

Microfracturering van osteochondrale defecten in de enkel hebben mogelijk aspiratieconcentraat uit de bekkenkam nodig

Gepubliceerd: 20-10-2020 Laatste bijgewerkt: 09-04-2024

Primaire doel: vergelijken van de klinische uitkomsten van de behandeling met BMS ten opzichte van de behandeling met BMS in combinatie met BMAC voor kleine osteochondraaldefecten van de talus. Secundaire doel: vergelijken van de radiologische (CT...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving nog niet gestart
Type aandoening	Bot en gewricht therapeutische verrichtingen
Onderzoekstype	Interventie onderzoek

Samenvatting

ID

NL-OMON49126

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

OUTBACK trial

Aandoening

- Bot en gewricht therapeutische verrichtingen

Synoniemen aandoening

kraakbeenletsel van de enkel; osteochondraaldefect van de talus

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Academisch Medisch Centrum

Overige ondersteuning: Arthrex, Arthrex Inc

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: arthroscopische chirurgie, botmergaspiratie, botmergstimulatie, kraakbeendefect, kraakbeenletsel, talair osteochondraal defect

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

Het verschil in pijn bij staan 2 jaar postoperatief tussen de groepen door middel van een numeric rating scale (NRS, 0-10).

Secundaire uitkomstmaten

Secundaire uitkomstmaten:

- Vragenlijsten: EQ5D, AOFAS, FAOS, NRS (in rust, tijdens hardlopen, tijdens traplopen, tijdens uitvoeren van sport), FAAM, SF-12, Ankle Activity Scale (AAS), return to sports, return to work
- Radiologische uitkomstmaten: CT-scan (diepte, diameter, lengte, kwantitatieve analyse ruimte van het enkelgewricht) en MRI scan (o.a. T2 relaxatie tijden)
- Kosten-effectiviteit van de studie
- Cell-subset analyse
- Complicaties, re-operaties, demographische data

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Enkel distorsies kunnen resulteren in osteochondraal defecten (OCD) aan de talus (kraakbeenletsels aan de enkel) en deze hebben een significante impact op de kwaliteit van leven in patiënten. Wanneer osteochondraaldefecten klein zijn (tot 15mm in diameter), en wanneer conservatieve behandeling onvoldoende is, kan een operatieve behandeling nodig zijn. Voor kleine defecten is de huidige

behandeling arthroskopische beenmergstimulatie (BMS), waarbij het beschadigde kraakbeen verwijderd wordt, en het subchondrale bot wordt gemicrofractureerd. Hierdoor worden de intra-ossale bloedvaten onderbroken en is er toevoer van bloed en beenmergcellen in het defect. Vervolgens wordt een fibrine stolsel gevormd welke stamcellen bevat van het onderliggende beenmerg. Deze chirurgische techniek zou er dan theoretisch voor moeten zorgen dat de kraakbeenlaag teruggroeit als fibrocartilagineus kraakbeen en dat het subchondrale bot zich herstelt. De BMS behandeling heeft een 75% succeskans op de lange termijn. Recent is het aanvullende gebruik van biologische adjuncten populair geworden. Eén van deze adjuncten is bone marrow aspirate concentrate (BMAC). BMAC wordt in het Nederlands ook wel botmergaspiratieconcentraat genoemd. Met een naald wordt beenmerg uit de bekkenkam gehaald (crista iliaca). Hier wordt dan beenmerg opgespoten, welke vervolgens in een speciaal daarvoor gedisgnd apparaat wordt gefilterd, zodat alleen een zeer hoge concentratie beenmergcellen zal overblijven. Nadat dit traject is vervuld kan het aspiraats officieel beenmergconcentraat worden genoemd, aangezien het voor dit traject nog niet geconcentreerd was. BMAC bestaat uit mesenchymale- en hematopoietische stamcellen en groeifactoren. Theoretisch gezien zou dit de kwaliteit van de subchondrale plaat en de kraakbeenreparatie verbeteren, aangezien dit in dierstudies is aangetoond - niet alleen klinisch maar ook radiologisch. Echter, het huidige bewijs voor de behandeling van talaire OCDs met BMAC in de kliniek bij mensen is gelimiteerd en heterogeen. Er is nog nooit een gerandomiseerde trial uitgevoerd die onderzoekt wat het precieze effect is (klinisch en radiologisch, en m.b.t. de kosteneffectiviteit) van BMAC bovenop beenmergstimulatie alleen.

Doel van het onderzoek

Primaire doel: vergelijken van de klinische uitkomsten van de behandeling met BMS ten opzichte van de behandeling met BMS in combinatie met BMAC voor kleine osteochondraaldefecten van de talus.

Secundaire doel: vergelijken van de radiologische (CT + MRI) uitkomsten van de behandeling met BMS ten opzichte van de behandeling met BMS in combinatie met BMAC voor kleine osteochondraaldefecten van de talus.

Tertiaire doel: analyseren of het kosteneffectief omtrent klinische uitkomsten om BMAC + BMS uit te voeren, vergeleken met BMS alleen.

Quartaire doel: analyseren celkarakteristieken van het beenmergaspiraatsconcentraat uit de controlegroep en uit de interventiegroep

Onderzoekopzet

De studie betreft een onderzoeker en patiënt-geblindeerde multicenter gerandomiseerde gecontroleerde trial met een 24 maanden follow-up periode in de kliniek. Alle patiënten die de polikliniek bezoeken (in een van de

participerende centra) voor een symptomatisch talair osteochondraal defect t/m 15mm in diepte en/of diameter (gemeten Antero-Posterieur of lateraal) die bone marrow stimulation op een arthroskopische manier kunnen ondergaan zullen gevraagd worden om mee te doen met de huidige studie. De patiënten zullen de nodige studie-informatie ontvangen en worden geïnformeerd door een onderzoeker van het onderzoeksteam. De patiënten krijgen vervolgens twee weken de tijd om na te denken of ze willen meedoen met de studie. Als willen participeren zullen ze de informed consent tekenen om vervolgens gescreend te worden op de in- en exclusiecriteria die hieronder en hierboven in het huidige ABR document zijn beschreven. Als de patiënten inderdaad aan de richtlijnen voldoen van inclusie krijgen de patiënten een PIN toegewezen, waarmee ze zullen worden ingedeeld (aan de hand van een randomisatieprogramma) in een van de behandeloptiegroepen (BMS met BMAC of BMS zonder BMAC). Daarna zal pre-operatief worden bepaald wat de functie is aan de hand van het documenteren van de Numeric Rating Scale (NRS), EQ5D, de American Orthopaedic Foot and Ankle Hindfoot Score (AOFAS), de Foot and Ankle Outcome Score (FAOS), de Foot and Ankle Ability Measure (FAAM), de Ankle Activity Scale (AAS) en de Short-Form 12 (SF-12) form. Bij de NRS zal worden gevraagd naar pijn bij belasten, pijn bij hardlopen, pijn in rust, pijn bij traplopen en pijn bij het uitvoeren van sport. Deze zal op een schaal van 0-10 (0 = minimale pijn en 10 is maximaal denkbare pijn) worden gerapporteerd. Daarnaast zullen de patiënten als deel van de standaard zorg pre-operatief een CT scan krijgen. Pre-operatief zullen de patiënten ook een MRI in studieverband van hun enkel krijgen. Hierna zullen de patiënten de arthroskopische chirurgie ondergaan. Tijdens de operatie zal er beenmerg geaspireerd worden uit de crista iliaca bij beide groepen patiënten. Dit beenmerg zal worden geconcentreerd. Hierna zal een deel van het concentraat worden geïnjecteerd in de interventiegroep. Dit zal niet gebeuren in de controlegroep. Echter zal er bij beide patiëntengroepen analyses worden gedaan met betrekking tot de celkarakteristieken van het geconcentreerde beenmergaspiraat. Ook zal er bij beide patiëntengroepen bone marrow stimulation worden uitgevoerd. Wanneer deze is uitgevoerd komen er vanuit het subchondrale bot beenmerg omhoog naar het kraakbeenoppervlakte. De patiënten zullen post-operatief worden gevolgd via ons online systeem CASTOR (hetzelfde systeem waarmee de patiënten de pre-operatieve vragenlijsten hebben ingevuld). Ze zullen worden gevolgd op 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar post-operatief. Naast de hierboven genoemde scores zullen ze ook de Ankle Activity Scale (AAS) invullen, welke de terugkeer naar sport en de post-operatieve sport activiteiten zal bepalen. Pre-operatief en post-operatief zullen ook dagboeken worden ingevuld om de kosteneffectiviteit van de BMAC additioneel aan de BMS te bepalen. Op 2 weken, 1 en 2 jaar na de operatie zal er als deel van de standaard klinische zorg een CT scan worden gemaakt. Ook zal er op 1 en 2 jaar na de operatie een MRI worden gemaakt welke ook deel uitmaakt van de standaard klinische zorg. Hiermee kunnen de radiologische uitkomsten worden getest en vergeleken. Poli controles zoals gewoonlijk zullen worden uitgevoerd op 2 weken, 6 weken, 3 maanden, 1 en 2 jaar na de operatie. Op 2 weken en 6 weken zullen er geen lijsten worden afgenomen bij de patiënten maar deze controles gelden als complicatie assessment. Additioneel hieraan kan de behandelend arts, buiten

studieverband en op indicatie of wens een follow-up van 6 maanden na de operatie uitvoeren bij de patiënt.

Een interim analyse zal worden uitgevoerd op 1 jaar na de operatie om de complicaties en klinische resultaten te analyseren.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Beide groepen worden operatief behandeld door middel van arthroskopische bone marrow stimulation (beenmergstimulatie, BMS). Voordat er bij beide groepen arthroskopische BMS zal plaatsvinden zal er beenmerg worden geaspireerd uit de heup (crista iliaca). Uiteraard wordt dit steriel gedaan en wanneer de patiënt al onder narcose is. Het gebied rondom de crista iliaca wordt steriel afgedekt en met behulp van een Jamashidi puncture wordt er beenmergaspiraats uit het beenmerg verkregen. Dit zal 120 cc (mL) zijn. Hierbij wordt de naald elke 5 cc een kwartslag gedraaid, en 2 mm teruggetrokken na elke 20cc. De 120cc gaat in het Angel system voor ongeveer 22 minuten. Deze zal het aspiraats centrifugeren om zo een geconcentreerd preparaat te verkrijgen. Uiteindelijk zal er 2mL uit het apparaat komen (geconcentreerd beenmergaspiraats). 1cc beenmergaspiraats van de 2cc zal worden gemixt een steriel cup met 1cc fibrinogeen (in totaal 2cc). Hierna wordt er tisseel gepakt. Tisseel bevat eigenlijk 2 spuit, elk 2cc (dus in totaal 4cc). Een spuit bevat 2cc fibrinogeen en de andere spuit 2cc thrombine. Van het fibrinogeen wordt 1cc weggespoten (dat is de blauwe spuit). Deze spuit bevat hierdoor nog enkel 1cc en deze 1cc wordt dan aangevuld met 1cc BMAC, zodat er een mengsel van 2cc is in een spuit (1cc BMAC, 1cc fibrinogeen). Dit mengsel wordt goed vermengd zodat een egale en gelijke hoeveelheid en verdeelde vloeistof ontstaat. De andere spuit bevat nog steeds 2cc thrombine. Omdat er louter 1cc BMAC in het mengsel zit blijft er 1cc over. Dit zal verstuurd worden naar het lab ter celkarakteristieken analyse (dit gebeurt bij zowel de controlegroep als de interventiegroep). Tijdens 22 minuten-durende cycling spin van het Arthrex Angel Apparaats zal er een arthroskopische anterieure dan wel posterieure procedure van de enkel plaatsvinden. Arthroskopische BMS bestaat uit het verwijderen van de instabiele / necrotische kraakbeenlaag van de talus. Hieronder zal het subchondrale bot verwijderd worden totdat er gezond en vitaal subchondraal bot wordt bereikt in de talus. Hierna zal er microfracturering van het subchondrale bot plaatsvinden door het boren van meerdere gaatjes. Na deze microfracturering zal er 1mL opgezogen worden met een Jamashidi naald en naar het lab worden gestuurd ter analyse. Dit zal in de controle-groep en in de interventiegroep plaatsvinden. Zo kunnen de celkarakteristieken tussen het geconcentreerde beenmerg uit de crista iliaca vergelijken met het niet-geconcentreerde beenmerg uit de talus. De controlegroep zal alleen BMS krijgen, geen beenmergaspiraatsconcentraatsinsertie. De interventiegroep zal BMS en beenmergaspiratieconcentraatsinsertie ontvangen. Bij de interventiegroep wordt namelijk 2cc van het mengsel van de 4cc (0.5cc BMAC, 0.5cc fibrinogeen, 1cc thrombine) worden geïnjecteerd. Het geïnjecteerde mengsel zal 8-10 minuten moeten drogen alvorens de arthroskopische portals kunnen worden verwijderd om deze vervolgens te hechten en de operatie zal worden gefinaliseerd. De nabehandeling zal gelijk zijn (6 weken onbelast door middel van een drukverband). Tijdens de periode van 6 weken onbelaste nabehandeling zal er worden gefocust op range of motion oefeningen. Na 6 weken kan de patient gaan belasten en langzaam, onder supervisie van een fysiotherapeut, gaan terugkeren naar activiteiten en naar sport.

Inschatting van belasting en risico

Wij schatten het risico laag in. De patiënten ondergaan beenmergpunctie op de operatiekamer in een zeer steriele omgeving. Zij zijn tijdens deze procedure onder narcose, waardoor zij de operatie en de beenmergpunctie niet voelen. Het centrifugeren en het filtreren wat vervolgens plaatsvindt vindt parallel aan de arthroscopie plaats waardoor dit geen extra operatietijd kost (gunstig voor patiënt en chirurg). Bijwerkingen beschreven bij de procedure van beenmergpunctie zijn pijn, hematoom, hb dalingen bij zeer grote hoeveelheden beenmergafname (wat niet gebeurt in onze studie) en oppervlakkige infecties ter plaatse van de punctie. Risico's en complicaties geassocieerd met enkelarthroscopie in het algemeen kunnen bloeding, infectie, veneuze thrombose en schade aan oppervlakkige zenuwen zijn. Het risico van de interventiegroep is gelijk aan de controlegroep (beenmergstimulatie met aspiratie van beenmerg uit de bekkenkam).

Ook de belasting is beperkt in onze optiek. Belasting is voornamelijk veroorzaakt door de pre- en postoperatieve vragenlijsten die ingevuld moeten worden. Preoperatief en postoperatief zullen de patiënten de polikliniek niet vaker bezoeken dan bij de standaardbehandeling, ook de pre- en post-operatieve radiologie is niet extra omdat het deelt uitmaakt van de standaard klinische zorg.

Contactpersonen

Publiek

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Wetenschappelijk

Academisch Medisch Centrum

Meibergdreef 9
Amsterdam 1105AZ
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)

65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

- Patiënten met een symptomatisch OCD van de talus die arthroscopische nettoyage en microfracturering ondergaan.
- OCD met een diepte en/of diameter van kleiner of gelijk aan 15mm op CT scan in de mediale-laterale en/of anteroposterieure richting.
- Leeftijd: 18 jaar of ouder
- Intact kraakbeen van het enkelgewricht Kallegan-Lawrence stadiering 0-1

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

- Concomitante osteochondraallaesie van de tibia
- Enkel osteoarthrose graad 2 of 3
- Enkel fractuur binnen 6 maanden voor geplande arthroscopie
- Inflammatoire arthropatie (reumatoïde artritis)
- voorgeschiedenis of terugkerende hemopoetische ziekten of immunotherapie
- Acute of chronische enkelinstabiliteit
- Gebruik van voorgeschreven orthopedische schoenen
- Andere aanwezige pijnlijke of invaliderende ziekte van de onderste extremiteit
- Zwangerschap
- Geïmplanteerde pacemaker
- Participatie in eerdere trials <1 jaar waarbij de patient werd blootgesteld aan radiatie (radiographs / CT)
- Geen vragenlijsten kunnen invullen
- Geen informed consent
- Anamnestic HIV positief of hepatitis B of C infectie

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Interventie onderzoek
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Gerandomiseerd
Blindering:	Enkelblind
Controle:	Actieve controle groep
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving nog niet gestart
(Verwachte) startdatum:	01-09-2020
Aantal proefpersonen:	72
Type:	Verwachte startdatum

In onderzoek gebruikte producten en hulpmiddelen

Generieke naam:	Arthrex Angel System
Registratie:	Geregistreerd voor gebruik zoals toegepast in onderzoek

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	20-10-2020
Soort:	Eerste indiening
Toetsingscommissie:	METC Amsterdam UMC

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL67715.018.19