

Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 091110. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturoversikt från SBU och resultatet av litteratursökningen kan vara ofullständigt. Kvaliteten på refererade studier har inte bedömts. Svaret har tagits fram av SBU:s kansli. Det har granskats av Stefan Lohmander, Lund, men inte av SBU:s råd eller nämnd.

Fråga

Vilken effekt har transplantation av broskceller vid broskskador i knäleden?

Bakgrund

Skadat brosk i knäleden kan vid belastning emellanåt ge smärta, lokal inflammation och ibland även låsningsfenomen [1]. När skador uppstår på brosk i leder är den vuxna kroppens förmåga att läka dessa ytterst begränsad. Ledbrosket saknar blodkärl och får inte den tillförsel av blod och bindvävsceller som krävs för att läka.

Den initiala behandlingen vid besvärsgivande traumatisk broskskada i knäled är oftast utan kirurgi och omfattar i första hand sjukgymnastisk behandling och träning, i andra hand smärtstillande och inflammationsdämpande läkemedel [2]. Om symptomen fortskrider kan kirurgisk behandling övervägas. Några kirurgiska tekniker som används är: vinkelosteomi¹, metoder för att stimulera läkning som t ex mikrofrakturering², metoder för att ersätta brosk som t ex mosaikplastik³, samt knäledsprotaser [3]. Symptomens svårighetsgrad styr val av åtgärd.

Transplantation av broskceller (Autolog broskcellstransplantation, Autologous chondrocyte implantation, ACI) är ett sätt att tillföra celler för att försöka underlätta läkningen av broskskadan [3,4]. Vid en titthålsoperation bedöms skadan och en bit brosk tas från en mindre belastad del av leden. Broskcellerna från broskbiten odlas (expanderas till högre antal) i ett specialiserat cell-laboratorium under några veckor. De uppodlade broskcellerna injiceras sedan i det skadade området vid en andra operation. Under senare tid har man börjat använda broskceller som är odlade på ett kollagen membran (matrix-guided ACI, MACI) med förhoppning om enklare operationstekniker och färre biverkningar av operationen.

Förhoppningen med transplantation av broskceller är att kunna minska symtom som smärta men även att på sikt kunna minska risken för artros, dvs degenerativa ledförändringar. Transplantation av broskceller är förenade med hög kostnad och kräver tillgång till särskild teknik och cellodlingslaboratorier, specifik utbildning och träning.

Upplysningstjänstens svar

Socialstyrelsen arbetar med Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Riktlinjerna ska inkludera transplantation av broskcellerna för att behandla broskskador i knäled. De beräknas vara klara under 2011 med publicering av en preliminär version sommaren 2010.

¹ Vinkelostomi: belastningen i knäleden ändras genom att underbenet vinklas utåt vid ett skelett-ingrepp för att korrigera den uppkomna felställningen.

² Mikrofrakturering: små uppborrade hål i knäledsbrosket ökar tillförsel av blod och stamceller från underliggande benmärg. Hypotesen är att stamcellerna ska differentiera till broskceller och bilda broskvävnad.

³ Mosaikplastik eller autologous osteochondral cylinder transplantation (eng): brosk- och benbitar från friska knädelar transplanteras till det skadade området.

SBU publicerade 2000 en Alertrapport om autolog transplantationer av broskceller till knäleden [1]. Rapporten visade att: ”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.”

Upplysningstjänsten har identifierat flera senare systematiska översikter och HTA-rapporter som utvärderar effekten av transplantationer av broskceller till knäled, se tabell nedan. I tabellen inkluderas sex engelskspråkiga översikter från 2005 och framåt. Originalstudierna som utvärderats omfattar sammanlagt färre än sex hundra patienter och uppföljningstiden var högst fem år. Kontrollbehandlingarna var främst mikrofrakturering [5-9], mosaikplastik [10-12] och skrapning [13]. I alla originalstudier nedan har man studerat ACI, utom i en [5] där man har studerat MACI. I senare översikter [14,15] har man även börjat jämföra ACI och MACI med varandra.

Enligt författarna till de systematiska översikterna finns idag inte tillräckligt vetenskapligt underlag som visar att transplantationer av broskceller skulle vara bättre än andra metoder för att behandla broskskador i knäleden. Det behövs även studier med längre uppföljningstid.

Vid vår litteratursökning fann vi inga randomiserade kontrollerade studier som publicerats efter den senaste översiktens litteratursökningsdatum.

[Ref] Författare (år)	Publ	Jämförelser	Utdrag ur författarnas slutsatser
[14] Nakamura et al., (2009)	SÖ	ACI vs mf [6-9] ACI vs mp [10-12] ACI vs abr [13] ACI vs MACI	"There is insufficient evidence from the studies included in this review to say whether cell-based therapy is superior to other treatment strategies in articular cartilage lesions of the knee."
[15] Magnussen, et al., (2008)	SÖ	ACI vs mf [9] ACI vs mp [10] [12] ACI vs abr [13] ACI vs MACI	"Our review of the best available evidence reveals no one technique produces superior clinical results for treatment of full-thickness articular cartilage defects."
[16] Lubowitz, et al., (2007)	Ek. SÖ	ACI vs mf [9] ACI vs mp [10-12] ACI vs abr [13]	"Reassuringly, commercial funding of ACI studies did not result in a difference in published clinical outcomes versus those that were not commercially funded. However, the lower levels of evidence of commercially funded studies suggests that commercially funded ACI studies may be of less value to surgeons desiring to practice evidence-based medicine, and, in the future, commercial entities funding medical research could selectively fund studies of the highest levels of evidence. "
[17] Ruano-Ravina, and Jato Diaz AVALIA-T (2006)	SÖ (HTA-bas)	ACI vs mf [9] ACI vs mp [10] [12] Fallserier	"In conclusion, although ACI is a safe technique, available data are not indicative of its being more effective than other therapeutic strategies in the treatment of chondral lesions of the knee. Moreover, ACI is a relatively costly procedure, since it requires two interventions and cell culturing in vitro. These considerations place ACI at a disadvantage when compared to conventional techniques."
[18] Wasiak, The Cochrane Library, (2006)	SÖ	ACI vs mf [9] ACI vs mp [10] [12] MACI vs mf [5]	"The use of ACI and other chondral resurfacing techniques is becoming increasingly widespread. However, there is at present no evidence of significant difference between ACI and other interventions. Additional good quality randomised controlled trials with long-term functional outcomes are required."
[3] Clar C, NHS (2005)	HTA	ACI vs mf [9] ACI vs mp [10] [12] MACI vs mf [5] Fallserier	"There is insufficient evidence at present to say that ACI is cost-effective compared with microfracture or mosaicplasty. Longer term outcomes are required. Economic modelling using some assumptions about long-term outcomes that seem reasonable suggests that ACI would be cost-effective because it is more likely to produce hyaline cartilage, which is more likely to be durable and to prevent osteoarthritis in the longer term (e.g. 20 years). Further research is needed into earlier methods of predicting long-term results. Basic science research is also needed into factors that influence stem cells to become chondrocytes and to produce high-quality cartilage, as it may be possible to have more patients developing hyaline cartilage after microfracture. Study is also needed into cost-effective methods of rehabilitation and the effect of early mobilisation on cartilage growth."

SÖ: systematisk översikt, HTA: Health Technology Assessment - systematisk litteraturoversikt inklusive ekonomiska, samhälleliga och etiska aspekter, sammantäckt av HTA-organisation, vs: versus (eng) = kontra, mf: mikrofrakturering, mp: mosaikplastik, abr:abrasion

Medicinskt sakkunnig

Stefan Lohmander, professor Ortopedi, Lunds Universitet och Universitetssjukhuset i Lund

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Susanna Kjellander, Sara Wickström, Jean-Luc af Geijerstam och Susanne Vilhelmsdotter Allander vid SBU:s kansli.

Litteratursökning

Till och med 091012

CRD Databases, The Cochrane Library, HTA databaser: AHRQ, OHTANEN
--

Chondrocyte implantation OR Cartilage repair
--

Pub Med

("Chondrocyte implantation"[TIAB] OR "Cartilage repair"[TIAB] OR "Cartilage, Articular/surgery"[Mesh] OR "Chondrocytes/transplantation"[Mesh])
--

Limits: Meta-analysis, Systematic reviews, Randomized controlled trials

Referenser

1. SBU Alert. Broskcellstransplantation vid skador i knäleden 2000.
2. Lidgren L, Johnell O. Indikationer för behandling inom ortopedi. Behandlingsindikationer för tre ortopediska sjukdomsgrupper In. Nationellt Kompetenscentrum för Ortopedi 2005. www.nko.se/s/images/stories/.../Ortopedisk%20behandling.pdf
3. Clar C, Cummins E, McIntyre L, Thomas S, Lamb J, Bain L, et al. Clinical and cost-effectiveness of autologous chondrocyte implantation for cartilage defects in knee joints: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-82.
4. 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;331:889-95.
5. Basad E, Sturtz H, Steimayer J. Die behandlung chondraler defekte mit MACI oder microfracture – erste Ergebnisse einer vergleichenden klinischen Studie. *Orthopädische Praxis* 2004;40:6-10.
6. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grontvedt T, Isaksen V, Ludvigsen TC, et al. A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:2105-12.
7. Kon E, Gobbi A, Filardo G, Delcogliano M, Zaffagnini S, Marcacci M. Arthroscopic second-generation autologous chondrocyte implantation compared with microfracture for chondral lesions of the knee: prospective nonrandomized study at 5 years. *Am J Sports Med* 2009;37:33-41.
8. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, et al. Characterized chondrocyte implantation results in better structural repair when treating symptomatic cartilage defects of the knee in a randomized controlled trial versus microfracture. *Am J Sports Med* 2008;36:235-46.
9. Knutsen G, Engebretsen L, Ludvigsen TC, Drogset JO, Grontvedt T, Solheim E, et al. Autologous chondrocyte implantation compared with microfracture in the knee. A randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A:455-64.
10. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:223-30.

11. Dozin B, Malpeli M, Cancedda R, Bruzzi P, Calcagno S, Molfetta L, et al. Comparative evaluation of autologous chondrocyte implantation and mosaicplasty: a multicentered randomized clinical trial. *Clin J Sport Med* 2005;15:220-6.
12. Horas U, Pelinkovic D, Herr G, Aigner T, Schnettler R. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A:185-92.
13. Visna P, Pasa L, Cizmar I, Hart R, Hoch J. Treatment of deep cartilage defects of the knee using autologous chondrograft transplantation and by abrasive techniques--a randomized controlled study. *Acta Chir Belg* 2004;104:709-14.
14. Nakamura N, Miyama T, Engebretsen L, Yoshikawa H, Shino K. Cell-based therapy in articular cartilage lesions of the knee. *Arthroscopy* 2009;25:531-52.
15. Magnussen RA, Dunn WR, Carey JL, Spindler KP. Treatment of focal articular cartilage defects in the knee: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466:952-62.
16. Lubowitz JH, Appleby D, Centeno JM, Woolf SK, Reid JB, 3rd. The relationship between the outcome of studies of autologous chondrocyte implantation and the presence of commercial funding. *Am J Sports Med* 2007;35:1809-16.
17. Ruano-Ravina A, Jato Diaz M. Autologous chondrocyte implantation: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:47-51.
18. Wasiak J, Clar C, Villanueva E. Autologous cartilage implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD003323.