

# Autologisten rustosolusiirteiden käyttö ja kokemukset Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

Martti Suokas, Antti Joukainen, Heikki Kröger

Ortopedian, traumatologian ja käsikirurgian klinikka, Kuopion yliopistollinen sairaala

Cartilage defect is a common finding in knee arthroscopy. Only few treatment options achieve durable cartilage and may prevent defect progression and osteoarthritis. One of them is autologous chondrocyte implantation (ACI) which has been used in Kuopio University Hospital since 2003. We surveyed short- to mid-term results by using patient completed knee outcome scales. Patients who returned outcome scales (n=18), with average follow-up time of 66 months attained mean Lysholm score 60,7 points (31-92) and Cincinnati 48,9 points (16-100). One patient had been treated with total knee arthroplasty and one with patellofemoral arthroplasty. 4 patients were considered to have a graft failure in second look arthroscopy.

Nivelruston vauriot altistavat artroosin kehittymiselle, tosin tietoa traumaattisen rustovaurion käyttäytymisestä on vähän. Vaikeissa tapauksissa rustovamma aiheuttaa merkittävää toimintakyvyn ja elämänlaadun laskua, toisaalta lähes oireettomuus ja aktiviteettitason säilyminenkin on mahdollista. Johtuen nivelruston huonosta regeneraatiokyvystä vauriot paranevat huonosti ja muodostavat korkeintaan arpirustoa (1-3).

Eri indikaatioilla tähystetyistä polvista rustovammoja on löytynyt 60 %:lla potilaista. Periaatteessa rustosolusiirreleikkaukseen soveltuviin gradus 3–4 rustovaurioiden esiintyvyys kaikista tähystyksistä on todettu olevan 9 % luokkaa alle 50-vuotiailla (4).

Nivelruston vaurioiden korjaukseen on kehitetty erilaisia menetelmiä. Tähystyksen yhteydessä tehtävät ruston puhdistustoimenpide (debridement) ja irtopalojen poisto voivat helpottaa oireita, mutta ne eivät korjaa rustovauriota. Rustoa korjaavina menetelminä on nykyisin käytössä luuydintä stimuloivat menetelmät (Steadmanin mikrofraktuura-tekniikka, Pridien poraus), rusto-luusyinterien siirto rustopuutosalueelle (OATS) ja kasvatettujen autologisten rustosolujen siirto (5,6). Mesenkymaalisten kantasolujen käyttöä rustovaurion korjauksessa tutkitaan laajasti ja lyhyen ajan seurannassa tulokset näyttävät hyviltä (7,8).

Rustovaurion korjaus autologisella siirteellä teh-

dään kaksivaiheisesti. Ensimmäisessä tähystysleikkauksessa otetaan terveestä nivelrustosta laboratorioviljelyä varten noin 300 mg rustoa, josta entsyymattisen hajotuksen jälkeen kasvatetaan rustosoluja tarpeellinen määrä. Toisessa leikkauksessa n. 4 viikon jälkeen siirretään viljelty rustosolut periosti- tai kollageeniläpän alle. Tutkimusnäyttöä menetelmän toimivuudesta on ja hyviä tuloksia on raportoitu 77-88 %:lla potilaista (9-11). Samaa menetelmää edelleen kehitettynä soveltava MACI (Matrix-induced Chondrocyte Implantation), jossa kasvatetut rustosolut siirretään vaurioon huovan kaltaisen tyyppin I/III kollageenista koostuvan implantin sisään viljeltynä. Versiota, jossa rustosolut istutetaan hyaluronaatin bentsyyliesteristä valmistetussa implantissa, tunnetaan Hyalograft-C nimellä. Tässä versiossa rustosolut istutetaan implanttiin, jonka kolmiulotteisessa rakenteessa rustosolut mahdollisesti pystyvät paremmin tuottamaan soluväliainetta ympärilleen ja säilyttämään erilaistumattomat ominaisuudet pidempään. Etuna molemmissa menetelmissä on mahdollisuus tehdä leikkaus täysin tähystyksessä. Kliinisissä tuloksissa ACI, MACI ja Hyalograft-C ovat lähes yhteneväiset (12,13). Autologista rustosolusiirrettä on voitu käyttää hoitona rustovaurioissa kun nivelessä ei ole edennyttä artroosia, nivel on stabiliteetiltään sekä mekaanisilta akseleiltaan hyvä ja yleisesti

käytetyt yksinkertaisemmat korjausmenetelmät eivät sovellu hoitoon tai niiden teho ei ole ollut riittävä. Autologisen rustosolusiirteiden tai rusto-luusylinterien käyttöä suositellaan erityisesti suurten rustopuutosten hoidoksi (yli 2,5 cm<sup>2</sup>) ja potilaille, joilla vaatimustaso on suuri (14).

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää KYS:ssa tehtyjen ACI-toimenpiteiden tuloksia.

## Aineisto ja menetelmät

Tutkimukseen otettiin mukaan kaikki KYS:ssa vuodesta 2003 alkaen rustosolusiirteellä hoidetut potilaat (taulukko 1). Potilastiedot haettiin toimenpitekoodin (NGF40) mukaan hoitoilmoitusrekisteristä ja tutkittavia oli yhteensä 28, joista yhdelle siirre oli tehty kumpaankin polveen, yksi potilas lyhyen seuranta-ajan (6 kk) takia jätettiin tutkimuksen ulkopuolelle. Pohjois-Savon sairaanhoitopiirin tutkimuseettinen toimikunta antoi puoltavan lausunnon tutkimuksen suorittamiselle. Tutkittaville postitettiin kyselylomake, joka sisälsi Lysholm- (15) ja modifoidun Cincinnati-kyselykaavakkeen (16). Lisäksi tutkittavat arvioivat asteikolla 0 – 10 (NRS) polven kipua ja tyytyväisyyttä leikkaustulokseen. Potilailta kysyttiin tulisivatko he uudestaan leikkaukseen vastaavassa tilanteessa. Lisäksi tiedusteltiin pituus, paino, tupakointi, ja tiedot leikkauksen jälkeen tehdyistä toimenpiteistä ja vammoista, joiden takia tutkittava ei ole ollut hoidossa Kuopion yliopistollisessa sairaalassa.

## Tulokset

Tutkittavista naisia oli 20 ja miehiä 7 (taulukko 2). Ikä leikkaushetkellä oli keskimäärin 39,4 vuotta (19 – 51). Kyselylomake lähetettiin 26 potilaalle – yhden osoitetiedot olivat tuntemattomat. Lomakkeen palautti 18 tutkittavaa (69 %).

Sairaskertomusten perusteella oireet olivat kestäneet keskimäärin 5,7 vuotta (1–17). Potilaista 100 % oli oireena kipua, 54 % krepitaatio (hankaus, naksuminen, rutina ym.), 29 % lukko-oire, 21 % pettämissen tunne ja 25 % turvotusta.

Hoidettu rustovaurio sijaitsi mediaalisessa kondyyliässä 9, patellassa 13, trochleassa 4 ja mediaalisessa kondyyliässä sekä patellassa 2 potilaalla. Toimenpiteen yhteydessä todettuja muita gradus 3-4 rustovaurioita oli kaikista leikatuista 13 ja näihin toimenpiteen yhteydessä tehtiin hoitona yksi mikrofraktuura ja yksi OATS. Hoidettujen rustopuutosten keskimääräinen koko oli 6,0 cm<sup>2</sup> (1-15.6) ja kaikkiaan gradus 3-4 rustopuutosaluetta oli keskimäärin 7,4 cm<sup>2</sup>. Viides tapauksessa kyseessä oli molempien nivelruston vastinpintojen vaurio, kaikissa tapauksissa patellofemoraliinivelessä ja näihin korjaus tehtiin toiseen vaurioon.

ACI-leikkausta edeltäviä leikkauksia oli tehty 26 potilaalle (96 %), keskimäärin 2,2 (0 - 8) (taulukko 3). Yhteensä edeltäviä leikkauksia oli 59, joista tähtäyksiä 46, keskimäärin 1,8 potilasta kohden (0 - 5). Edeltäviä nivelrustoon vaikuttavia toimenpiteitä oli

**Taulukko 1. KYS:ssa tehdyt ACI-leikkaukset vuosittain.**

2003	7		
2004	12		
2005	5		
2006	2		
2007	1		
2008	0		
2009	2		
2010	0		
Yhteensä	29		
		Kaikki leikatut (n=27, 28 polvea)	Kyselyyn vastanneet (n=18, 19 polvea)
Sukupuoli			
N		20	15
M		7	3
Ikä (vuotta, ka. ja vaihteluväli)		39.4 (19-51)	42.4 (29-48)
Seuranta-aika,(kk, vaihteluväli)			66 (15-86)
Vaurion koko( cm <sup>2</sup> , vaihteluväli)		6.0 (1-15.6)	6.2 (1-15.6)
Sijainti			
Mediaalinen kondyyli		9	4
Trochlea		4	4
Patella		13	9
Mediaalinen kondyyli ja patella		2	2
Muu gradus 3-4 vaurio		13	8
Johon OATS/Steadman		2	1

tehty 20 potilaalle yhteensä 42 kertaa. Lukumäärältään nivelruston puhdistus (debridement) 21, mikrofraktuurat (Steadman) 9, OATS 7, periostisiirre 2 ja subkondraaliluun poraus (Pridie) 1. Mediaalisen kondyylin murtuman ja patellan murtuman jälkitiloja oli 2 potilaalla. Eturistisidekorjaus oli tehty aiemmin 3 potilaalle. Nivelkierukoihin toimenpiteitä oli tehty 7 potilaalle, 2:lle mediaalisen nivelkierukan repeämän kiinnitys, muissa tapauksissa osittainen resektio. Patellofemoraalinivelen kongruenssiin vaikuttavia toimenpiteitä oli tehty 13 potilaalle, toimenpiteistä 11 oli lateraalisen nivelkapselin vapautus, 12 kpl muita toimenpiteitä.

Preoperatiivisissa röntgen-kuvissa, joita käytettävissä 8 potilaalla, 3:ssa oli Kellgren-Lawrence-luokituksen luokka 2 muutokset ja luokan 3 yhdellä. Postoperatiivisesti 11 käytettävästä kuvasta, keskimäärin 42 kuukautta leikkauksesta, todettiin selkeät artroosi-muutokset (K-L-luokka 2 tai yli) 7 potilaalla.

Kaikkiaan 16 tutkittavalta kerättyjen kaavakkeiden keskiarvo Lysholm-pisteiden osalta oli 60,7 pistettä (31 - 92), 100 maksimi. Cincinnati-pisteiden keskiarvo oli 48,9 (22 - 100), 100 maksimi. Tyytyväi-

syys keskimäärin 6,1 (0 - 10), kipu 4,8 (0 - 8) ja 12 tutkittavaa tulisi uudestaan leikkaukseen (taulukko 4). Jaottelemalla potilaat käyttäen Bentley ym. (11) käyttämää jakoa Cincinnati-pisteiden perusteella, jossa alle 30 pistettä saaneiden tulos luokiteltiin huonoksi, 30-54 kohtalainen, 55-79 hyvä ja 80 tai yli erinomainen. Erinomaiseksi tulokseksi luokiteltavia oli 1, hyviä 6 (1 potilaalla molemmat polvet), kohtalaisia 5 ja huonoja 5. Yhdelle aineiston potilaalle oli tehty patellofemoraalinen proteesi ja yhdelle potilaalle kokoproteesi, heidän pisteitään ei huomioitu (taulukko 5). Neljällä potilaalla tähystyksessä todettiin siirteen tuhoutuminen osittain tai kokonaan. Näistä kuudesta potilaasta, jolla siirteen katsottiin epäonnistuneen, kolme olisi kuitenkin ollut valmis tulemaan ACI-leikkaukseen uudestaan.

### Pohdinta

Tutkimus antaa yleiskuvan Kuopiossa tehdyistä rustosolusiirre-leikkauksista. Keskimääräinen Lysholm 60,7 pistettä jää aiemmin esitetystä 224 potilaan, pääosin retrospektiivisesti kerättyistä, pitkäaikaistu-

**Taulukko 2. Potilaiden kliiniset tiedot.**

	Kaikki potilaat (n=27, 28 polvea)	Vastanneet (n=18, 19 polvea)
Edeltäviä leikkauksia	59	44
Polvea kohden ka.(vaihteluväli)	2.1 (0-8)	2.3 (0-8)
Edeltävästi		
Steadman	9	6
Pridie drilling	1	1
OATS	7	4
periostisiirre	2	2
murtuman fiksaatio	2	1
Yhteensä	21 (75%)	14 (74%)
ACL korjaus	3	3
PF-nivelen kongruenssiin vaikuttavia toimenpiteitä potilaat (yhteensä)	13 (23) 46 %	8 (12) 44 %
Kierukan osapoisto tai kiinnitys	7 (21%)	6 (32%)

**Taulukko 3. Edeltävät leikkaukset ja ACI-leikkauksen yhteydessä tehdyt toimenpiteet.**

Nivelruston puhdistus, polvia (toimenpiteet yhteensä)	14 (21) 50%	12 (16) 63%
Peittomateriaali		
Periosti	14	10
Kollageeni	14	9

loksia selvittäneen tutkimuksen Lysholm-pisteistä 69,5 (17), prospektiivisissa tutkimuksissa esitettyihin yli 75 pisteeseen 181 potilaan aineistoista (13,18) ja yksinomaan patellofemoraaalinelven alueelle tehtyjen siirteiden Lysholm- ja Cincinnati- pisteistä 63 (19). Tutkimuksemme hyvän tai erinomaisen tuloksen saavutti 33 % potilaista (Cincinnati pisteet yli 55). Epäonnistuneiden osuus 28 tehdystä siirteestä, luotettavasti varmistettuna, on 21 %, vastanneista 33 %. Osa potilaista ei käynyt kontrollissa leikkauksella lääkkärillä vaan heidän hoitoaan jatkettiin muualla eivätkä he palauttaneet kyselylomakkeita, joten heidän osaltaan seuranta ei voitu tehdä.

Selkeää huonoon ennusteeseen vaikuttavaa tekijää pienen aineiston perusteella ei voida luotettavasti sanoa. Tutkittavista korjaus tehtiin patellofemoraaalinelven alueelle 13 potilaalla, joilla 5:llä oli havaittavissa vastinpinnan vaurio. Siirre myös tehtiin kahteen vaurioon kahdella potilaalla. Selkeitä arthroosimuutoksia todettiin 4 potilaalla preoperatiivisesti otetuissa kuvissa, kuitenkin alle puolesta tutkittavista oli preopera-

tiivinen kuva käytössä. Yhdessä tapauksessa siirre tehtiin polveen, joka todettiin etusuuntaan instabiiliksi. Edennyttä arthroosia ja nivelen instabiileettia pidetään kontraindikaationa rustosolusiirteelle. Siirteissä, joissa käytettiin periostia, jouduttiin uuteen leikkaukseen todennäköisemmin tukien aiempia havaintoja (20).

Kirjallisuudessa on esitetty rustosolusiirteiden onnistumiseen vaikuttavia tekijöitä. Nuori ikä, korkeampi toimintakyky leikkaushetkellä, rustovaurion sijainti reisiluun alueella ja vähäinen määrä edeltäneitä leikkauksia ovat olleet yhteydessä onnistuneeseen tulokseen. Edeltävä rustoluusylinterin tai mikrofraktuurin epäonnistuminen on todennäköisesti yhteydessä huonompaan lopputulokseen - edeltävällä mikrofraktuuralla on esitetty olevan, jopa kolminkertainen riski siirteiden epäonnistumiseen (21,22). Edeltävästi rustonalaisluuhun vaikuttavia toimenpiteitä oli tehty omassa aineistossa 74 % tutkimuskyselyyn vastanneista potilaista.

Ensimmäisten vuosien aikana, jolloin ACI oli käytössä, hoitoa käytettiin usealle potilaalle, joilla polven hankalahoitoinen tilanne oli ehtinyt kroonistua ja tulokseen vaikuttavia muita sairauksia oli myötävaikuttamassa. Oman aineiston potilaiden keski-ikä 39,4 v on korkeampi kuin Peterson ym. pitkäaikaisseurannassa (keski-ikä 33,3 v) (17), ja iäkkäämpien potilaiden pidemmälle edenneet degeneratiiviset muutokset voisivat selittää tulosta. Kokemuksen kertyessä ACI on osoittautunut käyväksi vaihtoehdoksi tarkkaan rajatuille potilaille. Pääosin rustovauriopotilaiden hoitoon olemme käyttäneet Steadmanin mikrofraktuuratekniikkaa, ACI:n säilyessä hoitovalikoimassa toisen linjan vaihtoehtona. On pidettävä mielessä, että hyvälaatuista näyttöä ACI:n paremmuudesta verrattuna mikrofraktuurahoitoon ei vielä ole (10).

**Taulukko 4. Kyselylomakkeiden tulokset, pois lukien potilaat, joille asetettu polviproteesi.**

	Keskiarvo (vaihteluväli), n=16
Lysholm	60.7 (31-92)
Cincinnati	48.9 (16-100)
NRS	
Tyytyväisyys	6.1 (0-10)
Kipu	4.8 (0-8)
Leikkauksia ACI jälkeen	7 (44%)
Tulisi uudestaan oper.	12 (75%)

**Taulukko 5. Leikkaukset ACI-leikkauksen jälkeen.**

Potilaat, joille leikkauksia ACI jälkeen		Aika ACI jälkeen, kk, (vaihteluväli) leikkaukseen
Kaikki	9 (32%)	28 (15-44)
Peittomateriaalina periosti	7 (78%)	
Puhdistus	9 (32%)	
Steadman	4 (14%)	23 (15-30)
Sama vaurio	3	24
Uusi vaurio	1	21
Proteesi	2	77 (72-81)
Patellan antero-medialisaatio	1	29
Toimenpiteet yhteensä	15	

### **Kirjallisuus**

1. Hunziker EB: Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002;10:432-463.
2. Messner K, Maletius W: The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in the knee: a 14-year clinical and radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand*. 1996;67:165-168.
3. Widuchowski W, Widuchowski J, Faltus R, Lukasik P, Kwiatkowski G, Szyluk K, ym: Long-term clinical and radiological assessment of untreated severe cartilage damage in the knee: a natural history study. *Scand J Med Sci Sports*. Epub 2010 Jan 31.
4. Widuchowski W, Widuchowski J, Trzaska T: Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *Knee*. 2007;14:177-182.
5. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med*. 1994;331:889-895.
6. Vasara A, Nurmi H, Kiviranta I: Rustovaurioiden korjaus rustosolusiirteellä. *Lääkärilehti*. 2006;61:5315-5321.
7. Säämänen A, Vasara A, Lammi MJ, Kiviranta I: Rustovamman kirurginen korjaaminen solusiirteiden ja biomateriaalien avulla. *Duodecim*. 2008;124:1910-1917.
8. Nejadnik H, Hui JH, Feng Choong EP, Tai BC, Lee EH: Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med*. 2010;38:1110-1116.
9. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med*. 2002;30:2-12.
10. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, ym.: A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: findings at five years. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89-A:2105-2112.
11. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, ym.: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 2003;85-B:223-230.
12. Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, ym: Articular cartilage engineering with Hyalograft-C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;435:96-105.
13. Gikas PD, Bayliss L, Bentley G, Briggs TW: An overview of autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91-B:997-1006.
14. Bekkers JE, Inklaar M, Saris DB: Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. *Am J Sports Med*. 2009;37 Suppl 1:148S-155S.
15. Lysholm J, Gillquist J: Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med*. 1982;10:150-154.
16. Noyes FR, Barber SD, Mooar LA: A rationale for assessing sports activity levels and limitations in knee disorders. *Clin Orthop Relat Res*. 1989;246:238-249.
17. Peterson L, Vasiliadis HS, Brittberg M, Lindahl A: Autologous chondrocyte implantation a long-term follow-up. *Am J Sports Med*. 2010;38:1117-1124.
18. Bhosale AM, Kuiper JH, Johnson WE, Harrison PE, Richardson JB: Midterm to long-term longitudinal outcome of autologous chondrocyte implantation in the knee joint: a multilevel analysis. *Am J Sports Med*. 2009;37 Suppl 1:131S-138S.
19. Pascual-Garrido C, Slabaugh MA, L'Heureux DR, Friel NA, Cole BJ: Recommendations and treatment outcomes for patellofemoral articular cartilage defects with autologous chondrocyte implantation – Prospective evaluation at average 4-year follow-up. *Am J Sports Med*. 2009;37 Suppl 1:33S-41S.
20. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan: A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee*. 2006;13:203-210.
21. Krishnan SP, Skinner JA, Bartlett W, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, ym: Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation? *J Bone Joint Surg Br*. 2006;88-B:61-64.
22. Minas T, Gomoll AH, Rosenberger R, Royce RO, Bryant T: Increased failure rate of autologous chondrocyte implantation after previous treatment with marrow stimulation techniques. *Am J Sports Med*. 2009;37:902-908.