

UNIVERSITEIT GENT

Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen

Academiejaar 2010-2011

DE KLINISCHE MIDDELLANGE TEMIJNRESULTATEN VAN DE BEHANDELING VAN KRAAKBEENLETSELS IN DE KNIE MET HUMANE, ALLOGENE CHONDROCYTEN GEVULDE ALGINAATPARELS

Masterproef voorgelegd tot het behalen van de graad van
Master in de Revalidatiewetenschappen en Kinesithérapie,
afstudeerrichting Musculoskeletale Aandoeningen

Door Dorien Goubert

Promotor: Prof. Dr. Frederik Almqvist

Copromotor: Dr. Aad Dhollander



INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD

INLEIDING

1.	LITERATUUROVERZICHT	3
1.1.	KRAAKBEEN	3
1.1.1.	De samenstelling van gezond kraakbeen	3
1.1.2.	De functie van kraakbeen.....	5
1.1.3.	De voeding van kraakbeen	5
1.1.4.	De beschadiging van kraakbeen	6
1.2.	BEHANDELMETHODEN	9
1.2.1.	Debridement	10
1.2.2.	Microfracturatie	10
1.2.3.	Mozaïekplastie of Osteochondral Autograft Transfer System	11
1.2.4.	ACI-techniek: Autologous Chondrocyte Implantation	13
1.2.5.	De chirurgische techniek voor implantatie met allogene kraakbeencellen	16
1.3.	EVALUATIEMETHODEN.....	19
1.3.1.	Morfologische evaluatie door middel van MRI	20
1.3.2.	Subjectieve klinische evaluatie.....	22
1.3.2.1.	Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)	22
1.3.2.2.	Visual Analogue Scale (VAS schaal)	23
1.3.2.3.	The International Knee Documentation Committee (IKDC).....	23
1.3.2.4.	Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS).....	24
1.3.2.5.	Overige subjectieve evaluatieschalen	25
1.3.3.	Histologische evaluatie.....	25
1.4.	REVALIDATIE NA BEHANDELING MET ALLOGENE KRAAKBEENCELLEN	26
1.5.	PREVALENTIE EN DOELPOPULATIE	29
1.6.	PROBLEEM- EN DOELSTELLING.....	30
2.	ONDERZOEKSMETHODE.....	32
2.1.	PROCEDURE	32
2.1.1.	Vergaren en kweken van chondrocyten.....	32

2.1.2.	Chirurgische techniek	33
2.2.	BESCHRIJVING STEEKPROEF	34
2.3.	GEBRUIKTE MEETINSTRUMENTEN	35
2.4.	DATA ANALYSE	36
3.	RESULTATEN.....	37
3.1.	VAS SCHAAL.....	37
3.2.	TOTALE WOMAC SCORE	38
3.3.	WOMAC SUBSCHALEN.....	39
4.	DISCUSSIE	41
	BESLUIT	47

LITERATUURLIJST

BIJLAGEN

WOORD VOORAF

De bespreking van de klinische uitkomst van een recente chirurgische techniek om kraakbeenletsels te herstellen, is op het eerste zicht een ongewoon onderwerp voor een Masterproef binnen de Revalidatiewetenschappen en Kinesitherapie in de afstudeerrichting Musculoskeletale aandoeningen. De prevalentie van kraakbeenletsels in de knie en de grote populatie die als gevolg van osteoartrose een knieprothese krijgt met hun daarbij horende revalidatie en hoog oplopende medische kosten, illustreert dat dit onderwerp zeer actueel is en zijn plaats verdient binnen deze afstudeerrichting. Kraakbeenletsels herstellen niet spontaan. Het is dan ook logisch dat er veel onderzoek wordt gedaan naar technieken om kraakbeenherstel te kunnen bevorderen. Mijn interesse voor dit onderwerp vindt zijn oorsprong in het mysterie omtrent kraakbeenherstel. Ik vond het schrijven van een Masterproef omtrent dit onderwerp dan ook een mooie kans om mij hierin te verdiepen.

Deze Masterproef is mede tot stand gekomen dankzij de hulp van een aantal personen. Ik wil dan ook in de eerste plaats mijn copromotor, Aad Dhollander, en promotor, Frederik Almqvist, bedanken voor de hulp die ik van hen kreeg om dit werk tot een succes te maken.

Daarnaast wens ik een aantal familieleden en vrienden te bedanken voor de tijd en energie die ze gespendeerd hebben aan het nalezen en verbeteren.

Tenslotte wil ik mijn ouders bedanken om mij de mogelijkheid te geven om deze academische opleiding te volgen. Hun steun, begrip en geduld hebben dit alles mee tot een succes gemaakt.

INLEIDING

De fysiologie van kraakbeenweefsel maakt dat kraakbeen een zeer beperkt herstellend vermogen heeft. Kleine letsels van traumatische aard herstellen niet vanzelf en evolueren tot osteoartrose (Stahl et al., 2011). Dit onvermogen van het eigen lichaam om kraakbeenletsels te genezen en de evolutie van deze letsels naar osteoartrose heeft ernstige repercussies voor de patiënten. Zo kan osteoartrose leiden tot pijn, zwelling, stijfheid, gedaalde functionaliteit en een daling van de levenskwaliteit (Jinks et al., 2007). Aangezien ernstige osteoartrose vaak tot een totale knieprothese leidt, is ook de financiële impact op de gezondheidszorg niet onbelangrijk (Courpied et al., 2001). Wereldwijd groeit dan ook de interesse naar chirurgische technieken om beschadigd kraakbeen te behandelen. De aandacht gaat in het bijzonder naar technieken om het kraakbeenweefsel te herstellen en naar celtherapie (Dhollander et al., 2009). De groeiende interesse heeft deels te maken met de grote prevalentie van kraakbeenletsels en kraakbeendegeneratie maar ook met de ontwikkeling van nieuwe chirurgische en farmacologische behandeltechnieken (Verstraete et al., 2004). Bovendien maken de evoluties naar meer accurate beeldvorming via MRI het mogelijk om behandelingen van kraakbeen beter te evalueren (Hayes & Conway, 1992).

Deze wetenschappelijke studie onderzoekt de klinische uitkomst op middellange termijn van de implantatie van alginaatparels gevuld met humane, allogene chondrocyten voor de behandeling van kraakbeenletsels in de knie. Zo zal bij proefpersonen die de ingreep ondergingen, nagegaan worden wat de subjectieve evolutie is naar pijn, stijfheid en fysieke functies na 5-8 jaar.

Onderstaand werk start met de beschrijving van de opbouw, functies, voeding en beschadiging van kraakbeen. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste huidige behandelmethoden, waaronder debridement, microfracturatie, mozaïekplastie, ACI techniek en tenslotte de techniek die in het huidige onderzoek aan bod komt, namelijk de behandeling van symptomatische kraakbeenletsels met alginaatparels. Verder in dit werk komen de methoden om kraakbeentechnieken te evalueren aan bod. Hierbinnen wordt een onderscheid

gemaakt tussen morfologische evaluatie, klinische evaluatie en histologische evaluatie. Als laatste onderdeel binnen de literatuurstudie wordt de doelpopulatie voor deze techniek en de postoperatieve revalidatie besproken. In het daaropvolgende hoofdstuk zal de procedure en steekproef van deze studie worden toegelicht, evenals de statistische verwerking en de daaruit volgende resultaten. Om af te sluiten zal de discussie een kritische blik werpen op de gevonden resultaten en zal toekomstig onderzoek in deze sector worden besproken.

Dit onderzoek kadert in een breder onderzoek van Dr. Aad Dhollander die deze patiëntenpopulatie zowel klinisch als morfologisch via MRI nauwgezet opvolgt met als doel de uitkomst van deze techniek verder te evalueren en deze techniek verder op punt te stellen.

1. LITERATUUROVERZICHT

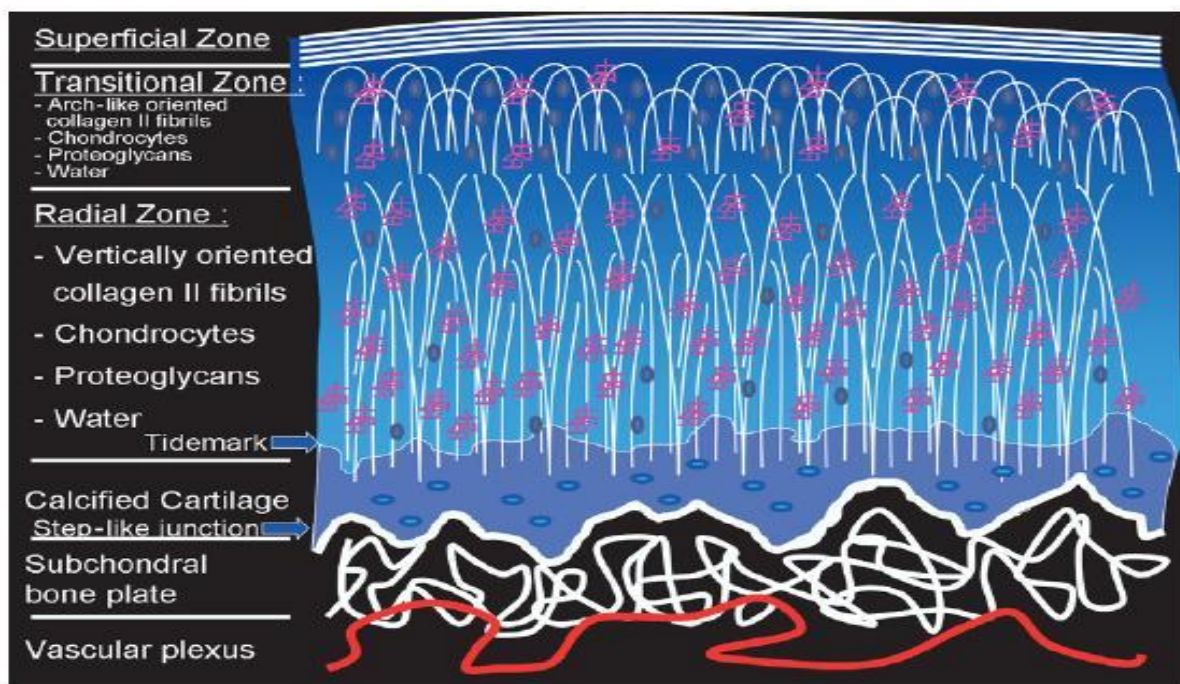
1.1. KRAAKBEEN

1.1.1. De samenstelling van gezond kraakbeen

Kraakbeen is een speciale vorm van bindweefsel en kan worden onderverdeeld in 3 grote groepen: ***elastisch kraakbeen*** dat bijvoorbeeld terug te vinden is in de oorschelp, ***vezelig kraakbeen*** dat terug te vinden is in disci en menisci en ***hyalienkraakbeen*** dat terug te vinden is aan articulaire oppervlakken zoals in de knie. Hyalienkraakbeen is opgebouwd uit chondrocyten of kraakbeencellen en een grote extracellulaire matrix. Deze matrix bestaat voor het grootste deel uit water (75%) met elektrolyten (voornamelijk natrium), type II collageenvezels (20%) en sterk negatief geladen proteoglycanen (5%). Het kraakbeen zelf bevat geen bloedvaten, zenuwen of lymfevaten (Basad et al., 2010).

Het hyalienkraakbeen in de knie kan op basis van de morfologie, de schikking van de chondrocyten en de samenstelling van de matrix verdeeld worden in verschillende zones (zie figuur 1). Waar het kraakbeen overgaat in het bot bevindt zich het ***subchondraal bot***, een onregelmatig gevormde zone die de diepst verkalkte laag van het hyalienkraakbeen vasthecht om zo schuifkrachten op te vangen. Deze zone absorbeert schokken en inwerkende lasten. In tegenstelling tot de rest van het kraakbeen wordt deze zone zeer sterk doorbloed. De diepste laag in het kraakbeen is een ***verkalkte kraakbeenlaag***. Van hieruit vertrekken de collageenvezels (Imhof et al., 2002) naar de meer oppervlakkige niet-verkalkte laag, i.e. de ***radiale kraakbeenlaag***. Deze radiale kraakbeenlaag bestaat uit een uitgebreid netwerk van vertikaal opstijgende type II collageenvezels die worden geproduceerd door de chondrocyten. Naast de collageenvezels bestaat deze laag uit proteoglycanen en water. Tussen de verkalkte kraakbeenzone en niet-verkalkte kraakbeenzone of de radiale zone bevindt zich de ***tidemark*** of de gemineraliseerde grens (Imhof et al., 2002; Verstraete et al., 2004). Oppervlakkiger dan de radiale kraakbeenzone bevindt zich de ***transitionele kraakbeenzone***, waar de collageenvezels zich ankervormig gaan schikken. Naast collageenvezels bestaat ook deze laag nog uit

proteoglycanen en water (Verstraete et al., 2004). Het fijne netwerk van collageenvezels vormt verticale parallelle lagen of laminae vanaf de verkalkte zone. Hoe meer naar oppervlakte, hoe dunner deze vezels worden en hoe meer ze willekeurig geordend zijn. De willekeurige volgorde van deze collageenvezels zorgt ervoor dat de vezels in staat zijn om aan schuifkrachten te weerstaan. Aan het articulatieoppervlak gaan de laminae zich horizontaliseren (Imhof et al., 2002). Hier vormt zich de **oppervlakkige zone**, die horizontaal parallelgeoriënteerde collageenvezels, proteoglycanen en zeer veel water bevat. Van alle kraakbeenzones bevat de oppervlakkige zone het meeste water. Naarmate men dieper naar het bot toe gaat, ziet men de hoeveelheid water gradueel afnemen. De hoeveelheid proteoglycanen en chondrocyten daarentegen stijgt naarmate men naar de diepere kraakbeenlagen gaat (Verstraete et al., 2004). De verdeling van de proteoglycanen in de matrix is bovendien afhankelijk van de mechanische stress waaraan het kraakbeen wordt onderworpen. De aanwezigheid van proteoglycanen verschilt naargelang het gewricht en de plaatst binnen dat gewricht. Door veroudering ziet men structurele veranderingen van deze proteoglycanen. Ze zijn evenwel verschillend van de veranderingen die optreden bij osteoartrose (Imhof et al., 2002).



Figuur 1 De verschillende kraakbeenlagen (Verstraete et al., 2004)

1.1.2. De functie van kraakbeen

Het gladde oppervlak van hyalienkraakbeen vormt een goed glijvlak met een zeer lage weerstand voor de beweging van het femur op de tibia. Naast de glijfunctie heeft het hyalienkraakbeen ook als eigenschap de inwerkende verticale krachten te verdelen over een groter oppervlak, waardoor de maximale belasting per plaatseenheid verlaagt (Verstraete et al, 2004). De elasticiteit van het hyalienkraakbeen dient voor een klein deel (1-3%) ook als een soort kussen dat krachten opvangt. Het grootste deel van de inwerkende krachten wordt echter opgevangen door het subchondraal bot (30%). Het subchondraal bot en het hyalienkraakbeen moeten dus eigenlijk worden gezien als één functionele eenheid die belastingskrachten opvangt en ze verdeelt over een groter oppervlak. De samenwerking van deze eenheid is bovendien noodzakelijk voor het aanbrengen van voedingsstoffen waardoor herstelmechanismen worden aangebracht in de niet gevasculariseerde zones (Imhof et al., 2002).

1.1.3. De voeding van kraakbeen

Aangezien de kraakbeenlaag zelf niet doorbloed is, wordt de voeding en de aanvoer van herstelmechanismen van het kraakbeen voorzien vanuit het subchondraal bot en dit door middel van diffusie (Verstraete et al., 2004). Door repetitieve belasting en ontlasting van het kraakbeen en subchondraal bot wordt deze eenheid constant vervormd. Deze vervorming is vergelijkbaar met de werking van een spons. De negatief geladen proteoglycanen zorgen voor een osmotische druk in het kraakbeen waardoor water wordt aangezogen in de extracellulaire matrix. Deze waterlaag functioneert dan als een kussen waardoor mechanische stress kan worden opgevangen. Door de inwerking van mechanische stress wordt het water terug uit de matrix geperst. De overige druk wordt dan opgevangen door de collageenvezels. Aangezien het kraakbeenweefsel zelf geen zenuwuiteinden, bloedvaten of lymfevaten bevat, staat deze vervorming in voor de voeding van het kraakbeenweefsel. Volledige immobilisatie leidt bijgevolg tot een verminderde synthese van proteoglycanen

en collageenvezels door de chondrocyten en zorgt dus voor een verlies van kraakbeen. Fysieke activiteit daarentegen verhoogt de synthese van proteoglycanen en collageenvezels door de chondrocyten en leidt dus tot de aanmaak van kraakbeenweefsel (Imhof et al., 2002).

1.1.4. De beschadiging van kraakbeen

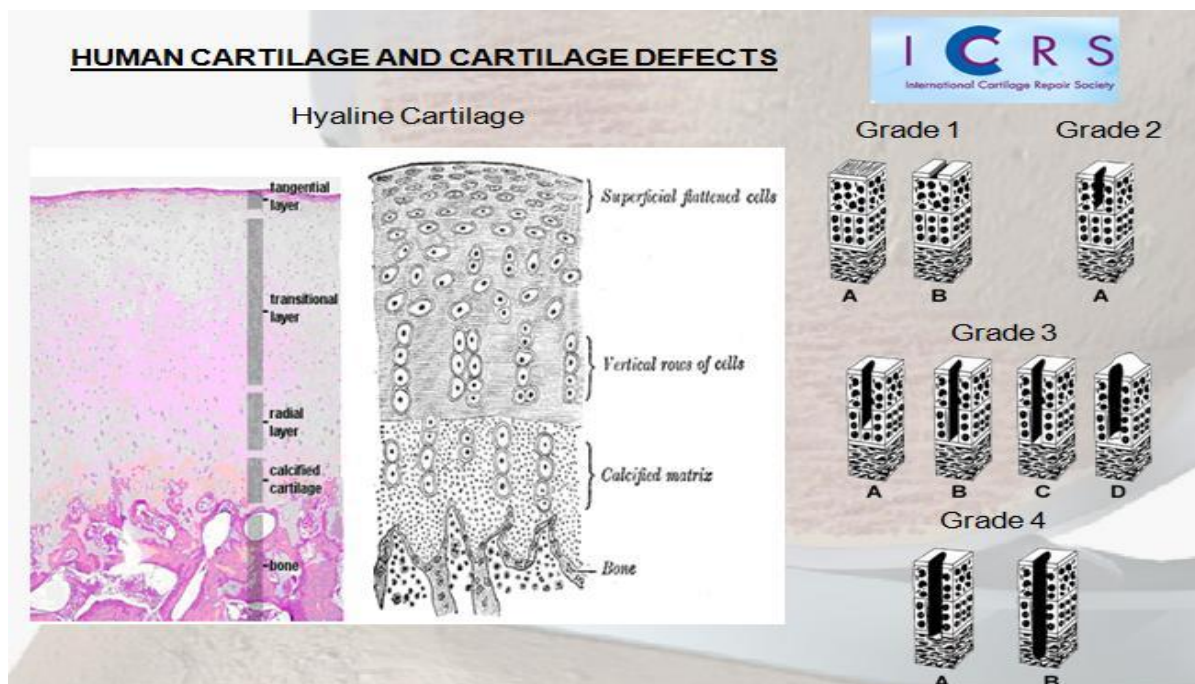
Kraakbeenbeschadigingen kunnen het gevolg zijn van zowel traumatische als niet-traumatische voorvallen (Almqvist et al., 2009). Niet-traumatische kraakbeenletsels zijn het gevolg van veroudering en/of degeneratieve aandoeningen. Tijdens bewegingen ziet men een constante vervorming van het kraakbeen waardoor de incongruentie tussen de twee botstukken (femur en tibia) in het kniegewricht vermindert. Voeding maar ook het herstel van het kraakbeen begint vanuit de verkalkte zone. Deze zone behoudt gedurende een mensenleven ongeveer zijn zelfde dikte. Door het ouder worden, vermindert echter het fysiologisch transport van voedingsstoffen en herstelmechanismen in het gewricht. Door de verzwakking van voeding en herstel van het kraakbeenweefsel wordt het niet-verkalkte deel van het kraakbeen dunner. Dit fenomeen kan aan de basis liggen van degeneratie en latere beschadiging van de kraakbeenlaag (Imhof et al., 2002). Zelfs chronische repetitieve belasting binnen de normale fysiologische grenzen kan dus uiteindelijk leiden tot beschadiging van het chondrale oppervlak (Hurst et al., 2010). Bij osteoartritis of artrose, een degeneratieve kraakbeenaandoening, wordt het kraakbeen dunner en ziet men een daling van de kraakbeenkwaliteit. In het kraakbeen zijn slijtage en diepe kloven over de volledige dikte te zien. Daarnaast kunnen ook osteofyten, subchondrale sclerose beenmergveranderingen en de vorming van cysten worden opgemerkt. Door MRI beeldvorming wordt osteoartrose af en toe reeds in een vroeg stadium ontdekt. Op de beelden zijn dan oppervlakkige slijtage en diepere scheuren te zien. Wanneer de osteoartrose verder gevorderd is, zijn op de MRI beelden duidelijke plaatsen van osteochondrale verdunning te zien. Deze verdunning varieert in grootte en diepte over het kraakbeenoppervlak (Guermazi et al., 2003). Bij inflammatoire artritis, een gewrichtsaandoening waarbij kraakbeen wordt aangetast, verdunt het kraakbeen eerder gelijkmatig en

verspreid over het gehele oppervlak. Meestal zijn in deze gevallen geen focale defecten te zien, met uitzondering van pannusvorming en boterosies (Verstraete et al., 2004).

Naast de degeneratieve kraakbeenbeschadiging, kan schade ook optreden door de impact van een trauma. Één enkele overbelastende inwerking van schuifkrachten van het femur ten opzichte van de tibia kan al resulteren in een trauma van het articulaire kraakbeen in de knie (Hurst et al., 2010). Traumatische schade uit zich meestal als een enkelvoudig, duidelijk begrensd letsel in het kraakbeen. Dit kan zich zowel in de diepere als in de oppervlakkigere kraakbeenlagen voordoen en kan zowel voorkomen onder de vorm van partiële dikte scheuren of volledige dikte scheuren in combinatie met subchondraal beenmergoedeem. Meestal gaat het echter over partiële dikte letsels die een cascade van degeneratie inzetten waardoor uiteindelijk een chronisch letsel over de volledige dikte ontstaat (Hurst et al., 2010). Bij traumatische letsels treden regelmatig chondrale of osteochondrale avulsies op. Deze loszwevende stukjes weefsel kunnen naderhand leiden tot blokkages. Wanneer volledige stukjes kraakbeen zijn losgekomen, wordt dit een instabiel kraakbeenletsel genoemd. Ook wanneer men ziet dat het beschadigde kraakbeen volledig gescheurd is en geen goede samenhang meer vertoont met het naburig kraakbeen spreekt men van een instabiel letsel. Een stabiel letsel daarentegen vertoont wel samenhang met het omgevende gezonde kraakbeen. Niet alle patiënten met kraakbeenletsels vertonen echter klinische symptomen (Hurst et al., 2010). Door middel van MRI beeldvorming kan de staat van het kraakbeen worden geëvalueerd en kan een onderscheid worden gemaakt tussen een stabiel en instabiel letsel (Verstraete et al., 2004). Traumatische kraakbeenbeschadiging wordt over het algemeen vooral bij jongere leeftijdscategorieën vastgesteld terwijl niet-traumatische kraakbeenletsels voornamelijk bij oudere patiënten voorkomen (Hurst et al., 2010). Aangezien articulaire kraakbeen weinig doorbloed is, zijn de herstelmogelijkheden van het kraakbeen beperkt (Basad et al., 2010). Wanneer er dan beschadiging is opgetreden, zal dit bij volwassenen dus niet spontaan genezen (Almqvist et al., 2009).

Het International Cartilage Repair Society (ICRS) heeft een arthroscopisch gradensysteem uitgewerkt om kraakbeenletsels te kunnen classificeren (Hjelle et al., 2002).

- Graad 0 = Gezond kraakbeen.
- Graad I = Oppervlakkige scheuren en barstjes.
- Graad II = Letsels minder diep dan de helft van de kraakbeendikte.
- Graad III = Letsels tot de helft van de kraakbeendikte en dieper, maar niet tot in het subchondraal bot.
- Graad IV = Letsels tot in het subchondraal bot.



Figuur 2 De indeling van kraakbeenbeschadiging volgens het ICRS (www.cartilage.org)

1.2. BEHANDELMETHODEN

Beschadigd kraakbeen wordt in eerste instantie niet-operatief behandeld. Zeer oppervlakkige kraakbeenbeschadiging kan worden behandeld met chondroprotectieve medicatie, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAID's) of ontstekingsremmende geneesmiddelen, kinesitherapie en balneotherapie of massage (Hangody et al., 2008). Ook gewichtsreductie, steunzolen, het aanpassen van activiteiten, spierversterkende oefeningen, voedingssupplementen, infiltraties met hyaluronzuur,... zijn mogelijke alternatieve therapieën. Kleine letsels ($< 1.5\text{cm}^2$), die men bijvoorbeeld aantreft bij patiënten met voorste kruisbandletsels, hebben volgens sommige onderzoekers zelfs helemaal geen behandeling nodig (Shelbourne et al., 2003). Geen van bovenstaande therapieën kan echter beschadigd kraakbeenweefsel genezen. Met chirurgische ingrepen wordt wel getracht om de kraakbeenstructuur te herstellen. De voorbije decennia werden een aantal chirurgische technieken ontwikkeld en toegepast. Een eerste techniek waarmee vroeger voornamelijk gewerkt, werd was het **Debridement**. Een tweede mogelijke techniek is deze van de **Microfracturatie (MF)**. Een derde techniek bestaat uit het inbrengen van een **Osteochondrale Plug (OATS)**. Een variant hierop is **Mozaïekplastie** waarbij meerdere pluggen naast elkaar worden ingebracht. De meest recente technieken zijn gebaseerd op de **Implantatie** van kraakbeencellen. Hieronder vallen 2 grote groepen: de implantatie van eigen kraakbeencellen of de zogenaamde ACI (Autologous Chondrocyte implantation) en de implantatie van allogene chondrocyten of chondrocyten van donoren. MF, OATS en ACI zijn momenteel de meest gebruikte technieken in de klinische praktijk om beschadigd kraakbeen te herstellen (Dhollander et al., 2009). Het zijn echter slechts enkele technieken die regelmatig worden toegepast in de klinische praktijk. Daarnaast bestaan nog tal van varianten en alternatieve chirurgische technieken om kraakbeenbeschadiging te behandelen (Hunziker et al., 2002). De bespreking van de basistechnieken en hun wetenschappelijke resultaten worden nu verder besproken.

1.2.1. Debridement

Debridement is het arthroskopisch wegschaven van het beschadigde kraakbeen om zo de oppervlakte opnieuw effen te maken. Vaak wordt deze techniek uitgevoerd in combinatie met een wasbeurt van het gewricht met een natriumoplossing, een menisectomie, de verwijdering van gewrichtsmuizen uit het gewricht en het eventueel wegschaven van osteofyten (Hunziker, 2002). De resultaten van onderzoeken naar deze techniek zijn niet eenduidig. Uit een studie van McLaren (1991) blijkt dat behandelde patiënten veel minder pijn rapporteren dan preoperatief, terwijl andere studies dit volledig tegenspreken (McGinley et al., 1999). Uit het onderzoek van Tew et al. (2000) blijkt dat het wegschaven van de chondrale laag, celaptose en celnecrose tot gevolg heeft. Daarbij komt dat, door een menisectomie uit te voeren, er een malalignement ontstaat in de gehele statiek van het lichaam waardoor bepaalde plaatsen meer belast worden. Experimentele en klinische onderzoeken hebben aangetoond dat deze behandeling een verhoogde kans op artrose met zich meebrengt. Er kan globaal gesteld worden dat deze behandeling een palliatieve methode kan zijn om patiënten tijdelijk van hun gewrichtspijn af te helpen (Hunziker, 2002).

1.2.2. Microfracturatie

Bij deze techniek gaat men het beenmerg stimuleren door een perforatie te maken tot in het subchondraal bot waardoor men de uitgroei van mesenchymale cellen kan uitlokken en zo de productie van kraakbeencellen kan stimuleren. Deze techniek wordt vooral gebruikt bij letsels over de volledige dikte en een maximale oppervlakte van 2cm² (Basad et al., 2010).

Uit onderzoek blijkt dat de behandeling van kraakbeenletsels met microfracturatie (MF) een goede klinische uitkomst vertoont, 2 jaar na behandeling (Almqvist et al., 2009). Na een dergelijke termijn constateert men bij afname van de VAS schaal een daling van 45% voor pijn in vergelijking met de preoperatieve situatie. Dit onderzoek heeft bovendien het verschil onderzocht tussen de uitkomst na behandeling met microfractuur en deze na behandeling

met ACI. De uitkomst na behandeling met microfractuur en ACI zijn gelijkaardig (Knutsen et al., 2004). Over het gebruik van de microfractuurtechniek bij sporters bestaan verschillende meningen in de literatuur. In de studie van Steadman et al. (2003b) wordt de postoperatieve uitkomst bekeken van 25 actieve nationale voetbalspelers die tussen 1986 en 1997 behandeld werden met deze techniek. De symptomen, de functionaliteit en het activiteitsniveau worden pre- en postoperatief geobserveerd en met elkaar vergeleken. Gemiddeld 4,5 jaar postoperatief blijkt pijn, zwelling, lopen en squatting significant verbeterd te zijn. Van alle behandelde spelers spelen 19 spelers reeds het seizoen na de ingreep al terug voetbal. Onder hen keren 9 voetballers terug naar het nationale team. Uit het onderzoek kan geconcludeerd worden dat microfractuur een veilige effectieve behandelmethode is die een gunstige invloed heeft op de symptomen, functionaliteit en activiteitsniveau voor professionele voetbalspelers op middellange termijn. Een andere studie spreekt deze resultaten echter tegen. Bij 53 sporters worden de Lysholmtest, de Tegner test, IKDC en functionele testen gebruikt om kraakbeenherstel te evalueren na behandeling met microfractuur. Na een postoperatieve periode van gemiddeld 72 maanden constateert men een klinische en functionele verbetering van het letsel en een subjectieve verbetering in sportprestaties. Men stelt echter wel een daling van het sportniveau vast bij deze atleten. Uit deze studie kan dus geconcludeerd worden dat microfractuur een goede klinische uitkomst heeft maar niet geschikt is als definitieve behandeling bij sporters (Gobbi et al., 2004).

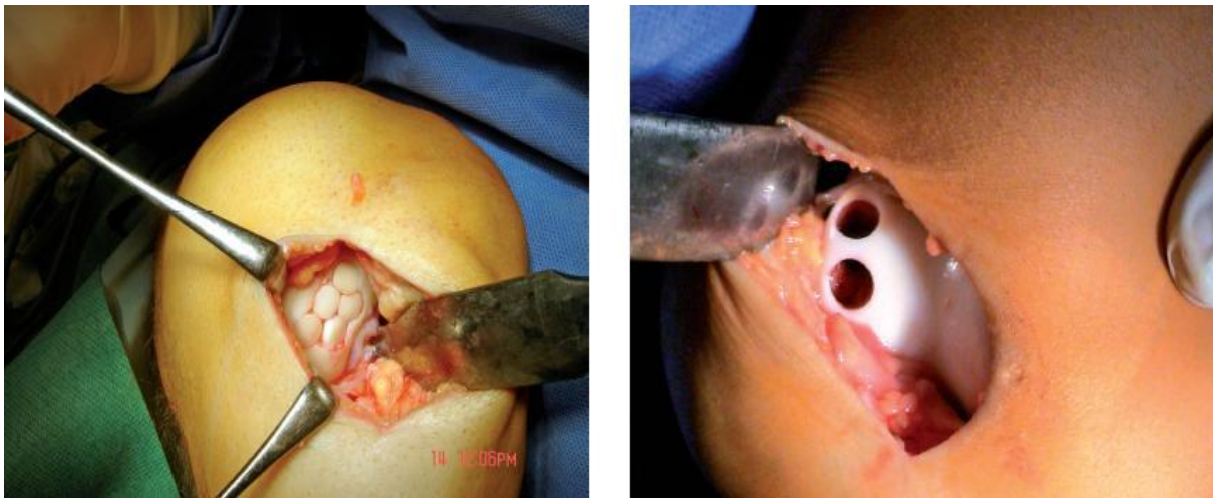
1.2.3. Mozaïekplastie of Osteochondral Autograft Transfer System

Het basisidee van deze techniek is het opvullen van het kraakbeendefect door verschillende cilindrische osteochondrale pluggen op de plaats van het letsel in te brengen. Dit geheel lijkt op een mozaïekbeeld. Op deze manier wordt opnieuw een congruent hyalienkraakbeenoppervlak verkregen. In plaats van een verzameling osteochondrale pluggen in te brengen, kan ook één enkelvoudige plug worden ingebracht. Bij deze techniek worden vaak congruentieproblemen en moeilijkheden met donorgebieden gerapporteerd. Er wordt vanuit gegaan dat

door meerdere kleine pluggen te gebruiken in plaats van één grote plug, de donorintegriteit bewaard blijft (Hangody et al., 2008). Meerder kleine pluggen zijn wel fragieler. Ze blijken minder stevig te zijn en moeilijker om chirurgisch in te planten. Grotere pluggen blijken meer stabiliteit te hebben (Hangody et al., 2010). Door het mozaïekachtige implantaat kan het nieuwe oppervlak progressief en naar de vorm van het letsel worden gecreëerd. De pluggen zijn afkomstig van gezond kraakbeen van de patiënt zelf. Als donorgebieden worden vooral de niet gewichtsdragende zijden van het patellofemorale gewricht gebruikt. Het herstel van de donorgebieden zou via het natuurlijke weefselherstel gebeuren. Het getransplanteerde kraakbeen heeft een goede overlevingskans en is in staat uit te groeien tot een duurzame hyalienkraakbeenlaag in plaats van een vezelachtig kraakbeenweefsel. Deze techniek werd oorspronkelijk toegepast bij kleine tot middelgrote focale, chondrale en osteochondrale letsels op gewichtsdragende oppervlakken van de femurcondylen en van het patellofemorale gewricht. Door het succes van deze behandeling in deze gebieden wordt deze ook toegepast bij articulaire kraakbeenletsels ter hoogte van de tallus, de tibia, het caput humeri, het capitulum humeri en ter hoogte van het caput femoris. Met deze techniek worden uitsluitend letsels tot 4cm² behandeld. Grotere letsels zorgen immers voor meer morbiditeit ter hoogte van de donorgebieden. De kleine letsels kunnen arthroskopisch gevuld worden terwijl bij grotere letsels miniarthrotomy noodzakelijk is (Hangody et al., 2008). Infecties, tumoren, rheumatoïde artritis in het te behandelen gewricht zijn contra-indicaties voor behandeling met mozaïekplastie (Hangody et al., 2008). Uit onderzoek blijkt 50 jaar de maximale leeftijd te zijn voor een gunstige uitkomst (Solheim, E., 1999). Deze chirurgische methode is een weinig invasieve ingreep, wat meteen de grootste troef is. Bovendien moet deze ingreep normaal slechts eenmalig worden uitgevoerd en zijn de kosten relatief laag (Haklar et al., 2008).

De resultaten 2 jaar postoperatief zijn globaal gezien gunstig (Almqvist et al., 2009). Van de behandelde patiënten vertonen 74-92% een goede tot uitstekende uitkomst op korte termijn. In een aantal gevallen kunnen complicaties optreden zoals degeneratieve veranderingen aan de donorzijde en/of in de acceptorgebieden. Ook infecties, pijnlijke heamarthrose en kleine trombo-embolische complicaties worden gerapporteerd na deze ingreep (Hangody et al., 2008). Ook op lange termijn zijn de resultaten van deze ingreep zeer gunstig (Hangody & Füles, 2003). Uit de studie van Haklar et al. (2008) blijkt dat alle 24

behandelde patiënten terugkeren naar het activiteitsniveau van voor het letsel en dat mozaïekplastie daarenboven een betrouwbare procedure is voor de behandeling van volledige dikte kraakbeenletsels. De studie van Hangody et al. (2008) wijst in dezelfde richting. Van de atleten keren 64% terug naar hun sportniveau van voor de ingreep. De andere 36 procent keren terug naar een lager niveau van sporten of blijken niet meer in staat om nog enige vorm van sport uit te oefenen.



Figuur 3 Mozaïekplastie op het mediale femurcondyl (Links) en het donorgebied (Rechts) (Hangody et al., 2008)

1.2.4. ACI-techniek: Autologous Chondrocyte Implantation

Deze procedure werd reeds geïntroduceerd in de jaren '80. Dierenproeven toonden na biopsie een hyalienachtig kraakbeenweefsel nadat gekweekte kraakbeencellen waren ingeplant onder een periostflap in een kraakbeenletsel (Peterson et al., 2002). Naderhand verrichtte Britteberg hieromtrent baanbrekend werk in Zweden (Britteberg et al. 1994) en kreeg intussen wereldwijde wetenschappelijke en klinische navolging voor de behandeling van focale articulaire kraakbeenletsels (Peterson et al., 2000). Bij de behandeling met ACI wordt een stuk gezond kraakbeen weggenomen van een niet gewichtsdragend gedeelte in de knie van de patiënt, bijvoorbeeld aan de rand van de trochlea. Het weggenomen kraakbeendeel wordt bewerkt en de geïsoleerde chondrocyten worden in vitro gekweekt. Dit kweekproces gebeurt in

een omgeving met een éénlagige celcultuur (Britteberg et al., 1994). Door op deze manier te werk te gaan, gebruikmakend van autoloog materiaal, doen zich minder complicaties voor zoals het afstoten van donormateriaal (Peterson et al., 2002). Om het geheel af te sluiten en waterdicht te maken, wordt een periostflap op het letsel gehecht. Het nadeel hiervan is dat hypertrofie van deze flap een vaak voorkomende complicatie is (Marcacci et al., 2007).

Na de introductie van de hierboven beschreven techniek volgde een tiental jaar geleden een tweede generatie ACI techniek. Om kraakbeenweefselherstel te verkrijgen, gebruikt men bij deze variant bioafbreekbare, driedimensionale matrices die leiden tot celproliferatie. Deze matrices zijn gebaseerd op benzeenesters van hyaluronzuur en bestaan uit een netwerk van vezels. Ze leveren een optimale ondersteuning voor het contact tussen cellen, voor de vorming van kraakbeenvezels en voor de aanmaak van de matrix (Grigolo et al., 2001; Grigolo et al., 2002). Om een weefselaanmakend product te creëren, worden opnieuw gezonde kraakbeencellen van de patiënt geoogst en vervolgens gekweekt (AIGNER et al., 1998). De tweede generatie ACI laat toe om de cellen rechteerks in het letsel in te brengen zonder dat vasthechting aan de kraakbeenwanden noodzakelijk is. Er wordt bovendien ook geen gebruik gemaakt van een periostflap waardoor de mogelijkheid tot hypertrofie ervan geëlimineerd wordt (Marcacci et al., 2007).

Een extra variant op deze tweede generatie ACI is de arthroskopische implantatie van de tweede generatie autologe chondrocyten. Het grote voordeel van deze arthroskopische techniek is dat deze procedure de chirurgische ingreep aanzienlijk vereenvoudigd waardoor er minder complicaties gerapporteerd worden en de revalidatieduur verkort (Marcacci et al., 2007).



Figuur 4 De arthroskopische tweede generatie ACI. Het vrijmaken van het letsel (Links). Het opvullen van het letsel (Rechts).

Uit onderzoeken is gebleken dat de ACI techniek een goede klinische uitslag vertoont na 2 jaar follow-up (Almqvist et al., 2009). Heel wat studies hebben de ACI techniek vergeleken met microfractuur. Knutsen et al. (2004) toont na 2 jaar een verbetering aan zowel bij patiënten die een behandeling kregen met ACI als bij patiënten die behandeld werden met microfracturatie. Er wordt echter wel vermeld dat een grotere klinische verbetering merkbaar is voor de behandeling met microfractuur. De VAS schaal wordt gebruikt om de pijn voor en na deze ingreep in kaart te brengen. Er wordt een daling genoteerd van 36% tussen de preoperatieve en de postoperatieve pijn na een ACI behandeling. Op histologisch vlak wordt in deze studie geen significant verschil gerapporteerd tussen beide. In de studie van Minas (2001) gebeurt de klinische evaluatie aan de hand van de WOMAC-score. Hier wordt een daling van 30% gerapporteerd 2 jaar postoperatief. In de studie van Saris et al. (2008) worden eveneens 2 groepen vergeleken. De ene groep kreeg een behandeling met ACI (ChondroCelect TiGenix, Leuven, België) en de andere groep een behandeling met microfractuur. Beide groepen kregen achteraf een identieke revalidatie. Er kan echter geen significant verschil worden aangetoond in klinische uitkomst. Wel vindt deze studie dat de histologische structuur na een behandeling met ACI significant beter is dan na behandeling met microfractuur. De korte termijn klinische resultaten na beide behandelingen zijn vergelijkbaar, maar de histologische verschillen kunnen wijzen op verschillen in uitkomst op langere termijn. Uit het onderzoek van Horas et al. (2003) blijkt dan weer dat de histologische samenstelling na mozaïekplastie hyalienachtig en dus meerwaardig is in vergelijking met het fibrocartilago weefsel dat zich had gevormd na de behandeling met ACI.

Ook de behandeling zonder een periostflap bleek postoperatief gunstige resultaten te vertonen. De histologische analyse van biopsiestalen na de behandeling met een tweedegeneratie ACI toont gunstige resultaten: 12 maanden postoperatief wordt hyalienachtig kraakbeen teruggevonden in de implantaten (Marcacci et al., 2005). Bij een behandeling met arthroscopische ACI wordt een klinische verbetering gerapporteerd 24 maanden postoperatief. Wanneer er een artroscopie ter controle wordt uitgevoerd ziet men bij 12 proefpersonen een volledige bedekking met hyalien kraakbeenachtige weefsels op de behandelde zone. Deze studie rapporteert daarnaast een betere klinische

uitkomst bij jonge, goedgetrainde patiënten en bij traumatische letsels (Marcacci et al., 2007).

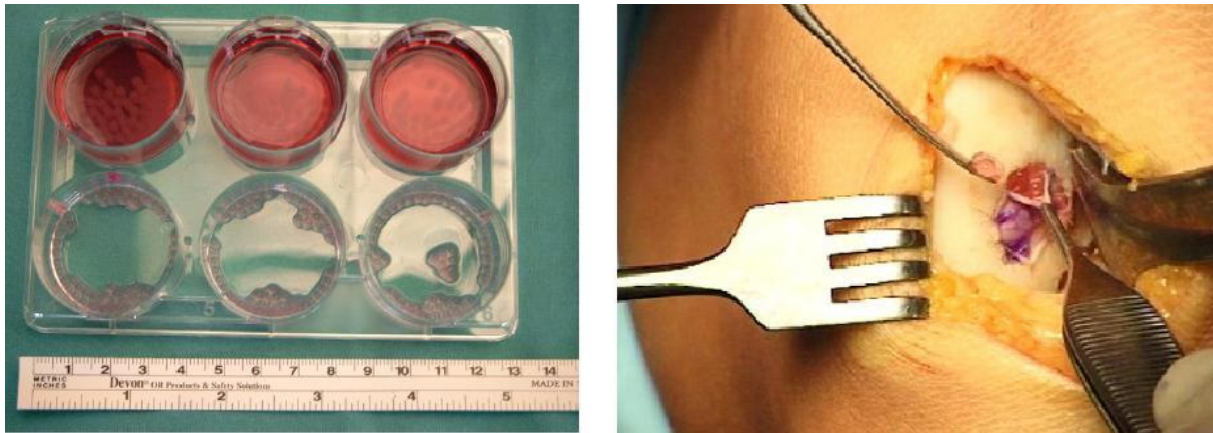
Ook de middellange termijn uitkomsten (5-11 jaar postoperatief) na behandeling met ACI blijken in 84-91% van de gevallen goed tot uitstekend te zijn (Peterson et al., 2002). Wanneer we het activiteitsniveau op middellange termijn vergelijken tussen de proefpersonen die een behandeling kregen met ACI en zij die een behandeling kregen met microfractuur is er geen verschil merkbaar (Van Assche et al., 2009).

Zowel de eerste als de tweede generatie ACI technieken vertonen echter nog enkele moeilijkheden. Zo vraagt het inbrengen van de delicate vloeibare chondrocytenmassa in het kraakbeen zeer veel behendigheid van de chirurg. Bovendien moet men een waterdichte perist of een synthetisch collageenmembraan ter afsluiting voorzien door middel van hechtingen. ACI is een hersteltechniek die 2 stappen vergt en er kunnen zich mogelijke complicaties zoals hypertrofie voordoen (Sgaglione et al., 2002). De studies van Peterson et al. (2002), Michelini et al. (2001) rapporteren eveneens gevallen van complicaties na behandeling met ACI. Deze gevallen vereisen een nieuwe implantatie of een behandeling met een andere techniek. Daarnaast doet zich een verandering voor van de genexpressie van de cellen wanneer de cellen in vitro worden gekweekt. Naderhand vertonen deze fibroblastachtige chondrocyten andere eigenschappen dan de originele kraakbeencellen in de knie (Benya & Schaffer, 2001).

1.2.5. De chirurgische techniek voor implantatie met allogene kraakbeencellen

Al deze voorgaande technieken zijn er niet in geslaagd om volledig kwalitatief hoogstaand herstel van hyalien kraakbeenweefsel te bereiken. Daarom werd in het UZ Gent een nieuwe techniek ontwikkeld: de implantatie van alginaatparels gevuld met humane, allogene chondrocyten. Deze techniek plant bioafbreekbare, humane, allogene chondrocyten in die op voorhand gekweekt worden in een alginaat (Dhollander et al., 2010). De chondrocyten worden verkregen van

menselijke donoren en worden geoogst van zichtbaar intact kraakbeenweefsel. De chondrocyten worden vervolgens door een enzymatisch verteringsproces van hun extracellulaire matrix ontdaan, in een alginaat gebracht en gedurende een 7tal dagen gekweekt (Almqvist et al., 2001b). Nadat het acceptorgebied in gereedheid is gebracht, wordt een periostflap over het letsel gebracht en worden de alginaatparels ingeplant langs een kleine opening in die periostflap. Nadien wordt de periostflap gehecht en ten slotte wordt een fibrine gel aangebracht die de gehechte wonde waterdicht maakt (Almqvist et al., 2001a; Almqvist et al., 2001b). Uit onderzoek blijkt dat deze chondrocyten hun fenotype behouden wanneer ze worden gekweekt in alginaat en naderhand een extracellulaire kraakbeenmatrix aanmaken. Het geheel van alginaat en chondrocyten kan worden ingevroren zonder dat zich bij het ontdooien een aantasting van de verhouding van aggrecanen of kraakbeenspecifieke aggrecanensubtypes voordoet (Almqvist et al., 2001a; Almqvist et al., 2001b). Door de gunstige celproliferatie kan worden verondersteld dat de implantatie van chondrocyten in een geschikte matrix uiteindelijk zal resulteren in een beter herstel van de extracellulaire matrix dan wanneer men dit resultaat zou vergelijken met de resultaten na behandeling met injecties van chondrocyten in het letsel zelf (ACI) (Almqvist et al., 2009). Resultaten van een onderzoek uit 2009 tonen aan dat men dankzij deze techniek in staat is om een kraakbeendefect te behandelen zonder lekkage. Het geheel dat wordt ingeplant is biologisch afbreekbaar. Na postoperatieve biopsie wordt van het alginaat niets meer teruggevonden (Almqvist et al., 2009). Door de lage concentratie van alginaat is dit geheel in eerste instantie niet bestand tegen mechanische stress. De hoge celproliferatie en de stevige extracellulaire matrixsynthese zullen op relatief korte termijn resulteren in een stijging van de mechanische belastbaarheid. De kwetsbare beginsituatie is vergelijkbaar met de beginsituatie van de techniek waarbij kraakbeenletsels worden hersteld via injectie van chondrocyten afgedekt met een periostflap (Bitterberg et al., 1994). Initieel kan men bij behandeling met de techniek van Bitterberg helemaal geen belasting verdragen. Na enkele maanden stijgt de belastbaarheid echter aanzienlijk (Almqvist et al., 2009).



Figuur 5a en 5b Kweekproces van alginaatparels met humane allogene chondrocyten (a) en het manueel inbrengen van de alginaatparels (b) (Almqvist et al., 2009)

De factor die de uitkomsten tussen patiënten dermate doet verschillen is het inter-individuele verschil tussen mensen zelf. Zo blijkt dat de vorming van aggrecanen en dus de herstelmogelijkheden van kraakbeen achteruitgaan naarmate de leeftijd stijgt (Verbruggen et al. 2000). Ook de plaats in het lichaam vanwaar de kraakbeencellen afkomstig zijn, tonen verschillen (Treppo et al., 2000). De technieken waarbij gebruik gemaakt wordt van autologe kraakbeencellen zullen altijd sterk verschillende histologische resultaten vertonen. Wanneer de chirurgie gebruik zou maken van de allogene behandelmethode, kan een donorbank aangelegd worden waarbij men enkel kweekt met de donorcellen van patiënten die aan bepaalde voorwaarden voldoen, zoals de ideale leeftijd, goede donorplaatsen, een goede fysieke conditie,... . Op die manier kan men beter streven naar een goede tot ideale histologische uitkomst, namelijk hyalienachtig kraakbeen (Almqvist et al., 2009). Dankzij deze techniek kunnen bovendien 20-30 mensen behandeld worden met één enkele donor (Almqvist et al., 2009). Door gebruik te maken van donoren moet er bovendien geen gezond kraakbeen van de patiënten zelf worden weggenomen. De letsels die kunnen ontstaan door wegname van eigen weefsel worden hierdoor vermeden (Dhollander et al., 2010).

Uit de studie van Almqvist et al. (2009) blijkt dat de behandeling van kraakbeenletsels met humane, allogene chondrocyten in alginaatparels acceptabel en veilig is. Bij evaluatie van pijn door middel van de VAS schaal en de WOMAC schaal wordt geconstateerd dat de pijn significant is gedaald vanaf 6 maanden postoperatief. Zowel na 6 maanden als na 2 jaar is een significante

verbetering zichtbaar in de knieën van behandelde patiënten. Er worden in deze studie geen ongunstige reacties gerapporteerd na de ingreep. Histologische analyse toont in 15,3% van de gevallen de vorming van hyalienachtig weefsel en in 46,2% vorming van gemengd weefsel, namelijk een mengsel van hyalienachtig herstelweefsel en fibrocartilago. De overige gevallen vertonen een vezelig weefselherstel. Daarnaast wordt ook een goede verticale integratie opgemerkt van het herstelde weefsel met het subchondrale bot. Na biopsie worden geen restanten van het alginaat teruggevonden wat wijst op een volledige biodegradatie (Almqvist et al., 2009).

Uit de studie van Almqvist et al. (2009) blijkt dat ook bij de behandeling met alginaatparels complicaties kunnen voorkomen en dat deze techniek op dit vlak weinig verschillend is van de behandeling met ACI, microfractuur of mozaïekplastie. In sommige gevallen wordt na de behandeling met een alginaatimplantaat hypertrofie van het kraakbeenweefsel of een ondervulling op de plaats van het voormalige defect gerapporteerd. Daarnaast kan ook de oppervlakte van het herstelde weefsel vezelachtig zijn of wonden en fissuren vertonen. Andere complicaties zoals infecties van de wonde en het loskomen van de periostflap zijn niet ondenkbaar. Er kan dus geconcludeerd worden dat deze techniek acceptabel en veilig is. Tot nu toe is men er echter nog niet in geslaagd om aan te tonen dat deze techniek ook effectief doeltreffender is dan andere technieken (Almqvist et al., 2009).

1.3. EVALUATIEMETHODEN

Door de toegenomen interesse in technieken om beschadigd kraakbeenweefsel te herstellen, is ook de nood voor accurate, betrouwbare en bij voorkeur niet invasieve evaluatiemethoden gegroeid (Dhollander et al., 2010). Het evalueren van resultaten na ingrepen is immers belangrijk om de ingrepen zelf te kunnen evalueren (Haverkamp et al., 2006). MRI is de standaardmethode om kraakbeenletsels te beoordelen en de behandeling ervan te evalueren (Imhof et al., 2002; Tratting et al., 1998). Om de klinische uitkomsten te evalueren worden verschillende subjectieve scoresystemen ontwikkeld en gebruikt in

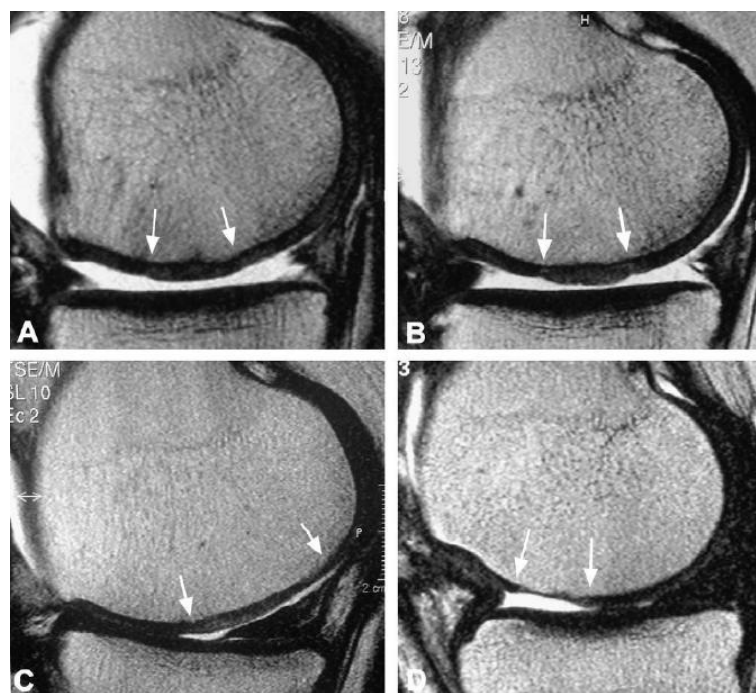
wetenschappelijke onderzoeken. De meeste van deze zelf in te vullen vragenlijsten zijn echter eerder ziektespecifiek dan kniespecifiek (Haverkamp et al., 2006). Ook histologische analyses van het herstelde kraakbeenweefsel kunnen worden gebruikt als evaluatiemethode.

1.3.1. Morfologische evaluatie door middel van MRI

MRI is de afkorting voor "Magnetic Resonance Imaging", ook wel "Magneetscan" genoemd. Het is een vorm van medische beeldvorming met behulp van kernspinresonantie. Met een MRI scan kunnen onderzoekers zeer gedetailleerd verschillende structuren in beeld brengen (Imhof et al., 2002). Uit onderzoek blijkt dat MRI de meest aangewezen onderzoekstechniek is voor het detecteren van kraakbeenbeschadiging, osteochondritis dissecans of andere kraakbeenaandoeningen (Hayes & Conway, 1992). Magnetische resonantie is dan ook de huidige standaardmethode om de oppervlakte, de dikte, het kraakbeenvolume en de subchondrale grenzen in beeld te brengen (Imhof et al., 2002). Kraakbeenbeschadiging van graad I (ICRS) is echter niet te detecteren door middel van MRI (Verstraete et al., 2004). Door de recente vooruitgang in de behandeling van kraakbeenletsels, wint ook de postoperatieve beeldvorming aan belang. Zo is de beeldvorming met non-invasieve MRI een belangrijk evaluatiemiddel na operaties gebleken (Verstraete et al., 2004). Om kraakbeentransplantaties te evalueren moeten naast de graad van herstel, ook de opvulling van het defect, de integratie met de rand van het letsel (mogelijks is er een afscheiding met het omliggende kraakbeen), de oppervlakte van het transplantaat, de subchondrale lamina en het subchondrale bot bekeken worden (Imhof et al., 2002). De betrouwbaarheid van beeldvorming met MRI met hoge resolutie is goed, zo blijkt uit een studie die uitgevoerd werd op ratten (Goebel et al., 2008).

Er zijn de T1-gewogen beelden en de T2-gewogen beelden. Met de zogenaamde T1-gewogen MRI verkrijgt men beelden waarin liquor (hersenvocht) en waterrijke structuren donker kleuren. Daarentegen zijn liquor en waterrijke

structuren op T2-gewogen beelden juist wit. Lichaamsstructuren die geen water bevatten, zoals lucht of bot, geven geen signaal en zijn zwart op deze scan. Afhankelijk van de weefsels of structuren die men in kaart wil brengen, kiest men voor T1 of T2-weging. Met een T1-gewogen spinecho kan men de grens tussen subchondraal bot en kraakbeen in beeld brengen, maar is men niet in staat om de grenzen tussen kraakbeen en synoviaal vocht te tonen (Imhof et al., 2002). Uit een onderzoek van Hodler et al. (1992) op kadavers van patiënten met kraakbeenletsels blijkt dat 70% van de letsels door T1-weging kunnen worden opgespoord. Beeldvorming met T2-weging laat daarentegen wel toe om het contrast tussen het kraakbeen en het synoviaal vocht duidelijk in kaart te brengen. Een accurate meting van de dikte en het volume van het kraakbeen zijn met T2-weging dan weer moeilijk in kaart te brengen (Recht et al., 1993). Uit onderzoek van Hodler et al. (1992) blijkt dat met de beeldvorming door T2-weging slechts 56% van de kraakbeenletsels in de knie ontdekt kan worden. De studie van Recht et al. (1993) bevestigt deze resultaten. T2-weging blijkt 52% accuraat te zijn voor het detecteren van kraakbeenletsels in het patellofemorale gewricht bij kadavers. Bij de evaluatie van chirurgisch kraakbeenherstel zijn protondensiteit en T2-gewogen MRI de meest nuttige gebleken (Imhof et al., 2002).



Figuur 6 De graad van kraakbeenherstel na behandeling met ACL. (A) Volledig herstel (B) Hypertrofie (C) ondervulling > 50%. (D) Ondervulling van <50% (Marlovits et al., 2004)

Om het weefselherstel van het kraakbeen gedetailleerd te beschrijven kan de "original MOCART" of de "original Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue" worden gebruikt. Deze evaluatie kan worden aangevuld met de "modified MOCART" om de sensitiviteit van het onderzoek te vergroten. Dhollander et al. (2010) concludeert dat deze evaluatiemethoden een praktische en morfologische evaluatie geven van de toestand van het kraakbeenherstel. De studie is echter niet in staat de correlatie aan te tonen tussen de resultaten van het MRI onderzoek en de klinische uitkomst (Dhollander et al., 2010).

1.3.2. Subjectieve klinische evaluatie

1.3.2.1. Western Ontario And McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC)

In een aantal studies worden behandelingen van chondrale en osteochondrale letsels in de knie klinisch geëvalueerd door middel van de "Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index" of de "WOMAC" (zie bijlage 2). Deze evaluatiemethode is een ziektespecifieke schaal die pijn, stijfheid en fysiek functioneren nagaat bij patiënten met osteoartrose in heup en/of knie (Minas, 2001). Aangezien de WOMAC specifiek ontwikkeld is voor deze aandoening, is ze minder geschikt voor de evaluatie van andere kniegerelateerde problemen. Toch wordt de schaal ook voor andere aandoeningen gebruikt (Haverkamp et al., 2006). Deze index bestaat uit 24 vragen waarvan er 5 de pijn bevragen, 2 de stijfheid van het gewricht en 17 het globale functioneren van de patiënt. De mogelijke antwoorden op deze schaal zijn: "geen", "licht", "matig", "ernstig" en "extreem", hetgeen respectievelijk overeen komt met een score 0, 1, 2, 3 en 4. De WOMAC is een betrouwbaar, valide en sensitief instrument gebleken om belangrijke klinische veranderingen in de gezondheidsstatus te achterhalen na farmacologische, chirurgische en fysiotherapeutische ingrepen (Minas, 2001). De schaal is reeds vertaald in vele talen, zo ook naar het Nederlands (Haverkamp et al., 2006). Deze Nederlandstalige versie blijkt een goede validiteit te hebben (Roorda et al., 2006). Bovendien neemt deze test amper 5 minuten tijd in beslag en is dit dus voor zowel de onderzoekers als voor de patiënten zeer

gebruiksvriendelijk (Almqvist et al., 2009). De WOMAC wordt in een aantal studies gebruikt voor de klinische evaluatie van kraakbeenherstellende technieken (Marlovits et al., 2006; Minas, 2001). In de studie van Almqvist et al. (2009) worden de preoperatieve scores van de WOMAC vergeleken met de scores 3-6-9-12-18-24 maanden postoperatief. Terwijl 3 maanden na de behandeling nog geen significante veranderingen vastgesteld worden, zijn na 6-9-12-18-24 maanden duidelijke verschillen merkbaar. Die significante verbeteringen gelden voor elk van de evaluatiecategorieën van deze index, i.e. pijn, stijfheid en fysiek functioneren.

1.3.2.2. Visual Analogue Scale (VAS schaal)

De "Visual Analogue Scale" of de "VAS schaal" (zie bijlage 3) is een eenvoudige, valide (Gallagher et al., 2002) en betrouwbare (Bijur et al., 2001) methode die gebruikt kan worden voor de evaluatie van pijn. De proefpersonen duiden op een schaal van 0 tot 10 respectievelijk "geen pijn" en "maximaal bedenkbare pijn" aan hoeveel pijn ze voelen (Almqvist et al., 2009). Deze schaal wordt onder meer gebruikt in de studie van Frank et al. (2010) voor de evaluatie van de behandeling van kraakbeendefecten in de knie met de chirurgische techniek van microfractuur. Ook in de studies van Salzman et al. (2009) en Solheim et al. (2010) wordt de VAS schaal gebruikt om de klinische evaluatie te bepalen na een chirurgische behandeling van kraakbeenletsel. De behandelmethodes zijn daar evenwel mozaïekplastie en autologe chondrocytimplantatie.

1.3.2.3. The International Knee Documentation Committee (IKDC)

In 2001 presenteerde "The International Knee Documentation Committee" of "IKDC" een kniespecifiek subjectief meetinstrument. De schaal is ontwikkeld om symptomatische hindernissen en beperkingen in activiteiten en functies als gevolg van een knieprobleem te meten. De schaal bestaat uit 10 onderdelen die

de symptomen, sportactiviteiten en functies bevragen. Alle vragen samen vormen een score van 0-100. Haverkamp et al. (2006) vertaalde de Engelstalige versie naar het Nederlands en ging de betrouwbaarheid en validiteit na. Zowel de test-hertestbetrouwbaarheid als de validiteit van deze Nederlandstalige schaal is zeer goed. Dezer dagen wordt de IKDC wereldwijd gebruikt voor de evaluatie van allerhande interventies voor knieaandoeningen (Haverkamp et al., 2006). Volgens Johnson and Smith (2001) krijgt de IKDC-meting de voorkeur boven alle andere subjectieve evaluatiemethoden.

Deze schaal wordt onder meer gebruikt om kraakbeenherstel bij 53 sporters klinisch te evalueren na een behandeling met microfractuur. Bij evaluatie aan de hand van IKDC stelde men 2 jaar na de operatie een verbetering vast (Gobbi et al., 2004). Marcacci et al. (2007) rapporteert dat op een totaal van 70 patiënten, 88.6% een significante verbetering aangeeft, resulterend uit een klinische evaluatie door middel van de IKDS-schaal. De test werd preoperatief en 24 maanden postoperatief afgenomen.

1.3.2.4. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Dit instrument polst naar de mening van patiënten omtrent hun knieaandoening en de moeilijkheden die ze erdoor ondervinden. Ze kan zowel bij osteoartrose als bij anterieure kruisbandletsels, meniscusletsels en kraakbeenletsels gebruikt worden. De schaal bestaat uit 5 subschalen die pijn, andere symptomen, algemene dagelijkse levensverrichtingen (ADL), het functioneren in sport en vrije tijd en de levenskwaliteit (QOL) nagaan. Elke vraag krijgt een score van 0 tot 4. De gehele vragenlijst neemt slechts 10 min in beslag en is dus zeer gebruiksvriendelijk (ROOS et al, 1998). De betrouwbaarheid van KOOS is goed (ROOS et al., 1999). De KOOS evaluatieschaal afgenomen na anterieure kruisbandreconstructies en menisectomie toont een significante verbetering aan van de symptomen (ROOS et al., 1998).

1.3.2.5. Overige subjectieve evaluatieschalen

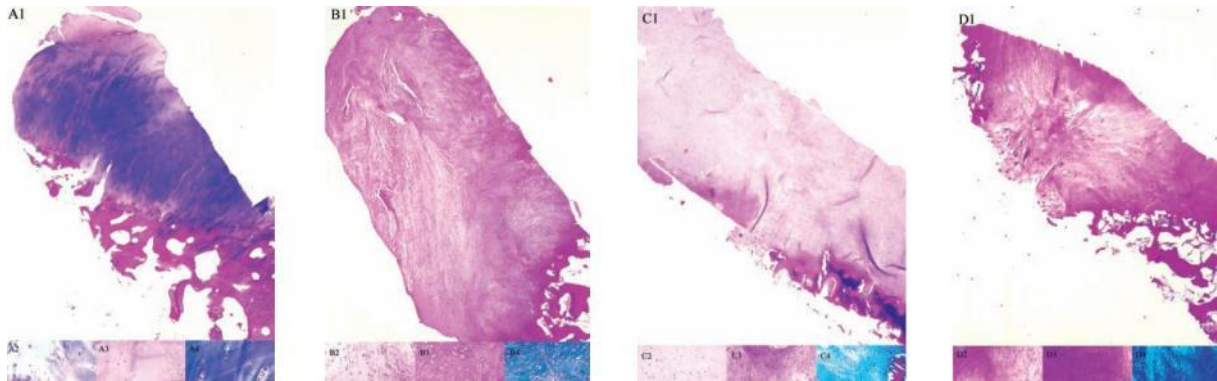
Naast de bovengenoemde evaluatieschalen wordt in de wetenschappelijke literatuur nog gebruik gemaakt van talloze andere subjectieve schalen. Zo bestaat de Lysholm schaal die in de studie van Gobbi et al. (2004) gebruikt wordt. Na evaluatie via deze test blijkt een verbetering merkbaar na de behandeling van kraakbeenletsels door middel van microfractuur. Ook de schaal van Tegner kan gebruikt worden als evaluatiemethode. Ze werd onder meer gebruikt om kraakbeenherstel bij 53 sporters klinisch te evalueren na de behandeling met microfractuur. Uit deze studie bleek dat een verbetering merkbaar was (Gobbi et al., 2004).

Als meer objectievere klinische evaluatiemethode om kraakbeenletsels te evalueren wordt regelmatig de Hoptest uitgevoerd. In deze test is het de bedoeling om 3x zo ver mogelijk te springen vanuit stand. De test wordt uitgevoerd op 1 been. In een studie werden een aantal functionele testen uitgevoerd om kraakbeenherstel te evalueren na behandeling met microfractuur. De hoptest bleek bij 70% van de 53 behandelde sporters normaal te zijn 2 jaar na de ingreep (Gobbi et al., 2004).

1.3.3. Histologische evaluatie

Als laatste evaluatiemethode kan ook een biopsiestaal worden genomen met als doel het implantatiegebied histologisch te onderzoeken. In de studie van Almqvist et al. (2009) wordt een biopsiestaal van 2mm genomen - 12 maanden postoperatief - teneinde het herstelde weefsel structureel te beoordelen. Na het scheiden van het kraakbeen van het subchondraal bot, waarbij de overgang tussen kraakbeen en bot bewaard blijft, worden deze biopsiestalen onderzocht volgens een standaard histologisch protocol. De histologische analyse toont 4 grote groepen van kraakbeenweefselherstel aan: hyalienachtig kraakbeen, gemengd kraakbeen, fibrocartilago kraakbeen en fibreus herstelweefsel. Alle opgevolgde proefpersonen in de studie van Almqvist et al. (2009) vertonen

kraakbeenweefselherstel en een goede verticale integratie van het herstelde weefsel in het subchondraal bot. Bovendien kon in deze gevallen de gemineraliseerde zone, die men normaal zelden ziet in hersteld kraakbeenweefsel, worden opgemerkt.



Figuur 7 (A1) hyalien kraakbeen, (B1) Gemengd kraakbeen: hyalien-fibrocartilago, (C1) fibrocartilago kraakbeen, (D1) fibreus kraakbeen (Almqvist et al., 2009)

1.4. REVALIDATIE NA BEHANDELING MET ALLOGENE KRAAKBEENCELLEN

Een degelijke revalidatie na chirurgische reconstructie van een kraakbeenletsel is cruciaal om een optimaal functioneel herstel te bekomen. De revalidatie beïnvloedt naast het kraakbeenherstel ook de kraakbeengroei, het eventueel afsterven van kraakbeencellen, het functioneel herstel en eventuele recidieven van het letsel (Marcacci et al., 2007). Wanneer patiënten, volgend op een met ACI of microfractuur behandeld kraakbeen onvoldoende laaggedoseerde fysieke activiteiten doen, heeft dit een negatief effect op de uitkomst van de functionaliteit 2 jaar postoperatief (Van Assche et al., 2009). Zo heeft onderzoek aangetoond dat continuous passive motion (CPM) de graad van macroscopisch herstel duidelijk bevordert (Rodrigo et al., 1994). Wanneer een patiënt

behandeld wordt met microfractuur wordt vooraf eerst het revalidatieprotocol overlopen. Patiënten moeten zich akkoord verklaren met dit revalidatieschema alvorens er wordt overgegaan tot de ingreep zelf (Hurst et al., 2010). Revalidatieschema's volgens de chirurgische behandeling van een kraakbeenletsel zijn voor de verschillende technieken relatief gelijklopend. Er zijn daarentegen wel grote verschillen in therapieaanpak, afhankelijk van de plaats en ernst van het letsel en de leeftijd, activiteitsniveau en de verwachtingen van de patiënten. Het spreekt dus voor zich dat de therapie bij elke patiënt individueel dient aangepast te worden. Marcacci et al. (2007) beschreef 3 globale stappen in het revalidatieproces na een behandeling met ACI:

STAP 1: Bescherming van het behandelde letsel en herstel van het gangpatroon (0-10 weken postop)

In deze eerste stap van de revalidatie ligt de nadruk op pijncontrole, de genezing van het letsel, het corrigeren van het verlies van ROM (Range of Motion) en spieratrofie. Daarnaast is het uitermate belangrijk dat het transplantaat beschermd wordt. Hiervoor moet gedurende 3-4 weken steunname op het behandelde been worden vermeden. Om de pijn postoperatief te bestrijden wordt passieve mobilisatie al vanaf de eerste dag postoperatief geoorloofd. Hierdoor zal de zwelling in de knie sneller resorberen, wordt het genezingsproces van het defect en de voeding van het kraakbeen gestimuleerd en worden adhesies in het behandelde letsel voorkomen. Vanaf de tweede dag na de ingreep worden activo-pasivo oefeningen of continue passieve bewegingen (continue passive motion of CPM) tot 90° knieflexie aanbevolen. Later mag de patiënt gecontroleerde mobilisatieoefeningen met een beperkte



Figuur 8 steunen met krukken
(Hurst et al., 2010)

ROM, lichte isometrische en isotonische contracties en oefeningen uitvoeren die een gecontroleerde mechanische stress uitoefenen op het gewricht. Deze oefeningen zijn gunstig voor de stimulatie van de chondrocytenproliferatie en de groei van het nieuwe kraakbeenweefsel. Vanaf het ontslag van de patiënt is het aangewezen deze actieve spieroefeningen eventueel aan te vullen met neuromusculaire elektrostimulatie. Vanaf de derde of vierde week na de ingreep mag de patiënt gecontroleerd op het behandelde been steunen. In eerste

instantie gebeurt dit met behulp van krukken. Geleidelijk aan wordt de extra steun afgebouwd. In de 8^{ste} week postoperatief zou dit proces voltooid moeten zijn. Gangrevalidatie en oefeningen in het zwembad kunnen de evolutie naar een normaal gangpatroon gunstig beïnvloeden (Marcacci et al., 2007).

STAP2: Overgang naar en herstel van het looppatroon (11-32 weken postop)

In dit stadium van het herstelproces wordt de groei van het kraakbeen gestimuleerd door oefeningen in zowel open als gesloten kinetische keten. Het doel in deze fase van het revalidatieproces is het correcte looppatroon te herstellen door middel van proprioceptieve oefeningen, krachtoefeningen en uithoudingstraining. De moeilijkheidsgraad van de proprioceptieve oefeningen wordt gradueel opgedreven door gebruik te maken van instabiele ondergronden en toestellen die de patiënt uit evenwicht brengen. In al deze oefeningen moet de articulaire belasting progressief opgebouwd worden. Aan het einde van deze revalidatiefase zou de patiënt in staan moeten zijn om trappen op en af te kunnen, voorwaarts te rennen aan een normale snelheid en dit alles zonder symptomen (Marcacci et al., 2007).



Figuur 9 Single-leg knee bends (Hurst et al., 2010)

STAP3: Eindrevalidatie en terugkeer naar sportsituaties (33-40 weken en langer postop)

In deze fase van de revalidatie krijgt de patiënt proprioceptieve oefeningen, excentrische oefeningen en reconditioneringsoefeningen die de remodelering van het kraakbeen stimuleren. Op het einde van deze fase moet het kraakbeen in staat zijn om weerstand te bieden aan hoge belastingen en zware fysieke activiteiten. Spierkrachtoefeningen en oefeningen naar spierkrachtuithouding van de onderste ledematen zijn cruciaal om de articulaire belasting op te vangen bij fysieke inspanningen. Dit is des te meer het geval bij excentrische oefeningen. In deze fase wordt zo sportspecifiek mogelijk gewerkt om de metabole en technische eigenschappen van de desbetreffende sport zo goed mogelijk na te bootsen. Op deze manier kunnen sporters op termijn terugkeren naar sportactiviteiten die een hoge impact hebben op hun aangedane knie. De

terugkeer naar hun sport is echter pas mogelijk na 10-12 maanden revalidatie (Marcacci et al., 2007).

Ook het revalidatieschema dat in het UZ Gent gebruikt wordt na een chirurgische behandeling van het kraakbeen loopt grotendeels gelijk met bovenstaande therapie (Verdonk, Revalidatieschema's kniechirurgie). Een uitgewerkt voorbeeld van een mogelijke therapie is te vinden in bijlage 1.

1.5. PREVALENTIE EN DOELPOPULATIE

Op 1000 uitgevoerde artroscopieën in de knie blijkt 61% een soort chondraal of osteochondraal letsel te vertonen. Onder deze letsels vallen zowel osteoartrose, chondromalacia patellae, focale letsels, osteochondritis dissecans als alle andere mogelijke letsels in de knie. Van alle knieletsels zijn 19% focale chondrale of osteochondrale letsels. Het grootste deel is enkelvoudig (80%). Van de patiënten met focale letsels herinnert 61% zich een trauma in de voorgeschiedenis gerelateerd aan hun huidige klachten. Veertien procent van de focale letsels zijn van graad I, 26% van graad II, 55% van graad III en 5% van graad IV (Hjelle et al., 2002).

Patiënten met traumatische osteochondrale letsels ter hoogte van de femurcondylen, patella en trochlea die klinische symptomen vertonen zoals pijn, zwelling, blokkage of instabiliteit, komen in aanmerking voor de inplanting van alginaatparels, gevuld met allogene chondrocyten. Deze techniek wordt enkel uitgevoerd bij relatief jonge patiënten (tussen de 10-60jaar oud). Bovendien mogen ze geen onbehandelde tibiofemorale of patellofemorale malalignement hebben in het aangedane kniegewricht. Ook ernstige osteoartrose of "kissinglesions" worden als exclusiecriteria beschouwd. Ten slotte mogen de proefpersonen niet lijden aan ernstige meniscusletsels of andere algemene systeemaandoeningen zoals diabetes of reumatoïde artritis.

1.6. PROBLEEM- EN DOELSTELLING

Het onvermogen van kraakbeen om te herstellen, de prevalentie van kraakbeenletsels en de ontwikkeling van nieuwe en veelbelovende technieken om deze letsels te herstellen, verdedigen de tijd en het geld dat gestoken wordt in wetenschappelijk onderzoek naar de behandeling van kraakbeenletsels. Het is van groot socio-economisch belang dat strategieën voor preventie van deze aandoening en degelijke behandelmethoden uitgebreid onderzocht worden. Hiervoor zijn vooral klinische, epidemiologische en prospectieve studies noodzakelijk.

Een van de tot op heden meest gebruikte technieken is microfractuur waarbij bloeding vanuit het subchondraal bot het kraakbeenletsel herstelt met een fibreus fibrohyalienachtig weefsel dat kwalitatief slechter is dan hyalienkraakbeen. De verbeteringen op korte termijn zijn voornamelijk een verbetering van de symptomen maar resulteert op lange termijn in het falen van het weefselherstel en een evolutie naar osteoartrose met daarbij horende terugkeer van de symptomen (Minas T., 1998). Patiënten zijn veelal veroordeeld tot aanvullende ingrepen of een aanpassing van hun levensstijl in functie van de beperkingen die hun knie met zich meebrengt (Peterson et al., 2002). Mozaïekplastie heeft ook veelbelovende klinische resultaten, maar blijkt vooral geschikt te zijn voor kleinere chondrale en osteochondrale letsels (2,0-2,5cm in diameter) (Hangody et al., 2010). Bovendien moet voor deze techniek kraakbeenweefsel worden weggenomen van een niet gewichtsdragend deel in de knie, waardoor opnieuw een klein letsel wordt gecreëerd (Hangody et al., 2008). Een aantal studies beweren dat dit een verhoogde druk op de donorsite met zich meebrengt (Simonian et al., 1998). Anderen beweren dan weer dat wegname van gezond kraakbeen ter hoogte van een niet gewichtsdragend deel in de knie geen bijkomende nadelen heeft (Jerosch et al., 2000). Daaropvolgend is Autologe Chondrocyt Implantatie ontwikkeld, een techniek van Zweedse origine waarbij kraakbeencellen worden weggenomen van niet gewichtsdragende zones uit de knie, in vitro worden gekweekt en vervolgens terug worden ingeplant. Voor deze techniek zijn dus 2 ingrepen nodig. Bovendien worden bij deze techniek nog heel wat complicaties gezien (Michellini et al., 2001; Peterson et al.,

2002; Sgaglione et al., 2002). In de wetenschap is men dan ook op zoek naar nieuwe kraakbeenherstellende technieken die voorgaande moeilijkheden kunnen omzeilen. De techniek waarbij kraakbeenletsels worden behandeld met allogene kraakbeencellen in alginaatparels is een techniek waarbij gebruik gemaakt wordt van donoren, waardoor geen kraakbeen moet worden weggenomen van de patiënten zelf. Bovendien kan men, door strikte voorwaarden op te leggen aan donoren, de meest geschikte chondrocyten oogsten en kweken en kunnen met 1 donor 20 tot 30 patiënten worden behandeld (Almqvist et al., 2009; Dhollander et al., 2009).

De huidige studie zal de klinische uitkomst van 21 proefpersonen bekijken 5-8 jaar na de implantatie van allogene kraakbeencellen in alginaatparels voor de behandeling van kraakbeenletsels in de knie. Hiervoor zullen de patiënten 2 vragenlijsten invullen. Via de WOMAC schaal zal worden nagegaan wat de evolutie is naar pijn, stijfheid en last bij het uitvoeren van fysieke functies. Via de VAS schaal zal nogmaals de evolutie voor pijn worden bekeken. Er wordt nagegaan of de klinische resultaten postoperatief verbeterd zijn ten opzichte van de preoperatieve toestand van de proefpersonen. De hypothese is dat proefpersonen, 5-8 jaar postoperatief, minder pijn en stijfheid rapporteren in vergelijking met de preoperatieve toestand. Van de functionaliteit in het dagelijks leven wordt eveneens verwacht dat deze postoperatief verbeterd is. De resultaten van dit onderzoek zullen vergeleken worden met klinische uitkomsten van andere technieken, dewelke verkregen worden uit de literatuur.

Deze klinische studie werd goedgekeurd door de Ethische Commissie van het UZ Gent. Bovendien werd van alle deelnemende patiënten de vrijwillige toestemming verkregen voor deelname aan dit onderzoek.

2. ONDERZOEKSMETHODE

2.1. PROCEDURE

Tussen oktober 2002 en april 2007 werden 21 patiënten met kraakbeenletsels in de knie behandeld met humane allogene chondrocyten gevulde alginaatparels. Gedurende de daarop volgende jaren werden ze telkens 1 maal per jaar gecontacteerd om de WOMAC vragenlijst (zie bijlage 2) in te vullen en een VAS score (zie bijlage 3) voor pijn aan te duiden. De gegevens werden door de patiënten opgestuurd en door de onderzoekers verwerkt. Op deze manier werden de behandelde patiënten prospectief opgevolgd.

2.1.1. Vergaren en kweken van chondrocyten

De chondrocyten worden verkregen van menselijke donoren. Deze zijn maximaal 24 uur overleden, hebben een maximumleeftijd van 40 jaar en zijn gestorven aan een kortdurende ziekte. Geen enkele donor is voordien behandeld geweest met corticosteroïden of cytostatische medicatie. De kraakbeencellen worden geoogst van zichtbaar intact kraakbeenweefsel en in kleinere stukken gesneden. Vervolgens worden de chondrocyten door een enzymatisch verteringsproces (door hyaluronidase, pronase en collagenase) van hun extracellulaire matrix ontdaan. De geïsoleerde cellen worden gedurende 10 minuten gecentrifugeerd aan 800 rpm en 3 keer gewassen in een Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco BRL Island, New York) waaraan 10% acceptorserum is toegevoegd. Nadien worden ze getest op levensvatbaarheid door een trypan blue exclusion test en geteld. Na telling blijken meer dan 95% van de cellen levensvatbaar te zijn. De chondrocyten worden daarna in een suspensie gebracht van 1 volume dubbel geconcentreerde Hanks Balanced zoutoplossing zonder calcium en Magnesium (Gibco BRL) en voorzichtig gemend met een gelijkaardig volume van 2% alginaat (alginaat van *Macrocystis pyrifera* met een lage viscositeit en een hoge zuiverheid; Sigma, St Louis, Missouri) in Hank's Balanced zoutoplossing. De

uiteindelijke celconcentratie van de chondrocyten is $20 \times 10^6/\text{ml}$ in 1% alginaat. Het chondrocyte-alginaat mengsel wordt vervolgens via een 23-gauge naald langzaam in een 102 mM calciumchlorideoplossing gedruppeld. Deze calciumchlorideoplossing is gebufferd in fosfaat: pH 7,3. Het geheel kan dan gedurende 10 minuten polymeriseren op kamertemperatuur. Nadien wordt de calciumchloride verwijderd en wordt het geheel 3 maal gewassen met 0.15 M sodiumchloride. De chondrocyten in alginaat worden vervolgens 2 weken in een 6-well plaat in een incubator op 37°C onder 5% CO₂ gekweekt (figuur 5a). Drie keer per week wordt 3 millimeter Dulbecco's Modified Eagle Medium, aangevuld met 10% acceptor serum en 50µg vers opgelost ascorbinezuur per millimeter toegevoegd en vervangen (Almqvist et al., 2009). Nadien is het geheel klaar om ingeplant te worden.

2.1.2. Chirurgische techniek

Via miniarthrotomie in een tourniquetgecontroleerd bloedloos chirurgisch veld wordt het defect benaderd. Vervolgens kan het acceptorgebied in gereedheid worden gebracht om het inplant in te brengen. Het letsel wordt hiervoor eerst schoon gemaakt zonder een bloeding vanuit het subchondraal bot te veroorzaken en de randen van het letsel worden blootgelegd. Nadien wordt het letsel opgemeten en is de knie klaar om de alginaatparels in te brengen. Een periostflap wordt over het letsel gebracht. Deze periostflap is afkomstig van de proximale tibia van de patiënt zelf. Hiervoor wordt een huidincisie gemaakt ter hoogte van het mediale tibiaoppervlak, met de omvang van de periostflap die vereist is om het hele kraakbeenletsel te bedekken. Doordat deze flap de neiging heeft om te verkleinen is het van belang dat de flap 2mm te groot is wanneer deze wordt aangebracht. De cambiumlaag van deze periostflap wordt naar het letsel zelf gericht. Er wordt een kleine opening gelaten waarlangs de alginaatparels vervolgens manueel in het letsel worden ingebracht (figuur 5b). Nadien wordt de periostflap gehecht door middel van resorbeerbare Vicryl 6/0 draadjes. Ten slotte wordt een fibrine gel aangebracht die de gehechte wonde waterdicht maakt (Almqvist et al., 2009).

Postoperatief wordt 3 weken steunverbod opgelegd aan de proefpersonen. Een dag na de operatie wordt er reeds gestart met continuous passive motion (CPM) (Almqvist et al., 2009).

2.2. BESCHRIJVING STEEKPROEF

Patiënten met focale kraakbeenletsels ter hoogte van de femurcondylen, patella en trochlea die klinische symptomen zoals pijn, zwelling, blokkage of instabiliteit vertonen, zijn geschikt voor deze behandeling. Als exclusiecriteria worden een leeftijd onder 10 jaar en boven 60 jaar gehanteerd. Onbehandelde tibiofemorale of patellofemorale malalignment of instabiliteit, algemene osteoartrose of bipolaire kissing letsels, ernstige meniscusproblemen en andere ernstige medische complicaties zoals diabetes en reumatoïde artritis zijn andere gevallen die uitgesloten zijn voor deze techniek.

Sinds oktober 2002 zijn 21 patiënten (13 mannen, 8 vrouwen) behandeld. De gemiddelde leeftijd van de patiënten is 33 jaar (12-47). De gemiddelde follow up is 6,3 jaar (5-8 jaar). De rechts/links ratio is 12/9. In al deze gevallen betreft het focale letsels. Van de 21 kraakbeenletsels situeren 15 chondrale letsels zich op de mediale femurcondyl (MFC), 4 op de laterale femurcondyl (LFC), 1 op de patella en 1 op de trochlea. Alle letsels hebben een ICRS (International Cartilage Repair Society) graad III-IV en hebben een gemiddelde grootte van 2,6 cm² (1-9.25 cm²). In 12 gevallen betreft het traumatische kraakbeenletsels. Negen letsels zijn van focale degeneratieve aard. De gemiddelde duur van symptomen voor chirurgie was 33,20 maanden (6-73 maanden) (zie tabel 1).

Tien patiënten hebben reeds eerder chirurgische ingrepen ter hoogte van de knie ondergaan. Zo werd er 6 maal een menisectomie uitgevoerd, 2 keer een ACL reconstructie (voorstekruisbandreconstructie), 1 keer een meniscushechting en 5 kraakbeenoperaties. Onder de kraakbeenoperaties werd 1 maal een shaving uitgevoerd, 2 maal een debridement en 2 maal een microfracturatie. Bij 5 patiënten werden geassocieerde ingrepen uitgevoerd: 1 ACL reconstructie, 1 Fulkerson osteotomie, 1 hoge tibiale osteotomie, 1 laterale en 1 mediale allogene meniscustransplantatie.

Bij de start van deze studie bestond de patiëntenpopulatie uit 21 individuen. De patiënten werden prospectief opgevolgd en elk jaar geëvalueerd. Na 3 jaar follow-up waren er 2 drop-outs (9,52%) genoteerd. Na 4 jaar follow-up waren er nogmaals 2 drop-outs (9,52%). Deze drop-outs zijn het gevolg van adreswijzigingen.

Tabel 1: Beschrijving steekproef voor behandeling van beschadigd kraakbeen met humane allogene chondrocyten gevulde alginaatparels.

Patiënten-nummer	Leeftijd	Geslacht (M/V)	Zijde (L/R)	Grootte (cm ²)	Plaats	Eerdere ingrepen	Ge-associeerde ingrepen
1	16	M	R	3.00	Trochlea		
2	30	M	L	1.50	LFC	MF, Part Menisc	LM Tx
3 ^c	34	M	R	1.50	MFC	ACL, Part Menisc	
4 ^c	42	V	R	2.00	LFC		
5	16	M	R	2.00	MFC	Debridement	
6 ^c	47	V	L	1.50	MFC		
7	38	M	R	3.00	MFC	MF, Part Menisc	
8	37	M	R	1.60	MFC	Part Menisc	ACL
9	30	V	L	3.00	MFC	Menisc sut, Part Menisc	
10	35	V	L	2.00	MFC		
11	35	V	L	3.00	MFC		HTO
12	36	M	R	9.25	Patella	Shaving	FO
13 ^b	25	M	R	2.25	MFC	Debridement	
14 ^b	34	M	R	5.00	MFC		
15	46	V	R	2.25	LFC	Part Menisc	
16 ^c	47	V	L	2.00	LFC		
17 ^b	35	M	R	1.00	MFC		
18	36	M	R	2.00	MFC		MM Tx
19	12	M	L	3.00	MFC		
20	31	V	L	1.00	MFC	ACL, Part Menisc	
21	33	M	L	3.00	MFC		

LFC = Laterale femurcondyl; MF = microfractuur; Part menisci = partiële meniscectomie; LM Tx = laterale allogene meniscus transplantatie; MFC = mediale femurcondyl; ACL = Voorstekruisbandreconstructie; menisc sut = meniscushechting; HTO = hoge tibiale osteotomie; FO = Fulkerson osteotomie; MM Tx = mediale allogene meniscus transplantatie. ^b & ^c = behandeld met chondrocyten van dezelfde donor (Almqvist et al., 2009).

2.3. GEBRUIKTE MEETINSTRUMENTEN

Alle 21 patiënten worden klinisch prospectief geëvalueerd door middel van de Visual Analogue Scale (VAS) voor pijn en de Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC). De schalen worden preoperatief en postoperatief na 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 en 8 jaar afgenomen en vergeleken.

De VAS schaal voor pijn is een eenvoudig instrument om de hoeveelheid pijn die een patiënt voelt uit te drukken. Deze schaal is betrouwbaar (Bijur et al., 2001)

en valide (Gallagher et al., 2002). De patiënten scoren hun pijn binnen een continuüm van "geen pijn" tot "ontzettende pijn". Dit gebeurt op een horizontale lijn. Om deze schaal statistisch te analyseren wordt de afstand van het aangegeven punt tot de twee uitersten gemeten.

De WOMAC is een ziektespecifieke vragenlijst die door de patiënten zelf wordt ingevuld. Het meet klinisch belangrijke symptomen zoals pijn, stijfheid en de last tijdens fysieke functies bij patiënten met osteoartrose in de heup of in de knie. De index bestaat uit 24 vragen. Vijf vragen gaan over pijn, 2 over stijfheid en 17 over fysieke fitheid. Het invullen van de vragenlijst duurt 5 minuten. De WOMAC schaal is een valide, betrouwbaar en sensitief instrument om belangrijke klinische veranderingen in gezondheidsstatus te detecteren na een verscheidenheid aan interventies zoals farmaceutische, chirurgische of kinesitherapeutische interventies (Minas 2001). In dit geval wordt de WOMAC dus gebruikt om klinische veranderingen te meten na de chirurgische techniek, waarbij kraakbeenletsels in de knie worden behandeld met allogene kraakbeencellen. Deze schaal is vertaald naar het Nederlands en ook deze versie blijkt een goede validiteit te hebben (Roorda et al., 2006). Om statistische analyses van de WOMAC schaal te kunnen maken komen de mogelijke antwoorden ("geen", "licht", "matig", "ernstig" en "extreem") overeen met een score van 0, 1, 2, 3 of 4.

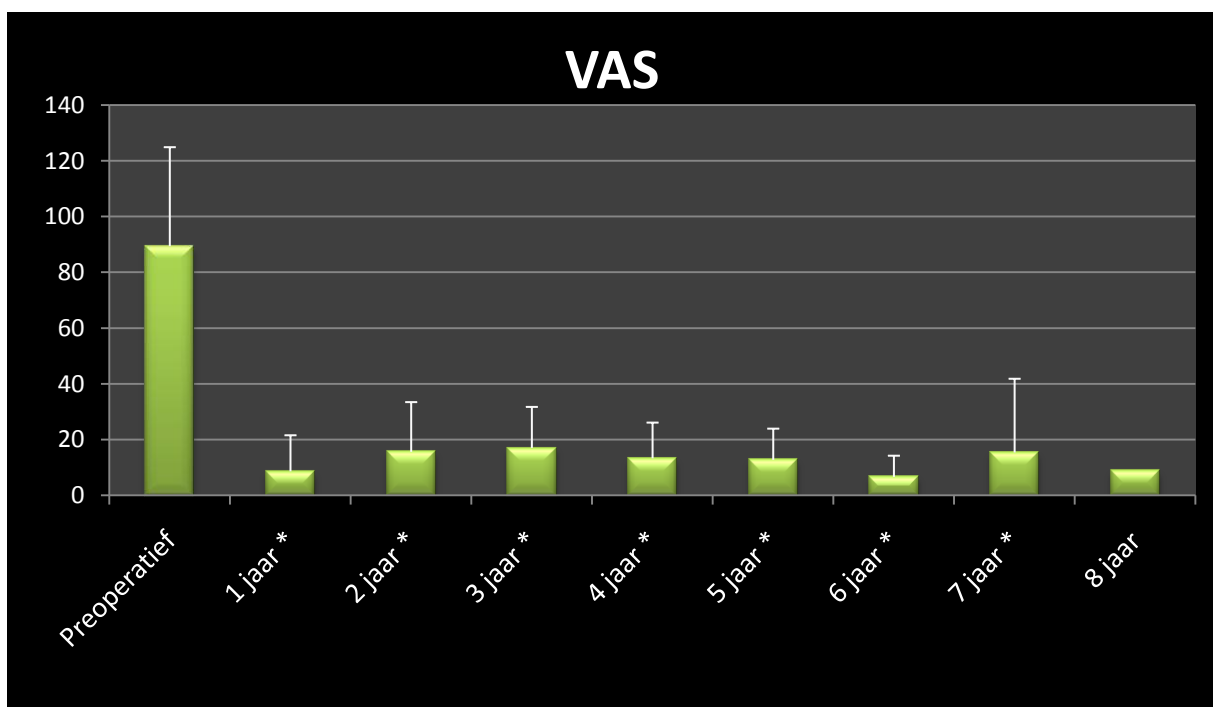
2.4. DATA ANALYSE

De data werden ingegeven in PASW statistics 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) en de statistische analyses werden erop uitgevoerd. Aangezien de sample data niet normaal verdeeld was wegens een te kleine steekproef werd de Wilcoxon test gebruikt om statistisch het verschil te analyseren tussen de preoperatieve resultaten en die van de follow-up voor de VAS schaal voor pijn en de WOMAC schaal. Alle data werden uitgedrukt in termen van gemiddelden en standaarddeviaties. Voor alle testen werd de P-waarde $<0,05$ gehanteerd als statistisch significant.

3. RESULTATEN

3.1. VAS SCHAAL

Tijdens de follow-up periode werd een verbetering gezien van de VAS score voor pijn aangegeven door de patiënten en dit zowel op korte als op middellange termijn (figuur 10). Na 1 jaar daalde de VAS score van $89,40 \pm 35,51$ naar $8,65 \pm 12,95$, hetzij een daling van 90,3%. De daaropvolgende jaren wordt een trend gezien waarbij de waarden voor pijn stagneren ten opzichte van de waarden na 1 jaar postoperatief (zie tabel 2). De verschillen tussen de preoperatieve waarden en de postoperatieve waarden na de ingreep zijn statistisch significant ($P < .05$). Het verschil tussen de preoperatieve score en de score na 8 jaar is echter niet significant.



Figuur 10: Gemiddelde waarden en standaarddeviaties van pijn door middel van VAS schaal, na behandeling met humane allogene chondrocyten in alginatparels. De waarden zijn uitgedrukt in mm.

* = statistisch significante verschillen ($P < 0,05$).

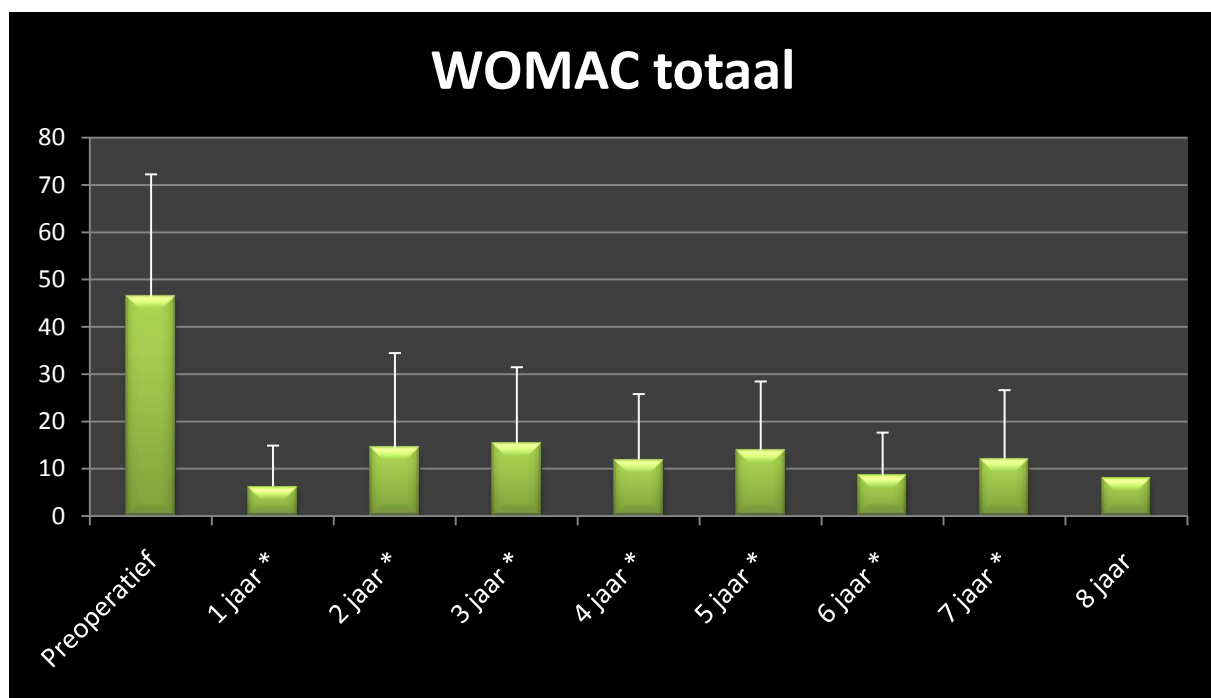
Tabel 2: Gemiddelden en standaarddeviaties voor evaluatie van pijn door middel van VAS

	N (aantal patiënten)	Gemiddelde (mm)	Standaarddeviatie	P-waarde
Preoperatief	21	89.40	35.51	
Na 1 jaar	20	8.65*	12.95	0.001
Na 2 jaar	20	15.65*	17.84	0.001
Na 3 jaar	18	17.06*	14.71	0.001
Na 4 jaar	15	13.33*	12.81	0.001
Na 5 jaar	14	12.79*	11.18	0.001
Na 6 jaar	9	6.67*	7.60	0.008
Na 7 jaar	7	15.43*	26.73	0.028
Na 8 jaar	1	9.00		

(* = statistisch significante verschillen, $P < 0,05$)

3.2. TOTALE WOMAC SCORE

Alle gemiddelde totale WOMAC scores dalen zowel op korte als op middellange termijn wanneer de preoperatieve en de postoperatieve waarden worden vergeleken (figuur 11). Na 1 jaar daalde de totale WOMAC score van $46,40 \pm 24,86$ naar $6,25 \pm 8,64$ wat overeenkomt met een daling van 86,5%. De daaropvolgende jaren zien we opnieuw een trend waarbij de totale WOMAC score stagneert in vergelijking met 1 jaar postoperatief. De verschillen tussen de preoperatieve waarden en de postoperatieve waarden zijn significant.



Figuur 11: Gemiddelde waarden en standaarddeviaties van de algemene verbetering door middel van WOMAC schaal, na behandeling met humane allogene chondrocyten in alginaatparels. De waarden zijn uitgedrukt in mm.

* = statistisch significante verschillen ($P < 0,05$).

Tabel 3 Gemiddelden en standaarddeviaties voor evaluatie van algemene verbetering door middel van WOMAC totaal

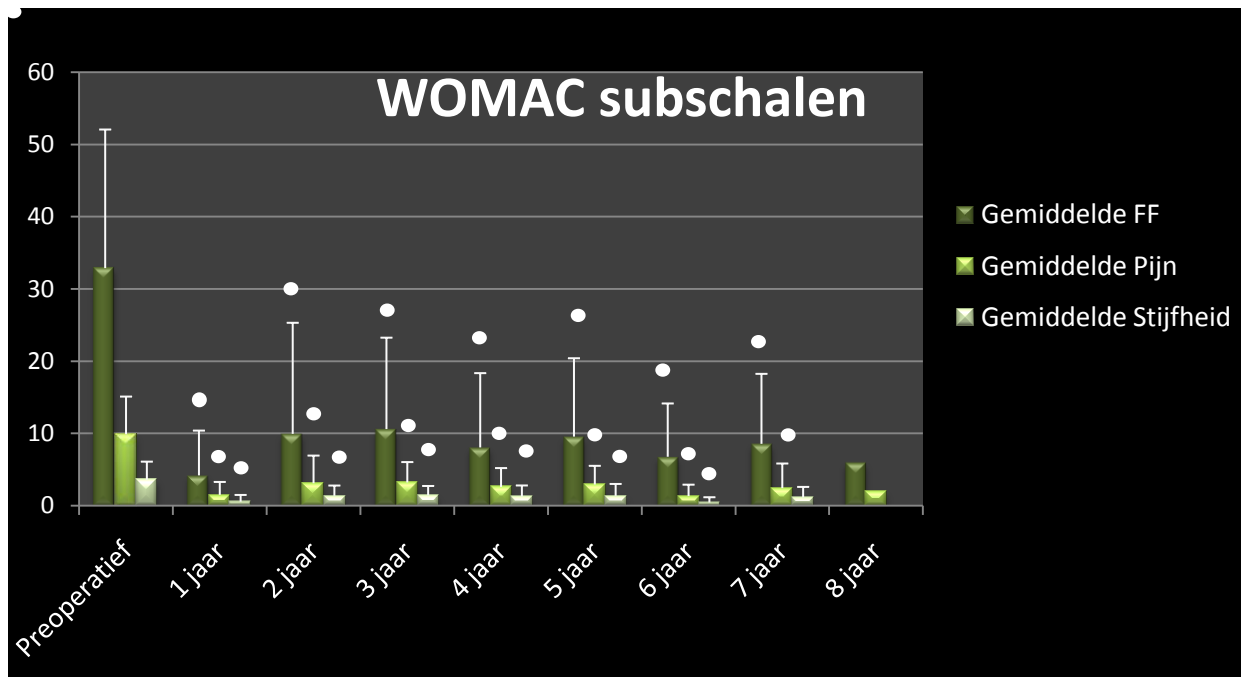
	N (aantal patiënten)	Gemiddelde (mm)	Standaarddeviatie	P-waarde
Preoperatief	21	46.40	25.86	
Na 1 jaar	20	6.25*	8.64	0.001
Na 2 jaar	20	14.42*	20.04	0.001
Na 3 jaar	18	15.28*	16.19	0.001
Na 4 jaar	15	11.93*	13.86	0.001
Na 5 jaar	14	13.86*	14.59	0.001
Na 6 jaar	9	8.56*	9.08	0.008
Na 7 jaar	7	12.14*	14.48	0.018
Na 8 jaar	1	8.00		>0.05

(* = statistisch significante verschillen, $P < 0,05$)

3.3. WOMAC SUBSCHALEN

Alle WOMAC subschalen verbeteren zowel op korte als op middellange termijn wanneer preoperatieve en postoperatieve resultaten met elkaar worden vergeleken (figuur 12). Wanneer wordt gekeken naar de last bij fysieke functies, wordt na 1 jaar een verbetering gezien van $32,90 \pm 19,20$ naar $4,20 \pm 6,20$ wat overeenkomt met een verbetering van 87,24%. De daaropvolgende jaren wordt globaal een stagnatie van de resultaten gezien. Wanneer wordt gekeken naar de pijn die wordt ervaren, wordt na 1 jaar een verbetering gezien van $9,90 \pm 5,21$ naar $1,50 \pm 1,79$ wat overeen komt met een verbetering van 84,85%. De daaropvolgende jaren wordt opnieuw een globale stagnatie van deze resultaten gezien.

Wanneer wordt gekeken naar de stijfheid die patiënten ondervinden in hun knie, wordt na 1 jaar een verbetering gezien van $3,60 \pm 2,50$ wat overeenkomt met een verbetering van 84,72%. In de daaropvolgende jaren wordt opnieuw een stagnatie van de ervaren stijfheid in de knie gezien. De subschalen voor zowel last bij fysieke functie, pijn en stijfheid verbeteren significant na de implantatie van de chondrocyten.



Figuur 12: Gemiddelde waarden en standaarddeviaties van de verbetering van fysieke functies (FF), pijn en stijfheid door middel van WOMAC schaal, na behandeling met humane allogene chondrocyten in alginaatparels. De waarden zijn uitgedrukt in mm. Statistisch significante verschillen zijn aangeduid met een witte stip ($P < 0,05$).

Tabel 4: Gemiddelden en standaarddeviaties voor evaluatie van de verbetering van fysieke functies, pijn en stijfheid door middel van WOMAC subschalen

		N (aantal patiënten)	Gemiddelde (mm)	Standaarddeviatie	P-waarde
Fysieke Functies	Preoperatief	21	32.90	19.20	
	Na 1 jaar	20	4.20*	6.20	0.001
	Na 2 jaar	20	9.95*	15.38	0.001
	Na 3 jaar	18	10.61*	12.66	0.001
	Na 4 jaar	15	8.07*	10.29	0.001
	Na 5 jaar	14	9.57*	10.58	0.001
	Na 6 jaar	9	6.78*	7.38	0.008
	Na 7 jaar	7	8.57*	9.69	0.018
	Na 8 jaar	1	6.00		>0.05
Pijn	Preoperatief	21	9.90	5.21	
	Na 1 jaar	20	1.50*	1.79	0.001
	Na 2 jaar	20	3.11*	3.38	0.001
	Na 3 jaar	18	3.22*	2.82	0.001
	Na 4 jaar	15	2.60*	2.61	0.001
	Na 5 jaar	14	2.93*	2.59	0.001
	Na 6 jaar	9	1.33*	1.58	0.008
	Na 7 jaar	7	2.43*	3.41	0.028
	Na 8 jaar	1	2.00*		>0.05
Stijfheid	Preoperatief	21	3.60	2.50	
	Na 1 jaar	20	0.55*	0.94	0.001
	Na 2 jaar	20	1.37*	1.42	0.003
	Na 3 jaar	18	1.44*	1.29	0.003
	Na 4 jaar	15	1.27*	1.53	0.005
	Na 5 jaar	14	1.36*	1.65	0.008
	Na 6 jaar	9	0.44*	0.73	0.011
	Na 7 jaar	7	1.14	1.46	0.075
	Na 8 jaar	1	0.00		>0.05

(* = statistisch significante verschillen, $P < 0,05$)

In dit onderzoek was de chirurgische techniek in 4 gevallen (19,05%) gefaald. Een vroegtijdige uitvaller was te wijten aan het loskomen van de periostflap wat een gevolg is van het falen van de chirurgische uitvoering. De andere 3 faalden respectievelijk 3 jaar, 5 jaar en 6 jaar na de ingreep. Bij de eerste was een delaminatie als gevolg van een trauma de oorzaak van het falen van het kraakbeenherstel. Bij de laatste twee was een progressieve achteruitgang van de klinische uitkomst en het herstelde weefsel gezien. Zij ondergingen dan ook later een totale knieprothese.

4. DISCUSSIE

In deze studie werden de klinische uitkomsten op middellange termijn nagegaan na een ingreep waarbij humane allogene chondrocyten in alginaat werden gebruikt om symptomatische kraakbeenletsels te behandelen. Deze techniek is vrij recent en bestaat erin kraakbeencellen van donoren chirurgisch in te planten teneinde kraakbeenletsels te herstellen. Er hoeft dus geen eigen weefsel te worden weggenomen. In deze techniek wordt een alginaatmatrix gebruikt waardoor het fenotype van de chondrocyten bewaard blijft (Atala et al., 1994) en de chondrocyten een extracellulaire kraakbeenmatrix aanmaken (Almqvist et al., 2009). Door dit gunstige celfenotype kan worden verondersteld dat de implantatie van chondrocyten in een geschikte matrix uiteindelijk zal resulteren in een beter herstel van de extracellulaire matrix dan wanneer men dit resultaat zou vergelijken met de resultaten na behandeling met ACI (Almqvist et al., 2009). Bovendien is bij deze techniek slechts 1 operatieve ingreep nodig. Dit in tegenstelling tot andere celtechnieken zoals ACI waarbij een eerste ingreep nodig is om een biopsiestaal van gezond kraakbeen te nemen en een tweede om de gekweekte kraakbeencellen in te brengen (Marlovits et al., 2006). Met 1 enkele donor kunnen 20-30 behandelingen worden uitgevoerd (Almqvist et al., 2009).

De patiënten die volgens deze techniek behandeld werden en in het kader van deze studie opgevolgd werden, vertoonden vlak na de ingreep een spectaculaire verbetering wat betreft de klinische uitkomst. Dit wordt afgeleid uit de significante daling van pijn, stijfheid en last tijdens fysieke functies gemeten door

de WOMAC schaal. Ook de resultaten voor pijn, gemeten aan de hand van de VAS schaal voor pijn, zijn significant verbeterd tussen de preoperatieve situatie en de situatie postoperatief. Het grootste verschil wordt gezien tussen de waarden die preoperatief werden opgemeten en de waarden 1 jaar na de behandeling. Andere chirurgische kraakbeentechnieken zoals microfracturen, mozaïekplastie en ACI blijken ook goede klinische resultaten te vertonen na 1 jaar. Deze huidige studie toonde een significante daling van pijn van 89,4 naar 8,65 (90,3%) via VAS score, 1 jaar na het implanteren van de allogene chondrocyten in alginaatparels. In de studie van Knutsen et al. (2004) werd de klinische uitkomst 1 jaar na het uitvoeren van microfractuur of ACI techniek geëvalueerd. Er werd vastgesteld dat de VAS score bij MF van 55 naar 35 (36%) daalde en bij de ACI techniek van 55 naar 40 (27%). De globale WOMAC score daalde in de huidige studie van 46,4 preoperatief naar 6,25 na 1 jaar (86,5%). In de studie van Minas T. (2001) werd de klinische evaluatie onder meer geëvalueerd door middel van de WOMAC schaal. Hier verbeterde de klinische uitkomst 1 jaar na het uitvoeren van een ACI techniek bij 26 patiënten van 34,1 naar 19,6 (42,5%). Uit de vergelijking van deze resultaten kan besloten worden dat de patiënten geïnccludeerd in deze huidige studie meer klinische symptomen vertoonden voor de ingreep dan de patiënten uit de studies van Knutsen et al. (2004) en Minas T. (2001).

In de daarop volgende jaren zien we globaal een stagnatie van pijn, stijfheid en de last bij fysieke functies ten opzichte van het eerste jaar postoperatief. De resultaten blijven weliswaar significant verschillend met de preoperatieve toestand. Hieruit kunnen we concluderen dat de klinische uitkomst 1 jaar na de ingreep met allogene kraakbeencellen in alginaatparels een prognostische factor kan zijn voor de klinische uitkomst op langere termijn. Deze resultaten liggen in lijn met een onderzoek van Peterson et al. (2002). Hij vergeleek de klinische uitkomst na een ACI techniek 2 jaar na de ingreep en 5 tot 11 jaar na de ingreep en concludeerde eveneens dat de uitkomsten op korte termijn (na 2 jaar) voorspellend bleken voor de uitkomsten op langere termijn (5-11 jaar postoperatief).

De resultaten uit de huidige studie concluderen een verbetering van pijn, stijfheid en fysiek functioneren op middellange termijn (5-8 jaar postoperatief). Deze resultaten zijn gelijklopend met een aantal studies die de middellange

termijntuitkomsten evalueerden na een ACI ingreep, mozaïekplastie of microfractuur. In een onderzoek van Peterson et al., (2002) bleek dat 29 van de 32 patiënten (85%) met kraakbeenletsels ter hoogte van de femurcondylen een goede tot uitstekende klinische uitkomst hadden, 5-11 jaar na het uitvoeren van de ACI techniek. In de studie van Hangody et al., (2008) werden goede tot excellente resultaten gerapporteerd na mozaïekplastie bij 92% van de patiënten met kraakbeenletsels ter hoogte van de femurcondylen, bij 87% met kraakbeenletsels ter hoogte van de tibia oppervlak en bij 74% met kraakbeenletsels ter hoogte van de patella of trochlea. De WOMAC score in de studie van Steadman et al. (2003a) rapporteerde dat 23 van de 71 opgevolgde patiënten pijnvrij waren 7 jaar na de uitvoering van microfractuur, 38 ervoeren een milde pijn en 10 matige pijn. Zwelling daalde tot 3 jaar follow up. Tussen 3 en 7 jaar follow up werd geen significant verschil in zwelling meer gerapporteerd.

Dat de waarden na 8 jaar niet meer significant verschillen van de preoperatieve waarden kunnen we verklaren door de dalende prevalentie. Er is slechts 1 proefpersoon die reeds 8 jaar terug werd behandeld met allogene chondrocyten en bijgevolg is dit resultaat niet representatief.

Van de 21 patiënten mislukte de chirurgische techniek in 4 gevallen (19,05%). Één daarvan deed zich reeds voor in de vroege postoperatieve periode (4,75%) en was te wijten aan het loskomen van de periostflap als gevolg van het falen van de chirurgische uitvoering. Een andere was het gevolg van een delaminatie als gevolg van een trauma. Bij de laatste twee werd een progressieve achteruitgang van de klinische uitkomst en het herstelde weefsel gezien. Deze laatste drie deden zich voor tussen 3 en 6 jaar na het uitvoeren van de ingreep. Uit andere studies blijkt dat eveneens ongeveer 5% van de ingrepen met autologe chondrocyten falen binnen de eerste maanden na het uitvoeren van de ingreep. Henderson et al. (2003) zag dat 4,9% van de gevallen mislukt waren na 12 maanden. Marlovits et al. (2004) noteerde 1 gefaalde ingreep in de vroeg postoperatieve periode (7,7%). In de studie van Peterson et al. (2002) werden 7 van de 10 gefaalde ingrepen eveneens reeds gemeld in de eerste 2 jaar na het uitvoeren van de ACI techniek. Ook in de huidige studie faalde 1 ingreep reeds in het eerste jaar na de behandeling (4,76%). Het tweede geval van falen in deze studie was het gevolg van een trauma en is dus niet gerelateerd aan de ingreep. De derde en vierde faling, respectievelijk 5 en 6 jaar na uitvoering van de

operatie waren toe te schrijven aan progressieve deterioratie van de klinische toestand van de knie ten gevolge van osteoartrose. Bovenstaande vaststellingen bevestigen het feit dat de eerste 2 jaar postoperatief doorgaans representatief zijn voor de klinische uitkomsten op langere termijn.

De resultaten in deze studie werden niet getoetst aan een controle groep, wat het onderzoek minder onderbouwd maakt dan een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek. Het zou nuttig zijn om niet behandelde patiënten met symptomatische kraakbeenletsels te vergelijken met wel behandelde patiënten, zowel naar pijn, stijfheid als naar de last bij fysieke functies.

De steekproefgrootte van deze studie is eerder klein (21 proefpersonen) wat de statistische onderbouw van dit onderzoek beperkt houdt. Het is bijgevolg moeilijk om de resultaten van dit onderzoek te veralgemenen naar de algemene populatie met kraakbeenletsels. Daarnaast moet worden opgemerkt dat er een grote heterogeniteit binnen deze steekproef heerst. Zo situeerden de letsels van de behandelde proefpersonen zich op verscheidene locaties binnen de knie, zowel op gewichtsdragende locaties als op niet gewichtsdragende locaties. De ingreep uitvoeren op een al dan niet gewichtsdragend deel van de knie kan mogelijks een invloed uitoefenen op de uitkomst van deze ingreep. Ook werden patiënten die reeds in het verleden een ingreep aan de knie ondergingen, toegelaten in deze studie. In toekomstig onderzoek zullen meer exclusiecriteria gehanteerd moeten worden. Zo kan men onderscheid maken tussen verscheidene zones binnen de knie (bijvoorbeeld gewichtsdragende en niet gewichtsdragende zones) en de daarbij horende klinische uitkomst onderzoeken. Uit onderzoeken omtrent mozaïekplastie is gebleken dat de resultaten na ingreep op de femorale condylen en tibiale condylen opvallend beter zijn dan de ingrepen ter hoogte van de patella en trochlea (Hangody et al., 2010). Uit de studie van Peterson et al. (2010) blijkt bovendien dat patiënten met bipolaire (kissing) letsels een slechtere finale uitkomst hebben dan de patiënten met multipole unipolaire letsels 10-20 jaar na het uitvoeren van ACI. In deze studie werd dit eveneens niet onderzocht. Ook zou kunnen onderzocht worden of eerdere letsels in de knie zoals een ACL reconstructie of reeds eerder uitgevoerde kraakbeenherstellende technieken het herstel van kraakbeen en de daarbij horende klinische resultaten al dan niet beïnvloeden. In de literatuur vindt men resultaten van studies waarin de invloed van een ACL reconstructie op de klinische uitkomst onderzocht werd, en dit na

een ACI techniek. Een studie van Peterson et al. (2002) merkt op dat de klinische uitkomst van patiënten die naast een ACI ingreep eveneens een ACL reconstructie ondergingen, slechts in lichte mate verschillen van de patiënten die een solitaire ACI ingreep ondergingen. Het slaagpercentage van de solitaire ACI ingreep is 85% en dat van de ACI ingreep met ACL reconstructie is 81%. Uit een recentere studie van Peterson et al. (2010) blijkt dat eerdere meniscus letsels of voorafgaande behandelingen met microfractuur, de uiteindelijke uitkomst 10-20 jaar na een ACI ingreep niet beïnvloedt. Wel moet worden opgemerkt dat het aantal gefaalde ingrepen hoger ligt bij gecombineerde ingrepen dan bij geïsoleerde kraakbeenletsels. Zo blijkt uit het onderzoek van Peterson et al. (2002) dat slechts 11% van de solitaire ACI ingrepen ter hoogte van de femurcondylen zijn mislukt, terwijl 16 % van de ACI ingrepen in combinatie met een ACL reconstructie faalden. Om deze mogelijke invloeden op de klinische uitkomst na behandelingen met allogene kraakbeencellen in alginaat degelijk te kunnen onderzoeken, zijn studies met grotere steekproeven nodig.

Verder kan het ook van belang zijn om in toekomstig onderzoek te gaan kijken wat de klinische uitkomst van deze techniek is bij specifieke populaties zoals sporters in (top)competities. Uit de literatuur is gebleken dat kraakbeenletselherstellende technieken het einde kunnen betekenen van topsport. Zo blijkt uit een studie van Namdari et al. (2009) dat een met microfractuur behandeld kraakbeenletsel een significant risico met zich meebrengt op het einde van de topsportcarrière. Uit de studie kan echter niet worden uitgemaakt of het einde van de carrière te wijten is aan de ingreep, of aan het letsel zelf. De studie van Gudas et al. (2005) onderzocht het verschil tussen de terugkeer naar het niveau van competitieve sportbeoefening bij jonge atleten na het uitvoeren van microfractuur en mozaïekplastie. Van de 28 proefpersonen die mozaïekplastie ondergingen keren 26 sporters terug naar het niveau van voor de ingreep (96%). Voor microfractuur blijkt dat slechts 15 op 29 sporters kunnen terugkeren naar hun oorspronkelijk sportniveau (52%). Ook Hangody et al. (2010) onderzocht in zijn studie de klinische uitkomst 2 tot 17 jaar postoperatief na behandeling via mozaïekplastie bij 354 atleten. Hij concludeert dat de resultaten voor deze sportpopulatie vergelijkbaar is met een minder atletische populatie. Door de vermoedelijk grotere motivatie van de

atletische groep scoren ze echter beter op de subjectieve evaluatie dan de niet-sportende populatie.

Tenslotte zou het nuttig zijn om de huidige resultaten te toetsen aan objectieve evaluatiemethoden. Zo kan een biopsiestaal worden genomen om het herstelde weefsel histologisch te onderzoeken. In de huidige studie werd een biopsiestaal genomen na 12 maanden om het kraakbeenweefsel structureel te examineren. Daaruit bleek dat alle opgevolgde proefpersonen kraakbeenweefselherstel en een goede verticale integratie van het herstelde weefsel in het subchondraal bot vertoonden (Almqvist et al., 2009). In de daaropvolgende jaren werden geen biopsiestalen meer genomen om de proefpersonen niet nodeloos aan extra invasieve ingrepen te onderwerpen. Een alternatief hiervoor is de non-invasieve evaluatietechniek via MRI. Op deze manier kan de graad van herstel objectief worden geëvalueerd. Nadien zouden de subjectieve en objectieve resultaten aan elkaar worden gelinkt om zo het subjectieve gevoel van verbetering na de ingreep te toetsen aan het werkelijke herstel.

Een laatste opmerking dient gemaakt te worden omtrent de revalidatie na de ingreep. Beweging is bevorderend voor de voeding van kraakbeen (Imhof et al., 2002) maar de mate waarin beweging een invloed heeft op het herstel na chirurgische ingrepen is algemeen weinig onderzocht. Sommige studies tonen reeds aan dat postoperatieve CPM een gunstige invloed heeft op het herstel van kraakbeen na een ingreep met debridement of microfractuur (Rodrigo et al., 1994) terwijl andere studies geen significant verschil vinden tussen de groep patiënten die postoperatief wel CPM kreeg en de groep die geen CPM kreeg (Marder et al., 2005). Tot nu toe is nog geen onderzoek gedaan naar de eventuele invloed van revalidatie op de klinische uitkomst na de behandeling met allogene kraakbeencellen in alginaatparels, zowel op korte als op lange termijn. Aangezien revalidatie zo een belangrijk onderdeel van het kraakbeenherstel vormt, is dit een zeer interessant onderwerp voor verder onderzoek.

BESLUIT

Deze studie waarbij humane allogene kraakbeencellen in alginaatparels werden ingeplant in een kraakbeenletsel in de knie, toont ons op middellange termijn goede klinische uitkomsten. De subjectieve klinische resultaten voor pijn, stijfheid en fysieke functies zijn veelbelovend positief na 5-8 jaar postoperatief. Uit deze studie kan eveneens worden geconcludeerd dat de klinische uitkomsten 1 jaar na de ingreep prognostisch zijn voor de klinische resultaten in de daaropvolgende jaren. Het inplanten van allogene chondrocyten in alginaatparels blijkt dus een volwaardige chirurgische techniek te zijn om symptomatische kraakbeenletsels in de knie te behandelen. Wanneer uit andere studies, die door middel van MRI en biopsie objectief de mate van kraakbeenherstel evalueren, blijkt dat ook het kraakbeenweefsel kwalitatief hersteld is, kan men op zoek gaan naar de ideale donoren met de meest geschikte leeftijd, de ideale mate van fysieke activiteit, ideale BMI waarden,... enzovoort. Op deze manier kan de zoektocht naar adequate manieren om kraakbeenletsels te behandelen, evolueren naar een volwaardige oplossing.

LITERATUURLIJST

Aigner, J., Tegeler, J., Hutzler, P., Campoccia, D., Pavesio, A., Hammer, C., Kastenbauer, E. & Naumann, A. (1998). Cartilage tissue engineering with novel nonwoven structured biomaterial base don hyaluron acid benzyl ester. *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 42 (2), 172-181.

Almqvist, K.F. (2001). Human differentiated articular cartilage cells in biodegradable matrices. Preparative studies for their use in the repair of cartilage defects [dissertation]. *Ghent, Belgium : Ghent University Hospital*.

Almqvist, K.F., Dhollander, A.A.M, Verdonk, P.C.M., Forsyth, R., Verdonk, R. & Verbruggen, G. (2009). Treatment of cartilage defects in the knee using alginate beads containing human mature allogenis chondrocytes. *The American Journal of Sports Medicine*, 37 (10), 1920-1929.

Almqvist, K.F., Wang, L., Broddelez, C., Veys, E.M. & Verbruggen, G. (2001a). Biological freezing of human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 9, 341-350.

Almqvist, K.F., Wang, L., Wang, J., Baeten, D., Cornelissen, M., Verdonk, R., Veys, E.M. & Verbruggen, G. (2001b). Culture of chondrocytes in alginate surrounded by fibrin gel: characteristics of the cells over a period of eight weeks. *Annals of The Rheumatic diseases* 60, 781-790.

Atala, A., Kim, W., Paige, K.T., Vacanti, C.A. & Retik, A.B. (1994). Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with a chondrocyte-alginate suspension. *The Journal of Urology* 152, 641-643.

Basad, E., Ishaque, B., Bachmann, G., Sturz, H. & Steinmeyer, J. (2010). Matrix-induced autologous chondrocyte implantation versus microfracture in the treatment of cartilage defects of the knee: a 2-year randomised study. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 18, 519-527.

Benya, P.D. & Schaffer, J.D. (1982). Dedifferentiated chondrocytes reexpress de differentiated collagen phenotype when cultured in agarose gels. *Cell* 30, 215-224.

Bijur, P.E., Silver, W. & Gallagher, E.J. (2001). Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Academic Emergency Medicine* 8, 1153-1157.

Brittberg, M., Lindahl, A., Nilsson, A., Ohlsson, C., Isaksson, O. & Peterson, L. (1994). Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *The New England Journal of Medicine* 331, 889-895.

Courpied, J.P., Caton, J., Bouee, S., Charpak, Y. & Thomine, J.M. (2001). Osteoarticular disease in adults in France. A survey of 2000 persons. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*, 87(5), 424-36.

Dhollander, A.A.M., Huysse, W.C.J., Verdonk, P.C.M., Verstraete, K.L., Verdonk, R., Verbruggen, G. & Almqvist, K.F. (2010). MRI evaluation of a new scaffold-based allogenic chondrocyte implantation for cartilage repair. *European Journal of Radiology*, 75 (1) 72-81.

Frank, R.M., Van Thiel, G.S., Slabaugh, M.A., Romeo, A.A., Cole, B.J. & Verma, N.N. (2010). Clinical outcomes after microfracture of the glenohumeral joint. *The American Journal of Sports Medicine* 38 (4)772-781.

Gallagher, E.J., Bijur, P.E., Laimer, C. & Silver, W. (2002). Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine* 20, 287-290.

Gobbi, A., Nunag, P. & Malinowski, K. (2004). Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 13 (3), 213-221.

Guerhazi, A., Zaim, S., Taouli, B., Miaux, Y., Peterfy, C.G. & Genant, H.G. (2003). MR findings in knee osteoarthritis. *European Journal of Radiology* 13, 1370-1386.

Goebel, J.C., Bolbos, R., Pinzano, A., Schaeffer, M., Rengle, A., Galois, L., Etienne, S., Netter, P., Loeuille, D., Beuf, O. & Gillet, P. (2008). In vivo rat knee cartilage volume measurement using quantitative high resolution MRI (7 T): feasibility and reproducibility. *Bio-Medical Materials and Engineering* 18(4-5), 247-52.

Grigolo, B., Roseti, L., Fiorini, M., Finib, M., Giavaresib, G., Aldinib, N.N., Giardinob, R. & Facchini, A. (2001). Transplantation of chondrocytes seeded on a hyaluronan derivate (HYAFF®11) into cartilage defects in rabbits. *Biomaterials* 22 (17), 2417-2424.

Grigolo, B., Lisignoli, G., Piacentini, A., Fiorini, M., Gobbi, P., Mazzotti, G., Duca, M., Pavesio, A. & Facchini, A. (2002). Evidence for redifferentiation of human chondrocytes grown on a hyaluronan-based biomaterial (HYAFF®11). *Biomaterials* 23, 1187-1195.

Gudas, R., Kalesinskas, R.J., Kimtys, V., Stankevicius, E., Toliusis, V., Bernotavicius, G. & Smailys, A. (2005). 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. *Arthroscopy* 21 (9), 1066-1075.

Hangody, L., Dobos, J., Balo, E., Panics, G., Hangody, L.R. & Berkes, I. (2010). Clinical experiences with Autologous Osteochondral Mosaicplasty in an athletic Population: a 17-year prospective Multicenter study. *The American Journal of Sports Medicine* 38, 1125-1133.

Hangody, L. & Fules, P. (2003). Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full thickness defects of weight bearing joints – 10 years experimental and clinical experiences. *the journal of bone joint surgery* 85a (suppl) 2, 25-32.

Hangody, L., Vásárhelyi, G., Hangody, L.R., Sükösd, Z., Tibay, G., Bartha, L. & Bodó, G. (2008). Autologous osteochondral grafting—technique and long-term results. *Injury-International Journal of the Care of the Injured* 39 (1), S32-S39.

Haklar, U., Tüzüner, T., Kocaoğlu, B. & Güven, O. (2008). Mosaicplasty technique in the treatment of osteochondral lesions of the knee. *Acta Orthopaedica and Traumatologica Turcica* 42 (5), 344-349.

Haverkamp, D., Sierevelt, I.N., Breugem, S.J.M., Lohuis, K., Blankevoort, L. & Van Dijk, N. (2006). Translation and validation of the Dutch version of the international knee documentation committee subjective knee form. *The American Journal of Sports Medicine* 34 (10), 1680-1684.

Hayes, C.W. & Conway, W.F. (1992). Evaluation of articular cartilage: radiographic and cross-sectional imaging techniques. *Radiographics* 12, 409-442.

Henderson, I.J., Tuy, B., Connell, D., Oakes, B. & Hettwer, W.H. (2003). Prospective clinical study of autologous chondrocyte implantation and correlation with MRI at three and 12 months. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 85, 1060-1066.

Hjelle, K., Solheim, E., Strand, T., Muri, R. & Brittberg, M. (2002). Articular cartilage defect in 1000 Knee arthroscopies. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 18 (7), 730-734.

Hodler, J., Berthiaume, M.J., Schweitzer, M.E. & Resnick, D. (1992). Knee joint hyaline cartilage defects: a comparative study of MR and anatomic sections. *Journal of Computer Assisted Tomography* 16, 597-603.

Hunziker, E.B. (2002). Articular cartilage repair: basic science and clinical progress; A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis and cartilage* 10, 432-463.

Hurst, J.M., Steadman, J.R., O'Brien, L., Rodkey, W.G. & Briggs, K.K. (2010). Rehabilitation following microfracture for chondral injury in the knee. *Clinical Sports Medicine* 29, 257-265.

Imhof, H., Nobauer-Huhmann, I.M., Krestan, C., Gahleitner, A., Sulzbacher, I., Marlovits, S. & Trattnig, S. (2002). MRI of the cartilage. *European Radiology* 12 (11), 2781-2793.

Jerosch, J., Filler, T. & Peuker, E. (2000). Is there an option for harvesting autologous osteochondral grafts without damaging weight-bearing areas in the knee-joint? *Knee surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 8 (4), 237-240.

Jinks, C., Jordan, K., Croft, P. (2007). Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). *Rheumatology* 46, 877–881.

Johnson, D.S. & Smith, R.B. (2001). Outcome measurement in the ACL deficient knee: what's the score? *Knee* 8, 51-57.

Knutsen, G., Engebretsen, L., Ludvigsen, T.C., Drogset, J.O., Grøntvedt, T., Solheim, E., Strand, E., Roberts, S., Isaksen, V. & Johansen, O. (2004). Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 86, 445-464.

Marcacci, M., Berruto, M., Brocchetta, D., Delcogliano, A., Ghinelli, D., Gobbi, A., Kon, E., Pederzini, L., Rosa, D., Sacchetti, G.L., Stefani, G. & Zanasi, S. (2005). Articular cartilage engineering with hyalograft c: 3-year clinical results. *Clinical orthopaedics and Related Research* 435, 96-105.

Marcacci, M., Kon, E., Zaffagnini, S., Filardo, G., Delcogliano, M., Neri, M.P., Iacono, F. & DHollander, A.P. (2007). Arthroscopic second generation autologous chondrocyte implantation. *Knee surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 15, 610-619.

Marder, R.A., Hopkins, G., Timmerman, L.A. (2005). Arthroscopic microfracture of chondral defects of the knee: a comparison of two postoperative treatments. *Arthroscopy* 21 (2), 152-158.

Marlovits, S., Striessnig, G., Resinger, C.T., Aldrian, S.M., Vecsei, V., Imhof, H. & Trattnig, S. (2004). Definition of pertinent parameters for the evaluation of articular cartilage repair tissue with high-resolution magnetic resonance imaging. *European Journal of Radiology* 52, 310–319.

Marlovits, S., Zeller, P., Singer, P., Resinger, C. & Vecsei, V. (2006). Cartilage repair: generations of autologous chondrocyte transplantation. *European Journal of Radiology* 57, 24-31.

Mcginley, B., Cushner, F. & Scott, W. (1999). Debridement arthroscopy. 10-year follow up. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 367, 190–194.

Mclaren, A.C., Blokker, C.P., Fowler, P.J. & Roth, J.N. (1991). Rock MG. Arthroscopic debridement of the knee for osteoarthrosis. *Canadian Journal of Surgery* 34, 595–598.

Micheli, L.J., Browne, J.E., Erggelet, C., Fu, F., Mandelbaum, B., Moseley, J.B. & Zurakowski, D. (2001). Autologous chondrocyte implantation of the knee: multicenter experience and minimum 3-year follow-up. *Clinical Journal of Sport Medicine* 11, 223-228.

Minas, T. (1998). Chondrocyte implantation in the repair of chondrale lesions of the knee: economics and quality of life. *The American Journal Of Sports Medicine* 27, 739-744.

Minas, T. (2001). Autologous chondrocyte implantation for focal chondral defects of the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 391 (suppl), 349-361.

Namdari, S., Baldwin, K., Anakwenze, O., Park, M.J., Huffman, G.R. & Sennett, B.J. (2009). Results and performance after Microfracture in National Basketball Association Athletes. *The American Journal Of Sports Medicine* 37, 943-948.

Peterson, L., Brittberg, M., Kiviranta, I., Akerlund, E.L. & Lindahl, A. (2002). Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *The American Journal Of Sports Medicine* 30, 2-12.

Peterson, L., Minas, T., Brittberg, M., Nilsson, A., Sjögren-Jansson, E. & Lindahl, A. (2000). Two-to-9-year outcome after autologous chondrocyte transplantation of the knee. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 374, 121-234.

Peterson, L., Vasiliadis, H.S., Brittberg, M. & Lindahl, A. (2010). Autologous chondrocyte implantation: A long-term follow up. *The American Journal Of Sports Medicine* 38 (6), 1117-1124.

Rodrigo, J.J., Steadman, J.R., SILLIMAN, J.J. & Fulstone, H.A. (1994). Improvement of full-thickness chondrale defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *The American Journal of Knee Surgery*, 7, 109-116.

Recht, M.P., Kramer, J., Marcelis, S., Pathria, M.N., Trudell, D., Haghighi, P., Sartoris, D.J. & Resnick, D. (1993). Abnormalities of articular cartilage in the knee: analysis of available MR techniques. *Radiology* 187, 473-478.

Roorda, L.D., Jones, C.A., Waltz, M., Lankhorst, G.J., Bouter, L.M., Van Der Eijken, J.W., Willems, W.J., Heyligers, I.C., Voaklander, D.C., Kelly, K.D. & Suarez-Almazor, M.E. (2004). Satisfactory cross cultural equivalence of the Dutch WOMAC in patients with hip osteoarthritis waiting for arthroplasty. *Annals of the Rheumatic diseases* 63, 36-42.

Roos, E.M., Roos, H.P. & Lohmander, L.S. (1999). WOMAC osteoarthritis index - additional dimensions for use in post-traumatic osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 7 (3), 216-221.

Roos, E.M., Roos, H.P., Lohmander, L.S., Ekdahl, C. & Beynnon, B.D. (1998). Knee injury and osteoarthritis outcome score (KOOS): Development of a self-administered outcome measure. *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy* 78(2), 88-96.

Saris, D.B., Vanlauwe, J., Victor, J., Haspl, M., Bohnsack, M., Fortems, Y., Vandekerckhove, B., Almqvist, K.F., Claes, T., Handelberg, F., Lagae, K., Van Der Bauwhede, J., Vandenuecker, H., Yang, K.G., Jelic, M., Verdonk, R., Veulemans, N., Bellemans, J. & Luyten, F.P. (2008). Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *The American Journal of Sports Medicine* 36, 235-246.

Salzmann, G.M., Paul, J., Bauer, J.S., Woertler, K., Sauerschnig, M., Landwehr, S., Imhoff, A.B. & Schöttle, P.B. (2009). T2 assessment and clinical outcome following autologous matrix-assisted chondrocyte and osteochondral autograft transplantation. *Osteoarthritis and Cartilage* 17 (12), 1576-1582.

Sgaglione, N., Miniaci, A., Gillogly, S. & Carter, T.R. (2002). Update on advanced surgical techniques in the treatment of traumatic focal articular cartilage lesions in the knee. *Arthroscopy* 18, 9-32.

Simonian, P.T., Sussmann, P.S., Wickiewicz, T.L., Paletta, G.A. & Warren, R.F. (1998). Contact pressures at osteochondral donor sites in the knee. *The American Journal Of Sports Medicine* 7 (3), 152-159.

Shelbourne, K.D., Jari, S. & Gray, T. (2003). Outcome of untreated traumatic articular cartilage defect of the knee. A Natural history Study. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 84-A, 8-16.

Solheim, E. (1999). Mosaicplasty in articular cartilage injuries of the knee. *Tidsskrift for den Norske laegeforening* 119, 4022-4025.

Solheim, E., Øyen, J., Hegna, J., Austgulen, O.K., Harlem, T. & Strand, T. (2010). Microfracture treatment of single or multiple articular cartilage defects of the knee: a 5-year median follow-up of 110 patients. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy* 18 (4), 504-508.

Stahl, R., Jain, S.K., Lutz, J., Wyman, B.T., Le Graverand-Gastineau, M.P., Vignon, E., Majumdar, S., & Link, T.M. (2011). Osteoarthritis of the knee at 3.0 T: comparison of a quantitative and a semi-

quantitative score for the assessment of the extent of cartilage lesion and bone marrow edema pattern in a 24-month longitudinal study. *The Journal of Skeletal Radiology* as doi: 10.1007/s00256-011-1156-9.

Steadman, J.R., Briggs, K.K., Rodrigo, J.J., Kocher, M.S., Gill, T.J.G. & Rodkey, W.G. (2003a). Outcomes of Microfracture for traumatic chondral defects of the knee: average 11-year follow-up. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 19 (5), 477-484.

Steadman, J.,R., Miller, B.S., Karas, S.G., Schlegel, T.F., Briggs, K.K. & Hawkins, R.J. (2003b). The microfracture technique in the treatment of full-thickness chondral lesions of the knee in National Football League players. *The Journal of Knee Surgery* 16 (2), 83-86.

Tew, S., Kwan, A.P.L., Hann, A., Thomson, B. & Archer, C.W. (2000). The reactions of articular cartilage to experimental wounding: role of apoptosis. *Arthritis Rheum* 43, 215–25.

Trattinig, S., Huber, M., Breitenseher, M.J., Trnka, H.J., Rand, T., Kaider, A., Helbich, T., Imhof, H. & Resnick, D.J. (1998). Imaging articular cartilage defects with 3D fat-suppressed echo planar imaging: comparison with conventional 3D fat-suppressed gradient echo sequence and correlation with histology. *Journal of computer assisted tomography* 22 (1), 8-14.

Treppo, S., Koepp, H., Quan, E.C., Cole, A.A., Kuettner, K.E. & Grodzinsky, A.J. (2000). Comparison of biomechanical and biochemical properties of cartilage from human knee and ankle pairs. *Journal of Orthopaedic Research* 18 (5), 739-748.

Van Assche, D., Van Caspel, D., Vanlauwe, J., Bellemans, J., Saris, D.B., Luyten, F.P. & Staes, F. (2009). Physical activity levels after characterized chondrocyte implantation versus microfracture in the knee and the relationship to objective functional outcome with 2-year follow-up. *The American Journal of Sports Medicine* 37, suppl1: 42S-49S.

Verbruggen, G., Cornelissen, M., Almqvist, K.F., Wang, L., Elewaut, D., Broddelez, C., De Ridder, L. & Veys, E.M. (2000). Influence of aging on the synthesis and morphology of the aggrecans synthesized by differentiated human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 8 (3), 170-179.

Verdonk, R, Almqvist, F., Verdonk, P., Van Laere, J. & Masschelein, L. (2009). Revalidatieschema's kniechirurgie. *Dienst Orthopedie en Traumatologie, afdeling kniechirurgie en Sportpathologie, versie 10*.

Verstraete, K.L., Almqvist, F., Verdonk, P., Vanderschueren, G., Huysse, W., Verdonk, R. & Verbrugge, G. (2004). Magnetic resonance imaging of cartilage and cartilage repair. *Clinical Radiology* 59, 674-689.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1

Revalidatieschema

Uitgewerkt voorbeeld van een revalidatieschema na chirurgische behandeling van een kraakbeenletsel ter hoogte van de femur (Revalidatieschema UZ Gent, Verdonk).

30-60; 5/week

- **Gangrevalidatie**

- Week 0-4: Geen steunname
- Week 5: Controle van steunname. Initieel wordt 10-15kg gewicht getolereerd en wekelijks is er een toename van 10 kg. Voor alle activiteiten wordt er steeds gebruik gemaakt van krukken. Het gangpatroon wordt genormaliseerd.
- Week 6-10: Als het gangpatroon genormaliseerd is, de pijn en zwelling verdwenen zijn en de proprioceptie optimaal is, kan het gebruik van de krukken gradueel worden afgebouwd.
- Week 0-8: Initieel wordt een brace gedragen tijdens de dag. Gedurende de eerste weken wordt het gebruik hiervan gradueel afgebouwd.

- **ROM**

- Week 0-4: 0°-90° actieve flexie
- Week 5: 0°-110° actieve flexie
- Week 6-8: 0°-130° actieve flexie
- Vanaf 8 weken: Volledige ROM nastreven (progressief opbouwen)

- **Krachtstoename en functioneel herstel**

- Week 0-2: Isometrische oefeningen in verschillende hoeken. Myofeedback is mogelijk, mits deze pijnvrij kan worden uitgevoerd. Open ketenoefeningen tegen weerstand worden in de eerste fase vermeden.
- Week 2-6: Afhankelijk van de mogelijkheden van de patiënt is gecontroleerde steunname mogelijk. Gesloten ketenoefeningen, steunname oefeningen, isometrische oefeningen worden uitgevoerd. Het accent hierbij ligt op proprioceptieve training en neuromusculaire controle. Aquatraining kan worden aangevat voor de verbetering van de algemene conditie.

- Week 6-12: Bilaterale gesloten ketenoefeningen worden uitgevoerd. Initieel vooral concentrisch, nadien ook excentrisch. Per dag wordt 1 uur getraind op de fietsergometer en worden de oefeningen naar proprioceptie geleidelijk opgedreven. Dit alles dient te gebeuren binnen de grenzen van de steunname.
- Maand 3-6: De belasting bij functionele activiteiten wordt opgedreven. Steppen en fietsen met en zonder lichte weerstand wordt toegevoegd aan het revalidatieschema. Daarnaast worden bipodale landingen uitgevoerd op een zachte of verende ondergrond zoals op een trampoline.
- Maand 6-10: De weerstand wordt gradueel opgevoerd door toename van het aantal herhalingen en daling van het aantal reeksen. Er wordt gestart met intens joggen.
- Maand 10-24: Er wordt progressief geoefend op impactbelasting en de gewichtstraining wordt opgevoerd. Afhankelijk van de patiënt kunnen sportspecifieke oefeningen aangewend worden.
- Activiteiten met hoge bewegingseisen zoals voetbal, basketbal en dans kunnen pas gestart worden na 16 maanden revalidatie of vroeger indien er geen pijn en zwelling meer optreedt.

Bij chirurgisch behandelde letsels ter hoogte van de trochlea of patella loopt het revalidatieschema grotendeels gelijk.

BIJLAGE 2

De WOMAC-vragenlijst

Instructie

Wilt u de vragen beantwoorden door het aankruisen van één van de hokjes?

1. Als u het kruisje in het meest linkse hokje plaatst dan geeft u aan dat u geen pijn heeft

geen	gering	matig	veel	erg veel
☒	☐	☐	☐	☐
2. Als u het kruisje in het meest rechtse hokje plaatst dan geeft u aan dat u erg veel pijn heeft

geen	gering	matig	veel	erg veel
☐	☐	☐	☐	☒
3. Let op: Plaats alstublieft geen kruisjes buiten de hokjes!

Geef aan hoeveel pijn, stijfheid of beperkingen u hebt ervaren tijdens de afgelopen 48 uur door een kruisje te zetten in een van de hokjes.

Onderstaande vragen betreffen de hoeveelheid pijn die u hebt ervaren als gevolg van uw knie. Wilt u bij elke situatie aangeven hoeveel pijn u hebt ervaren tijdens de afgelopen 48 uur.

1. Hoeveel pijn had u

	geen	gering	matig	veel	erg veel
- bij het lopen op een vlakke ondergrond?	☐	☐	☐	☐	☐
- bij het trap op- of aflopen?	☐	☐	☐	☐	☐
- 's nachts in bed?	☐	☐	☐	☐	☐
- tijdens zitten of liggen?	☐	☐	☐	☐	☐
- wanneer u rechtop staat?	☐	☐	☐	☐	☐

Onderstaande vragen betreffen de gewrichtsstijfheid (en niet de pijn) die u hebt ervaren als gevolg van uw knie tijdens de afgelopen 48 uur. Met gewrichtsstijfheid bedoelen we het gevoel dat uw gewricht minder soepel beweegt.

2. Hoe erg was uw <u>gewrichtsstijfheid</u>					erg veel
	geen	gering	matig	veel	
- 's morgens als u voor het eerst wakker wordt?	☐	☐	☐	☐	☐
- na het zitten, liggen of rusten later op de dag?	☐	☐	☐	☐	☐

Onderstaande vragen betreffen uw dagelijks functioneren. Hiermee bedoelen we het vermogen u te verplaatsen en voor uzelf te zorgen. Wilt u voor elk van de onderstaande activiteiten aangeven hoeveel moeite u tijdens de afgelopen 48 uur hebt ervaren als gevolg van uw knie.

3. Hoeveel <u>moeite</u> had u bij					erg veel
	geen	gering	matig	veel	
- trap aflopen?	☐	☐	☐	☐	☐
- trap oplopen?	☐	☐	☐	☐	☐
- opstaan vanuit een stoel?	☐	☐	☐	☐	☐
- staan?	☐	☐	☐	☐	☐
- bukken naar de grond?	☐	☐	☐	☐	☐
- lopen op een vlakke ondergrond?	☐	☐	☐	☐	☐
- instappen / uitstappen van een auto?	☐	☐	☐	☐	☐
- winkelen?	☐	☐	☐	☐	☐
- sokken / kousen aantrekken?	☐	☐	☐	☐	☐
- opstaan van bed?	☐	☐	☐	☐	☐
- sokken / kousen uittrekken?	☐	☐	☐	☐	☐
- in bed liggen?	☐	☐	☐	☐	☐
- in / uit bad gaan?	☐	☐	☐	☐	☐
- zitten?	☐	☐	☐	☐	☐
- gaan zitten op / opstaan van het toilet?	☐	☐	☐	☐	☐
- zware huishoudelijke werkzaamheden?	☐	☐	☐	☐	☐
- lichte huishoudelijke werkzaamheden?	☐	☐	☐	☐	☐

BIJLAGE 3

De VAS schaal

VAS SCALE	Centre Number	Patient Number	Patient Initials	Page Number
				1 of 1

VAS – PIJNBEOORDELINGSSCHAAL																	
Denk a.u.b. goed na over hoeveel pijn u de afgelopen 2 à 3 dagen heeft gehad. Markeer met een pen een streepje op de lijn onderaan die weergeeft hoeveel pijn u heeft gehad. De linkerkant van de lijn staat voor "geen pijn", en de rechterkant van de lijn staat voor "ontzettend veel pijn". Er zijn twee lijnen – één voor uw linker knie (boven) en één voor uw rechter knie (onder). Zet op elke lijn slechts 1 streepje. Datum: <table style="margin: auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> <td style="border: 1px solid black; width: 20px; height: 20px; display: inline-block;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Dag</td> <td></td> <td style="text-align: center;">Maand</td> <td></td> <td style="text-align: center;">Jaar</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> Linker Knie Geen pijn Ontzettende pijn Rechter Knie Geen pijn Ontzettende pijn Pijn L Pijn R 										Dag		Maand		Jaar			
Dag		Maand		Jaar													