

Broskcellstransplantation vid skador i knäleden

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 99-06-17
Reviderad 00-04-03
Version 2

Alerts bedömning

Autolog broskcellstransplantation (ACT) är en ny behandlingsmetod för lokaliserade broskskador i knäleden. Det saknas idag en dokumenterad effektiv metod inom detta område. ACT-metoden har i öppna okontrollerade studier visat lovande resultat. Det finns viss* kunskap om att metoden på kort sikt har effekt för en del av patienterna. Det finns ringa* kunskap om metodens långtidseffekter, patientnytta och kostnadseffektivitet.

I avvaktan på ytterligare erfarenhet från pågående kontrollerade randomiserade prövningar bör metodens användning begränsas till ett fåtal användare och endast ske inom ramen för de pågående vetenskapliga kontrollerade studierna. I dessa bör såväl patientnytta, risker som kostnadseffektivitet belysas.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkaemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Metoden

Skadat brosk kan vid belastning ge upphov till symtom från t ex knäleden i form av smärta, lokal inflammation och ibland även låsningsfenomen. När skador uppstår på brosk i leder är den vuxna kroppens förmåga att läka dessa ytterst begränsad. Ledbrosket saknar blodkärl och man får inte det blodomlopp och tillförsel av bindvävsceller som normalt erfordras för att uppnå läkning. Autolog broskcellstransplantation är ett sätt att tillföra celler för att underlätta läkningen [2]. Metoden innebär att man använder patientens egna celler. Behandlingen inleds med artroskopi (titthålskirurgi) för bedömning av skadan. En bit brosk tas från en mindre belastad del av den skadade leden. Broskbiten behandlas med enzymer för att frigöra broskcellerna från den omgivande broskvävnaden. Det sker på ett speciallaboratorium. De frigjorda broskcellerna odlas tills man fått en ökning av cellantalet på upp till 30 gånger [2,4,5].

Mellan två och tre veckor efter artroskopiingreppet görs en öppen operation av den skadade leden. Efter det att skadeområdet rensats från löst brosk sys en bit benhinna fast över broskskadan. Detta är ett sätt att uppnå en ökad tillväxt av broskvävnad, framför allt hos yngre patienter [1,10]. Därefter sprutas celler in i skadeområdet. Efter operationen får patienten belasta knät med cirka en tredjedel av kroppsvikten under fyra till åtta veckor, beroende på skadans storlek och var den är lokaliserad. Patienten vårdas på sjukhus i allmänhet två till fyra dagar efter den andra operationen.

Målgrupp

Målgruppen för ACT-behandling är i första hand patienter med begränsade broskskador (1–10 cm²) i knäleden som tidigare fått behandling i syfte att läka skadan, men där betydande besvär kvarstår. Naturalförloppet hos broskskador är emellertid okänd och nyttan av att behandla broskskador överhuvudtaget är föremål för diskussioner [9,11].

Det är i dagsläget svårt att ange storleken på målgruppen för ATC-metoden. En utgångspunkt är antalet fall med lokaliserade broskskador i knän. Sådana förekommer hos cirka 4 procent av alla patienter som genomgår diagnostisk undersökning (titthålskirurgi) [8,15]. Det finns dock studier som rapporterar en lägre andel lokaliserade broskskador (< 1 procent) [12]. En andel på 1–4 procent skulle motsvara cirka 150–600 patienter per år i landet med en lokaliserad broskskada (baserad på antalet artroskopier i Göteborgsregionen). Andra skattningar pekar på en frekvens av 80 behandlingar per miljon invånare och år motsvarande 700 behandlingar i Sverige.

Relation till andra metoder

Den vanligaste metoden att behandla broskskador är att söka åstadkomma en blödning på botten av broskskadeområdet för att på så sätt utnyttja primitiva celler från benmärgen med förmåga att bilda en broskliknande vävnad. På senare år används också benhinna i kombination med borring genom det underliggande benet i syfte att få en kombinationsbehandling och en broskläkning [2]. Behandling av broskskador med revbensbrosk, i kombination med borring, föreföll lovande vid korttidsuppföljning. Emellertid visar uppföljningsdata sju till åtta år efter operationen en resultatförsämring [1,3].

Med hjälp av titthålskirurgi kan man behandla broskskadeområdet, t ex med borring eller med så kallade broskpluggar [6]. Enbart ledtoilette, borring eller skrapning, har låg biverkningsfrekvens men långtidsresultaten är osäkra. Faktaunderlaget för bedömning av eventuella fördelar av behandling med broskpluggar är bristfälligt. En alternativ strategi som börjat prövas vid mindre broskskador (2–4 cm²) är att man inleder behandlingen med någon av ovanstående metoder. Om de bedöms otillräckliga övervägs ACT. Vid större broskskador (>4 cm²) kan ACT eventuellt prövas som primär behandling.

Patientnytta

ACT utfördes i Sverige första gången 1987. Sedan dess har över 650 patienter behandlats för broskskada i knäleden. I övriga världen har ytterligare cirka 2 000 patienter behandlats. Det finns ännu

ingen publicerad randomiserad kontrollerad prövning i vilken ACT jämförts med andra alternativ eller ingen behandling alls. De resultat som hittills presenterats baseras på öppna, okontrollerade studier.

I en svensk undersökning har 213 patienter följts mellan två och tio år [14]. Patienterna indelades i sex grupper beroende på placering av broskskadan. Knäledsfunktionen förbättrades signifikant vid jämförelse med värden före behandling och "Bra" till "Utmärkt" kliniskt resultat noterades i 58–89 procent av fallen i de olika grupperna.

Flertalet patienter som är opererade i USA och i Europa har följts upp kontinuerligt [7]. Företaget Genzymes uppföljning av de 50 första patienterna som följts två år visar att 78 procent av patienterna bedömdes som förbättrade, medan 74 procent av patienterna själva ansåg sig förbättrade. Det skadeområde som anses vara mest lämpligt för ACT är lokaliserade skador på femurkondylen (lårbenets ledkula) och i den amerikanska uppföljningen visades att 79 procent av dessa patienter ansåg sig själva förbättrade, medan 86 procent bedömdes av läkare som förbättrade.

Komplikationer och biverkningar

ACT görs i ett tvåstegsförfarande som innebär två operationer, dels titthålskirurgi, dels öppen operation av leden. Vid båda dessa ingrepp finns risk för blodpropp samt djup infektion. Komplikationer förekommer i mellan 2 och 5 procent av fallen (opublicerade svenska data). Den vanligaste komplikationen som är direkt relaterad till själva ingreppet är överväxt. Det sker då en hypertrofi av benhinnan (en förtjockning eller uppväxt). I 13–17 procent av fallen får patienten lokala besvär som upphakningar eller smärta av den benhinna som sys fast över skadan. Detta kan behandlas med en förnyad artroskopioperation. Man kan också riskera en total lossning av själva transplantationsvävnaden vilket kräver reoperation. Detta förekommer i mindre än 1 procent av fallen.

Kostnader och kostnadseffektivitet

Det amerikanska företaget Genzyme var först med att saluföra kommersiell odling av patientceller under beteckningen Carticel®. Kostnaden var inledningsvis 10 000 dollar. Det har tillkommit minst två företag som erbjuder en liknande produkt till något lägre priser.

Kostnaden för ACT exklusive cellodlingen har i Hallands läns landsting beräknats till 25 000 kronor, innefattande kostnaden för titthålskirurgi, öppen operation samt vårdtiden om tre till fyra dagar. Det innebär att varje behandlingsepisod i dagsläget kostar omkring 100 000 kronor men tycks vara på väg att sjunka i pris.

Omkring 80 procent av de patienter som är mest lämpade för behandlingen upplevde förbättringar. Behandlingskostnaden per förbättrad patient är cirka 125 000 kronor. För att rättvist kunna värdera metoden måste hänsyn tas även till graden av förbättring, hur länge förbättringen varar samt effekter på patientens funktionsförmåga t ex sjukfrånvaro.

I en hälsoekonomisk utvärdering i USA av 44 patienter beräknades medelkostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår [13]. Signifikanta förbättringar noterades vid ettårskontrollen och dessa förbättringar höll i sig även vid uppföljningen efter två år. Den beräknade kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår var 52 500 kronor (\$6 800). Med tanke på att det saknas säkra bevis för metodens medicinska effekter bör resultatet från den hälsoekonomiska analysen tolkas med försiktighet.

Sjukvårdens struktur och organisation

Kirurgi för lokaliserade broskskador i framför allt knäleden bedrivs på landets alla ortopedkliniker. I avvaktan på bevis om metodens effektivitet, och med tanke på kirurgens inlärningskurva, bör metoden begränsas till ett fåtal enheter och endast utföras inom ramen för vetenskapliga studier. I Sverige har ACT-metoden företrädesvis använts i Göteborg, Kungsbacka och Kungälv. Dessutom utförs transplantationer vid sjukhusen i Lund, Malmö och Kristianstad. I Stockholm finns metoden vid Karolinska Sjukhuset och S:t Görans sjukhus. Speciallaboratorier för cellodling finns i Göteborg och Stockholm.

Pågående forskning

I Sverige pågår sedan 1995 en randomiserad studie i vilken följande tre behandlingsalternativ jämförs:

1. enbart transartroskopisk borring
2. transartroskopisk borring med benhinna och injicering av enbart odlingsmedium
3. transartroskopisk borring med benhinna och injicering av broskceller i odlingsmedium.

I alternativ två och tre känner varken läkare eller patient till vad som finns i injektionssprutan. I studien är 60 patienter planerade att ingå; 20 i varje grupp. Samtliga patienter ska följas i minst tre år. Pga strikta kriterier har endast 21 patienter inkluderats (mars 1999).

I Malmö och Lund pågår en studie i vilken patienter med isolerade broskskador randomiseras till enbart borring alternativt benhinne- och broskcellstransplantation.

Ytterligare en utvärdering genomförs i Stockholm i vilken broskcellstransplantation jämförs med enbart rensning av broskskadan.

Randomiserade utvärderingar pågår eller planeras i bl a Italien, USA, Norge, Danmark och England.

En studie är planerad att starta i Göteborg under 1999.

Sakkunniga

Mats Brittberg, Dr, Ortopedkliniken, Kungälv sjukhus.

Anders Lindahl, Docent, Institutionen för laboratoriemedicin avdelning för klinisk kemi och transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Lars Peterson, Docent, Gothenburg Medical Center, Göteborg.

Granskare

Stefan Lohmander, Biträdande professor, överläkare, Avdelningen för ortopedi, Universitetssjukhuset i Lund.

Referenser

1. Angermann P, Riegels-Nielsen P, Pedersen H. Osteochondritis dissecans of the femoral condyle treated with periosteal transplantation. Poor outcome in 14 patients followed for 6-9 years. *Acta Orthop Scand* 1998;69:595-597.
2. Brittberg M. Cartilage Repair. On cartilaginous tissue engineering with the emphasis on chondrocyte transplantation. Avhandling. Göteborgs Universitet. 1996. ISBN 91-628-1968-2.
3. Brittberg M, Lindahl A, Homminga G, Nilsson A, Isaksson O, Peterson L. A critical analysis of cartilage repair. *Acta Orthop Scand* 1997;68:186-191.
4. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Sjögren-Jansson E, Peterson L. Autolog broskcellstransplantation. Smärtlindring och återställd ledfunktion är målet. *Läkartidningen* 1994;92:3315-20.
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. Bobic V. Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1996;3:2-4.
7. Carticel Patient Registry Report. On Internet: http://genzyme.shore.net/prod-serv/tissue_repair/carticel/patreg.htm.
8. Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: a review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* 1997;13:456-460.
9. Lohmander LS. Cell-based cartilage repair: do we need it, can we do it, is it good, can we prove it. *Curr Opin in Orthopedics* Dec 9(6)1998;38-42.
10. Lorentzon R, Alfredson H, Hildingsson C. Treatment of deep cartilage defects of the patella with periosteal transplantation. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1998;6(4):202-208.
11. Messner K, Gillquist J. Cartilage repair. A critical review. *Acta Orthop Scand* 1996; 67:523-529.
12. Messner K, Maletius W. The long-term prognosis for severe damage to weight-bearing cartilage in knee. A 14-year clinical radiographic follow-up in 28 young athletes. *Acta Orthop Scand* 1996;767:165-168.
13. Minas T. Chondrocyte implantation in the repair of chondral lesions of the knee: economics and quality of life. *Am J Orthop* 1998;27:739-744.
14. Peterson L, Brittberg M, Nilsson A, Sjögren-Jansson E, Lindahl A. Behandling av skadat ledbrosk med broskcellstransplantation- resultat från långtidsuppföljning. Abstracts från Svenska Läkarsällskapets Riksstämma 24-26 november 1998:301.
15. Terry GC, Flandry F, Van Mannen JW, Norwod LA. Isolated chondral fractures of the knee. *Clin Orthop Rel Res* 1988;54: 170-177.