal stem cells: Time to change the name! *Stem Cells Translational Medicine*, 6(6), 1445–1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
- <sup>100</sup> 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.

---

<sup>101</sup> 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]

<sup>102</sup> 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].

<sup>103</sup> de Windt, T. S., Vonk, L. A., Slaper-Cortenbach, I. C. M., van den Broek, M. P. H., Nizak, R., van Rijen, M. H. P., Saris, D. B. F. (2017). Allogeneic Mesenchymal Stem Cells Stimulate Cartilage Regeneration and Are Safe for Single-Stage Cartilage Repair in Humans upon Mixture with Recycled Autologous Chondrons. *Stem Cells*, 35(1), 256–264. <https://doi.org/10.1002/stem.2475>