

VU Research Portal

Continuous-flow cryocompression therapy after hip fracture surgery

Leegwater, N.C.

2018

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Leegwater, N. C. (2018). *Continuous-flow cryocompression therapy after hip fracture surgery*. [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 9

Nederlandse samenvatting

In dit proefschrift worden verschillende aspecten belicht van continue-stroming cryocompressietherapie (CSCT). Deze therapie wordt toegepast na heupfractuurchirurgie met de intentie pijn te verlichten en postoperatief bloedverlies te verminderen. Door de werkzaamheid en de thermodynamische eigenschappen van CSCT te bepalen wordt gepoogd de manier waarop CSCT werkt te verklaren. Daarnaast wordt middels een mesenchymaal stamcel (MSC) model inzicht gegeven over de totstandkoming van het waargenomen effect van cryotherapie op deze MSC's. Grondige kennis van deze aspecten kunnen klinici ondersteunen in de besluitvorming deze therapie te gebruiken voor heupfractuurpatiënten die herstellen na een operatie.

Cryotherapie technieken, indicaties en uitkomsten

Traditioneel wordt bij cryotherapie gebruikgemaakt van een bevroren substraat of ijswater, en tegenwoordig bestaat er een scala aan commercieel beschikbare machines die deze therapie toepassen. Hoewel elk apparaat hetzelfde principe van cryotherapie toepast, zijn er duidelijke verschillen. De eerste ontwerpen pasten cryotherapie intermitterend toe (de koelwrap diende handmatig opnieuw gekoeld te worden), terwijl de hedendaagse varianten zijn uitgerust met een interne pomp waarmee de continue-stroom van ijswater kan worden gereguleerd en waarmee tevens dynamisch pneumatische druk kan worden gegenereerd. De pneumatische druk zorgt ervoor dat het doelgebied wordt gecompriëerd en daarmee de werkzaamheid verbeterd¹. In **hoofdstuk 2** geven we een overzicht van de effectiviteit van op vloeistof gebaseerde, continue-stroming cryotherapie met én zonder pneumatische druk in de acute herstelfase van de chirurgische behandeling van musculoskeletale letsels van de onderste extremiteit.

Uit dit overzicht is op te maken dat cryotherapie wordt toegepast na totale knie arthroplastiek (TKA)^{2,3}, unicondylaire knie arthroplastiek⁴, voorste kruisband reconstructie⁵⁻¹⁰, voetfracturen¹¹, arthroscopie¹² en totale heup arthroplastiek (THA)¹³⁻¹⁵. De helft van toepassingen van cryotherapie als pijnstiller betrof kniechirurgie. In de lijn der verwachting worden in de herstelfase van TKA en unicondylaire knie arthroplastiek hoge postoperatieve pijnscores gerapporteerd, die postoperatieve mobilisatie kunnen vertragen. Hoewel cryotherapie vaak deel uitmaakt van een multimodale pijnbestrijdingstrategie, blijkt dat slechts één onderzoek uit ons overzicht een duidelijk pijnstillend effect na TKA vond¹³, en de overige studies geen klinisch effect op pijn of postoperatief bloedverlies vonden. De minimale effectiviteit van cryotherapie na TKA wordt bevestigd in meta-analyses^{2,3}, maar de pneumatische druk lijkt de effectiviteit iets te verbeteren. In tegenstelling tot kniechirurgie

zijn er na electieve THA vanwege eindstadium osteoarthrose (THA-OA) slechts enkele studies die het pijnstillend effect van cryotherapie onderzoeken. In twee van deze studies wordt er een interessante afname in vroege pijnscores gevonden en tevens ook enige afname van analgeticagebruik. Er zijn echter geen aanwijzingen dat postoperatief bloedverlies wordt verminderd door cryotherapie. Opmerkelijk genoeg is er slechts één studie die de werkzaamheid van cryotherapie na acuut bottrauma heeft onderzocht¹¹. Stöckle et al. vonden geen pijnstillende werking van cryotherapie, maar demonstreerden wel een afname van de postoperatieve zwelling na voetfractuurchirurgie. Het is opmerkelijk dat CSCT niet vaker wordt ingezet bij fracturen, aangezien fracturen meestal gepaard gaan met wekedelentrauma en oedeem die beide verergerd worden door een noodzakelijke chirurgische fixatie. Door dit tweevoudige trauma zullen deze patiënten, en in het bijzonder patiënten met uitgebreid wekedelentrauma - zoals bij heupchirurgie - het meest profiteren van CSCT.

Cryotherapie wordt beschouwd als veilig. Slechts 1,51% van de patiënten (9 op de 596) die met cryotherapie werden behandeld rapporteerde milde bijwerkingen, welke verdwenen bij het staken. Daarnaast is de incidentie van ernstige cryotherapie-gerelateerde complicaties met ongeveer 0,0023% laag¹⁸.

De studie in **hoofdstuk 2** geeft een duidelijk overzicht waaruit valt te concluderen dat er behoorlijke behandelheterogeniteit bestaat en er slechts één studie is verricht naar de werkzaamheid bij fracturen. Alle studies pasten cryotherapie toe op een andere manier; duur, frequentie, type apparaat, gebruik van een pneumatische druk (statisch of dynamisch) component en temperatuurinstelling. Deze variatie illustreert een gebrek aan een *evidence-based* behandelalgoritme. Huidige aanbevelingen zijn veelal gebaseerd op oude data en *expert opinions*, die vervolgens gebaseerd zijn op klinische uitkomsten¹³. Aangezien elk doelgebied op het lichaam uniek is, zal dit behandelalgoritme variëren per doelgebied. Toekomstig onderzoek moet zich richten op een beter begrip van de fysiologische effecten van koeling. Aansluitend zou een algoritme moeten worden geformuleerd dat de werkzaamheid van deze therapie optimaliseert.

Cryotherapie na heupchirurgie

In **hoofdstuk 3** hebben we de werkzaamheid van CSCT na THA-OA onderzocht. We hebben aangetoond dat CSCT postoperatief bloedverlies verminderd op dag 1 en dat deelnemers positief zijn over hun ervaringen met CSCT. Desondanks werden er geen effecten gevonden op postoperatieve pijn of gebruik van pijnstillende medicatie. Vlak na de afronding van deze studie werden er *fast-track* protocollen ingevoerd bij deze categorie patiënten in ons

ziekenhuis. In deze protocollen wordt er gestreefd naar een snelle en intensieve postoperatieve mobilisatie. Het in onderzoeksverband vaststellen van de werkzaamheid van cryotherapie bij deze categorie patiënten, parallel aan deze protocollen, lijkt niet haalbaar in een klinische setting. Gezien de relatieve gelijkheid tussen THA-OA en heupfractuurpatiënten, de hevige postoperatieve pijn die heupfractuurpatiënten ervaren^{16,19}, en de positieve bevindingen in onze THA-OA studie hebben we een grotere variant van deze studie uitgevoerd bij een heupfractuurpopulatie.

Heupfractuurpatiënten zijn een heterogene groep die nagenoeg altijd chirurgische behandeling behoeft in de vorm van gecanuleerde schroeven, dynamische heupschroef of met een intramedullaire heupnagel, afhankelijk van het fractuurtype en het patiëntenprofiel^{20,21}. Bij heupfractuurpatiënten is de farmacodynamiek en -kinetiek door hoge leeftijd en comorbiditeit veranderd, wat tot een verkleind therapeutisch raamwerk leidt en waardoor er minder ruimte is voor het gebruik van opioïde-gebaseerde pijnstilling. De combinatie van een verkleind raamwerk en de pijnlijke aard van een heupfractuur maakt het verzorgen van goede pijnstilling voor deze categorie patiënten uitdagend^{16,19}. In **hoofdstuk 4 en 5**, worden respectievelijk het ontwerp en de resultaten van onze multicenter studie besproken, waarin we de werkzaamheid van CSCT in de postoperatieve herstelfase van heupfractuurpatiënten onderzochten. We toonden een milde afname aan in pijnbeleving na drie dagen complete (volgens protocol) afgeronde behandelingen, maar er werden geen verschillen gevonden in het gebruik van pijnstillende medicatie of bij de andere uitkomsten. De afname in pijn werd echter niet gevonden in de *intention-to-treat* analyse, waar 28% ongemak rapporteerde (overwegend koude intolerantie) en 15,6% voortijdig uitviel (meestal bij de eerste behandeling). De overige deelnemers waren over het algemeen positief over hun ervaringen met CSCT. Er werden geen verschillen gezien in complicaties tussen de groepen.

In **hoofdstuk 5** wordt voor het eerst de werkzaamheid van de niet-farmacologische pijnstillende interventie CSCT beschreven in een kwetsbare oudere heupfractuurpopulatie. Het doen van onderzoek met kwetsbare ouderen is uitdagend gezien afgenomen begrip en onvermogen om specifieke studiehandelingen te begrijpen extra stressoren en onrust met zich mee kunnen brengen, die beide weer gerelateerd zijn aan toegenomen pijnperceptie. Dit kan een behandelingsmaskeren²². Deze stressoren kunnen ook de hoge uitval in onze studie verklaren, aangezien onbegrip jegens studiespecifieke handelingen zeer waarschijnlijk leidt tot niet-meewerkende deelnemers. We hebben geen significante afname in het gebruik van pijnstillende medicatie of postoperatief bloedverlies kunnen aantonen. De indrukwekkende 50% afname in het gebruik van pijnstillers door CSCT die eerder genoemd werd lijkt

onrealistisch¹³, mede gezien het feit dat de overige studies uiteenlopende resultaten rapporteren over de werkzaamheid^{14,15}.

In subanalyses werd geen relatie gevonden tussen het type operatie en effectiviteit van CSCT. Postoperatieve pijn wordt veroorzaakt door zowel wekedelen- als bottrauma. Bij de minimaal invasieve operatietechnieken van de intramedullaire heupnagel, dynamische heupschroef en de gecanuleerde schroeven staat de gestabiliseerde fractuur nog pijnlijke microbeweging toe¹⁹. Terwijl bij (hemi-)arthroplastiek de fractuur verwijderd wordt ten koste van een groter dissectievlak c.q. wekedelentrauma. Om die reden zijn dynamische pijnscores (bij beweging) lager na (hemi-)arthroplastiek en fixatie van niet-verplaatste heupfracturen waar fractuurbeweging niet aanwezig is¹⁹. We hypothetiseren dat CSCT alleen pijn verminderd die veroorzaakt wordt door het wekedelentrauma, en dat het de diepere, door bot veroorzaakte pijn ongemoeid laat. Daarom werd statische pijn (in rust) gemeten in tegenstelling tot dynamische pijn, dat ook een deel van de pijn vanuit fractuur microbeweging incorporeert. Pijn door bottrauma en gerelateerde microbeweging zijn pijnlijker dan wekedelentrauma omdat het periost de laagste pijndrempel heeft van de somatische weefsels. Op dit moment is vanuit de huidige beschikbare onderzoeken en literatuur niet duidelijk of koeling van CSCT penetreert tot botniveau, waar het botgerelateerde pijn verminderd. Om die reden zijn toekomstige studies nodig die pijn onderzoeken tijdens specifieke handelingen, zoals lopen, om zo een klinisch pijnstillend effect op botgerelateerde pijn vast te stellen.

Continue-stroming cryocompressietherapie thermodynamica

Het pijnstillende effect van cryotherapie loopt uiteen bij verschillende behandelindicaties zoals THA, TKA en na fixatie of hemiarthroplastiek van heupfracturen. Verder is het ook niet duidelijk hoe cryotherapie zijn pijnstillende effect sorteert. Twee theorieën bestaan: een oppervlakkige route waarin cryotherapie een interactie heeft met zenuwgeleiding, of een diepe route waar het interfereert met weefselmetabolisme en immunomodulatie, of een combinatie van deze theorieën. De minimale werkzaamheid die gevonden wordt bij TKA en de uiteenlopende resultaten die gevonden worden in de weinige THA studies zijn raadselachtig, maar kunnen mogelijk worden verklaard door een variatie in de omvang van het wekedelentrauma. Een groot verschil tussen de knie en de heup is de omvang van een bindweefsellaag. Bij de knie ontbreekt er praktisch een isolerende bindweefsellaag, terwijl deze laag in de heup enkele centimeters dik kan zijn. Deze bind- en vetweefsellaag speelt een belangrijke rol bij het koelen van weefsel want bestaat een omgekeerde relatie tussen de

penetratie van cryotherapie en de dikte van deze onderhuidse bindweefsellaag²³. Deze omgekeerde relatie kan het ontbreken van een effect in THA verklaren.

In **hoofdstuk 6**, hebben we met simpel numeriek model temperatuur in de diepere weefsels getracht te voorspellen tijdens CSCT in postoperatieve heupfractuurpatiënten, waarbij huidtemperatuur als parameter werd gebruikt. Daarnaast hebben we een associatie tussen de verdeling van weefseltemperatuur en pijnafname onderzocht om op deze manier een cryotherapie-geïnduceerde pijnverlichting van het wekedelentrauma vast te stellen. Hiermee trachten we onze hypothese te onderschrijven welke stelt dat: CSCT het botniveau niet bereikt, maar dat een toegenomen penetratie van weke delen is geassocieerd met een afname in pijnbeleving. Deze associatie zou kunnen ondersteunen dat klinisch waargenomen pijnverlichting door CSCT voortkomt uit een pijnreductie van het wekedelentrauma. We hebben gevonden dat CSCT tot 3 cm diepte de temperatuur verlaagd in heupfractuurpatiënten. Tweeënvierde procent van onze patiënten had een bindweefsellaagdikte van minder dan 3 cm, dus bij deze cachectische patiënten verlaagt CSCT de temperatuur op het botniveau. Dit kan implicaties hebben voor botgenezing indien de therapie voor langere tijd wordt toegepast en de relatieve hypothermie hiermee voortduurt. Echter, we hebben geen associatie gevonden tussen weefseltemperatuurverdeling en pijnreductie. Pijn in heupfractuurpatiënten wordt niet uitsluitend veroorzaakt door het wekedelentrauma, maar ook vanuit dieper spier- en bottrauma. Het pijnstillende effect van cryotherapie op de huid is kennelijk van onvoldoende omvang om voor patiënten opgemerkt te worden. Mogelijk dat er een gelijkwaardige of grotere hoeveelheid pijn veroorzaakt wordt door het spier- en bottrauma dat met een heupfractuur gepaard gaat. Het ontbreken van een associatie tussen weefseltemperatuurverdeling en pijnverlichting illustreert de hypothese die stelt dat CSCT alleen pijnstillend op de huid werkt en spier- of botweefsel onvoldoende koelt om hier ook pijnverlichting te geven.

Effecten van cryotherapie in een mesenchymaal stamcelmodel

Cryotherapie wordt gebruikt om pijn te verlichten in verschillende musculoskeletale letsels, ondanks dat het effect op de cellen die verantwoordelijk zijn voor botgenezing, onbekend is. Het is wel bekend dat cryotherapie weefselmetabolisme verlaagd²⁴, maar in het geval van een fractuur of een fixatie van een fractuur is een verhoogd metabolisme gewenst zodat zich een fractuurcallus kan vormen met aansluitend botremodellering, en uiteindelijk botgenezing. Onze resultaten in **hoofdstuk 6**, waaruit bleek dat CSCT in staat is de temperatuur op het botniveau te verlagen in cachectische patiënten, zette ons ertoe om te onderzoeken of

cryotherapie ook nadelige invloed heeft op proliferatie en differentiatie van osteoblast voorlopercellen. Deze cellen zijn verantwoordelijk voor botgenezing en een verminderde functie van deze cellen kan leiden tot een *delayed-union* of *non-union*.

In **hoofdstuk 7** presenteren we de resultaten van de invloed van hypothermie in een MSC-model die gekweekt werden in een hypoxisch milieu. Hiermee geven we inzicht over de totstandkoming van het waargenomen effect van cryotherapie op MSC's. In deze experimenten gebruikten we hypoxemie als surrogaat voor een doorgemaakte fractuur. De combinatie van hypothermie en hypoxemie verlaagde *VEGF-165* gen- en eiwitexpressie, wat een marker is voor vasculogenese. Alhoewel differentiatie en proliferatie van MSC's niet beïnvloed werden, kan het stilleggen van *VEGF-165* gen- en eiwitexpressie implicaties hebben voor de vascularisatie van het fractuurcallus, dit laatste is een later stadium van botgenezing. Deze *in vitro* resultaten impliceren dat behandeling met hypothermie *in vivo* om pijn en inflammatie te verminderen waarschijnlijk geen nadelige gevolgen heeft voor de vroege stadia van botgenezing, maar mogelijk wel voor de latere stadia.

Onze studie is de eerste die de *in vitro* effecten beschrijft van hypothermie in een MSC-model in hypoxische condities, maar meer *in vivo* onderzoek is nodig om harde conclusies te kunnen trekken over het effect van cryotherapie op botgenezing. Bij onze resultaten van **hoofdstuk 6** is op te merken dat CSCT de temperatuur verlaagd naar een gelijkwaardig niveau dat gebruikt is in de MSC-experimenten in **hoofdstuk 7**. Daarom kan de toepassing van CSCT mogelijk nadelige gevolgen hebben voor de latere stadia van botgenezing indien deze voor een langere tijd toegepast wordt.

Conclusies

De studies die besproken worden in dit proefschrift hebben geleid tot de volgende conclusies over de toepassing van CSCT na heupfractuur chirurgie en hypothermie:

- Cryotherapie wordt voornamelijk toegepast na (semi-)electieve chirurgie. Het wordt op een heterogene manier toegepast en blijkt veilig en geeft daarnaast een milde afname van morfinegebruik en bloedverlies;
- Continue-stroming cryocompressietherapie therapie verlaagd postoperatief bloedverlies na THA-OA één dag na de operatie, het verminderd de pijn niet;
- Continue-stroming cryocompressietherapie therapie geeft geen pijnstillende voordelen in de acute herstelperiode na heupfractuurchirurgie, daarnaast vermindert het ook het postoperatief bloedverlies niet;

- Verlaging van de weefseltemperatuur CSCT en pijnbeleving van heupfractuurpatiënten zijn niet gerelateerd. Dit kan suggereren dat cryotherapie-geïnduceerde pijnverlichting voortkomt uit vermindering van huid-gerelateerde pijn, in plaats van spier- of botgerelateerde pijn;
- Hypothermie vermindert *VEGF-165* gen- en eiwitexpressie, maar heeft geen invloed op de differentiatie of apoptose van MSC die gekweekt worden in een hypoxisch milieu. Dit impliceert dat hypothermie-behandeling *in vivo*, toegepast voor pijnverlichting en vermindering van inflammatie, waarschijnlijk de vroege stadia van botgenezing niet schaadt.

Referenties

1. Holwerda SW, Trowbridge CA, Womochel KS and Keller DM. Effects of cold modality application with static and intermittent pneumatic compression on tissue temperature and systemic cardiovascular responses. *Sports Health* **5**, 27–33 (2013).
2. Adie S, Naylor JM and Harris I. Cryotherapy after total knee arthroplasty a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Arthroplasty* **25**, 709–715 (2010).
3. Song, M. *et al.* Compressive cryotherapy versus cryotherapy alone in patients undergoing knee surgery: a meta-analysis. *Springerplus* **5**, 1–12 (2016).
4. Holmström A and Hårdin BC. Cryo/Cuff compared to epidural anesthesia after knee unicompartmental arthroplasty. *J. Arthroplasty* **20**, 316–321 (2005).
5. Barber FA, McGuire DA and Click S. Continuous-flow cold therapy for outpatient anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* **14**, 130–5 (1998).
6. Cohn BT, Draeger RI and Jackson DW. The effects of cold therapy in the postoperative management of pain in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sports Med.* **17**, 344–349 (1989).
7. Daniel DM, Stone ML and Arendt DL. The effect of cold therapy on pain, swelling, and range of motion after anterior cruciate ligament reconstructive surgery. *Arthroscopy* **10**, 530–533 (1994).
8. Dervin GF, Taylor DE and Keene GC. Effects of cold and compression dressings on early postoperative outcomes for the arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction patient. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* **27**, 403–406 (1998).
9. Konrath GA, Lock T, Goitz HT and Scheidler J. The use of cold therapy after anterior cruciate ligament reconstruction. A prospective, randomized study and literature review. *Am. J. Sports Med.* **24**, 629–633 (1996).
10. Ohkoshi Y. *et al.* The effect of cryotherapy on intraarticular temperature and postoperative care after anterior cruciate ligament reconstruction. *Am. J. Sports Med.* **27**, 357–362 (1999).
11. Stockle U, Hoffmann R, Sudkamp NP and Haas N. Continuous cryotherapy--progress in therapy of post-traumatic and postoperative edema. *Unfallchirurg* **98**, 154–159 (1995).
12. Woolf SK, Barfield WR, Merrill KD and McBryde AMJ. Comparison of a continuous temperature-controlled cryotherapy device to a simple icing regimen following outpatient knee arthroscopy. *J. Knee Surg.* **21**, 15–19 (2008).
13. Albrecht S. *et al.* Cryotherapy as analgesic technique in direct, postoperative treatment following elective joint replacement. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* **135**, 45–51 (1997).
14. Scarcella JB and Cohn BT. The effect of cold therapy on the postoperative course of total hip and knee arthroplasty patients. *Am. J. Orthop.* **24**, 847–52 (1995).
15. Saito N, Horiuchi H, Kobayashi S, Nawata M and Takaoka K. Continuous local cooling for pain relief following total hip arthroplasty. *J. Arthroplasty* **19**, 334–337 (2004).
16. Chung F, Ritchie E and Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery. *Anesth. Analg.* **85**, 808–16 (1997).
17. Chan EY, Blyth FM, Nairn L and Fransen M. Acute postoperative pain following hospital discharge after total knee arthroplasty. *Osteoarthr. Cartil.* **21**, 1257–1263 (2013).
18. Wilke B and Weiner RD. Postoperative cryotherapy: risks versus benefits of continuous-flow cryotherapy units. *Clin. Podiatr. Med. Surg.* **20**, 307–22 (2003).
19. Foss NB, Kristensen MT, Palm H and Kehlet H. Postoperative pain after hip fracture is procedure specific. *Br. J. Anaesth.* **102**, 111–116 (2009).
20. Parker MJ and Handoll HHG. Gamma and other cephalocondylic intramedullary nails versus extramedullary implants for extracapsular hip fractures in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2008). doi:10.1002/14651858.
21. Parker MJ and Gurusamy KS. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2011). doi:10.1002/14651858.
22. Pinto PR, McIntyre T, Ferrero R, Almeida A and Araújo-Soares V. Risk factors for moderate and severe persistent pain in patients undergoing total knee and hip arthroplasty: a prospective predictive study. *PLoS One* **8**, (2013).
23. Otte JW, Merrick MA, Ingersoll CD and Cordova ML. Subcutaneous adipose tissue thickness alters cooling time during cryotherapy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **83**, 1501–1505 (2002).
24. Erecinska M, Thoresen M and Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **23**, 513–530 (2003).
25. Schaser K-D. *et al.* Prolonged superficial local cryotherapy attenuates microcirculatory impairment, regional inflammation, and muscle necrosis after closed soft tissue injury in rats. *Am. J. Sports Med.* **35**, 93–102 (2007).

26. Horst K *et al.* Long-term effects of induced hypothermia on local and systemic inflammation - results from a porcine long-term trauma model. *PLoS One* **11**, e0154788 (2016).
27. Kolar P, Gaber T, Perka C, Duda GN and Buttgerit F. Human early fracture hematoma is characterized by inflammation and hypoxia. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **469**, 3118–3126 (2011).