

Szakmai állásfoglalás autológ chondrocyta implantáció és egyéb szöveti tenyésztések tekintetében az orthopaediában

A. Bevezető

Előszó

Jelen módszertani levéllel a Magyar Orthopaediai Szakmai Kollégium lefekteti az autológ chondrocyta implantáció (ACI) és az ezzel kapcsolatos szöveti tenyésztések (tissue engineering) szakmai állásfoglalását. A dokumentum célja, hogy a jelenlegi tudományos és klinikai ismeretek felhasználásával nagy vonalakban ajánlást adjon az autológ chondrocyta implantáció alkalmazását illetően, továbbá, hogy a későbbiekben kifejlesztendő ill. továbbfejlesztett technikák számára megfelelő keretet szolgáltatson. Az erre vonatkozó, jelenleg hatályos törvényi szabályozásokat nem felülbírálni, hanem kiegészíteni kívánja.

A felállított ajánlás abban is segít, hogy későbbiekben bármely hazai ill. külföldi kivitelező vagy befektető tisztábban láthatja a szöveti tenyésztések területén fennálló szabályozásokat.

A jelenlegi tudományos ismeretek felhasználásával számos sejt- és molekuláris biológiai fogalom definiálása mellett kifejtésre kerülnek azon minimum követelmények is, melyeknek meg kell felelnie a klinikai használatra tenyésztett autológ chondrocyta implantátumoknak, hogy a defektus helyén jó minőségű porc regeneráció jöjjön létre.

A szöveti tenyésztések és beültetések területén tapasztalható dinamikus fejlődés miatt ezen ajánlás időnkénti felülvizsgálata és átdolgozása javasolt a jövőben.

Az ízületi hyalinporc funkciója és alkotói

A hosszú csöves csontok végeit borító ízületi porc rendkívül fontos szerepet játszik az ízületek normál funkciójában. Az ízületi porcon keresztül történik az erőátvitel az ízületi felszínek között, lehetővé teszi a szinte súrlódásmentes mozgást, egyenletesen szétoszlatja a ráható erőket az egész ízületen belül és csillapítja az esetleges nagyobb ütésekkel származó sokkot is. Az emberi porcban a chondrocyták mindössze 0,4-2%-át teszik ki az ösztérfogatnak, de szintetizáló kapacitásukkal biztosítják a nagy mennyiségű extracelluláris mátrix termelését és fenntartását, ezen belül is a két legfontosabb fehérje alkotót: a kollagéneket és a proteoglykánokat. A kollagének több mint 90%-át a II-es típusú kollagén teszi ki, de VI, IX, X és XI-es típusú kollagén is megtalálható a hyalinporcban. A mechanikai ellenállást a finomszövésű II-es típusú kollagén biztosítja, mely között a nagy vízkötő kapacitású proteoglykánok ülnek, és rajtuk keresztül valósul meg a porc rugalmassága. Mivel sem ideg-, sem érellátással nem rendelkezik, anyagcseréjét az ízületi üreg synovialis folyadékán keresztül, diffúzió segítségével valósítja meg.

Az ACI tudományos alapjai

A felnőttek ízületi porcsérülése nap mint nap előforduló probléma a traumatológus-orthopaed szakmában. A hyalinporc különleges struktúrája, valamint anatómiai helyzete miatt fennálló csökkent regenerációs képessége már régóta ismert. A hyalinporc nincs közvetlen kapcsolatban a regeneratív sejtpopulációkkal, ezért sérülés esetén elmarad az őssejtek ill. precursor sejtek beáramlása és szaporodása a defektus helyén. Ezért a sérülés jellegétől és annak nagyságától függően elmarad a regeneráció, vagy a defektus fedése rostos porccal valósul meg, melynek ismerten alacsonyabb a teherviselő képessége. Ha egy ilyen sérülés keletkezik az ízület teherviselő felszínén, akkor várható annak kiterjedése, további porcsérülés kialakulása, végül pedig korai arthrosis kifejlődése.

Porcdefektus esetén a jelenlegi, biológiai rekonstrukciót célzó eljárások, mint az abrasio, microfractura ill. mozaikplasztika indikációs spektruma behatárolt és kis, ill. közepes méretű porcdefektusok kezelésére használhatóak. A teljes porcvastagságot érintő, elsősorban a térdízületben jelentkező 3-4 cm²-nél nagyobb defektus esetén autológ chondrocyta implantáció (ACI) jelenthet megfelelő klinikai megoldást.

Ez a relatíve új, részben biotechnológiai módszer a következőket foglalja magában:

1. arthroscopos porcbiopsia vétele az ízület nem teherviselő felszínéről
2. biopsiából porcsejtek izolálása, majd tenyésztése sejt kultúrában
3. tenyésztett porcsejtek második beavatkozásból történő reimplantációja
4. utókezelés és kontroll

Brittberg et al. 1994-ben a New England Journal of Medicine-ben közölte elsőként az ACI-val kapcsolatos klinikai tapasztalatait, melyet követően hatalmas érdeklődés és számos kutatás, klinikai vizsgálat követte (10). Ezen publikációk sokszor egész eltérő sikerekről és hisztológiai eredményekről számolnak be, de összefoglalóan kijelenthetjük, hogy a terápiás siker és a várható regeneráció számos, különböző faktortól függ.

Az autológ chondrocyta implantációs technikának jelenleg már több generációja ismert. Az utóbbi években kifejlődtek a sejtszuspenziót használó ún. első generációs ACI-k mellett a sejthordozó mátrixra ültetett implantátumok is (második generációs ACI), melyek jelen irodalmi álláspont szerint még hatékonyabb eljárást képviselhetnek (11, 12).

Ezen ajánlás célja, hogy a jelenleg megismert befolyásoló tényezőket és a követendő eljárásokat lefektesse. Az alábbiakban leírt indikációs és minőségi kritériumok betartása mellett a mély porcdefektusok kezelésére az ACI mindenképpen hatékony eljárásnak számít.

B. Az ACI indikációi

1. Előfeltételek ACI esetére

Az alább felsorolt faktoroknak teljesülniük kell ACI alkalmazása esetén:

- intakt porcállomány a sérült terület környékén
- intakt porcállomány a sérülés ellenoldalán (maximum II-es fokú porckárosodás)
- intakt meniscus (részleges resectio megengedett, mely a meniscus teljes volumenének max. 1/3-ára terjedhet ki)
- maximum két egymástól független defektus, melyek nem érintkeznek egymással (nem áll fenn ún. "kissing lesion")
- intakt szalagállomány,
- fiziológiás tengelyállás
- szabad ízületi mozgások

2. A betegek életkora

A gyermek és fiatalkorban (15-18 éves életkorig) a növekedés lezártáig, a még megtartott intrinsic regenerációs potenciálok miatt nem ajánlott ACI-t végezni. A növekedés lezárulása az epiphysis fűgák lezártának radiológiai jelei alapján jelenthető ki. A felső korhatár a betegeknél az 50 éves biológiai kor.

3. A porcdefektus foka

Az Outerbridge szerinti beosztásban III-as és IV-es fokú porcdegeneráció esetén indokolt az ACI (5).

4. A defektus nagysága

A jelenleg hozzáférhető, biológiai rekonstrukciót célzó kezelési lehetőségek alapján a kisebb méretű porcdefektusok esetén egyéb alternatív kezeléseket alkalmazhatunk, mint az osteochondralis graftok beültetése, mozaikplasztika, microfractura. A 3 cm²-es preparált defektusmérettől (mely 2,5 cm²-es nem preparált defektusnak felel meg) egészen a 10cm²-es defektusméretig a lefektetett kritériumok együttes fennállása, és a helyileg hozzáférhető személyi és tárgyi feltételek együttes megléte esetén az autológ chondrocyta implantáció a megfelelő megoldás.

5. A defektus lokalizációja

Térdízület esetén: - mediális és laterális femurcondylus
 -trochlea
 -patella (13)

Felső ugróizület: -centrális defektus a taluson (9)

Az egyéb ízületekben (váll, csípő, könyök, kéz, ujj, lábujj) végzett ACI egyelőre nem mutat biztos klinikai eredményt, ezért azok még nem egyértelműen ajánlhatók a jelen állásfoglalás alapján.

6. A defektus mélysége

A defektus akkor nevezhető optimálisnak, ha annak alapján subchondralis csontos állomány található. Mélyebb sérülések esetén a subchondralis csontos állomány rekonstrukciójának, valamint annak MRI vizsgálattal történő bizonyításának kell megelőznie az ACI-t.

7. Kizáró okok

Anatómiai-orthopaediai kizáró okok:

- osteoarthrosis
- ízületi merevség
- arthrofibrosis
- 5 fokot meghaladó ízületi tengelyeltérés (ennek korrekciója lehetséges az ACI-t megelőzően, vagy azzal egyidőben)
- meniscus totalis vagy közel totalis rezekciója
- insufficiens szalagrendszer (korrekció előtt vagy egyidőben)
- patella nem fiziológiás elhelyezkedése (korrekció előtt vagy egyidőben)
- gyulladásos ízületi betegségek (pl. rheumatoid arthritis)

Belgyógyászati, neurológiai és egyéb kizáró okok:

- krónikus fertőző betegségek
- tumoros betegségek
- anyagcserebetegség talaján kialakult arthritis (pl. köszvény)
- autoimmun megbetegedések
- súlyos neurológiai betegségek
- túlzott adipositas
- terhesség
- drogfüggőség
- pszichés betegségek csökkent compliance-szel

8. ACI elvégzése előtti kivizsgálási séma

Az ízületi panaszok kivizsgálásának menetéhez hasonlóan itt is fontos az anamnézis felvételekor tisztázni a panaszok kezdetének idejét, fennállását, jellegét. A manuálisan végzett standard fizikális vizsgálat mellett helyet kapnak az eszközös vizsgálatok is a porcstátusz felmérésére, porcvastagság megítélésére, porcdefektus helyének lokalizációjára (UH, MR). Több közlemény szerint a gadolinium-enhanced MR vizsgálat elvégzése pontosabb, érzékenyebb képet ad a porc állapotáról (15).

A kivizsgálás következő lépcsőjeként arthroscopia végezhető, mely egyben diagnosztikus, a porcsérülés ellátását célozza, de amennyiben felmerül még preoperatíven az ACI szükségessége a porcbiopsia vételére mindenképpen fel kell készülni.

9. Megelőző műtétek

Legalább 6 hónapnak kell eltelnie az adott defektuson előzetesen végzett porcsebészeti eljárás és az ACI irányába történő kivizsgálás között, hiszen a subchondralis csontlemeznek a beavatkozás előtt regenerálnia kell.

10. Az ACI besorolása a kezelésben

Ezen ajánlás indikációs és kivitelezési tanácsainak figyelembevétele esetén, a fenti kritériumok, illetve a tárgyi és személyi feltételek fennállása esetén az ACI mint primeren választandó eljárás szerepelhet a terápiás sorban.

C. Minőségbiztosítás a transzplantációs biológiában

Az elkövetkezőkben a minőségbiztosítási minimum-kritériumokat állapítjuk meg, melyek a jövőben az újabb és újabb kutatási eredmények alapján tovább bővíthetnek.

1. Az ACI humán alkalmazása esetén használt klinikai technikák

Az ACI eljárás alapvetően négy fő részre tagolható:

1. ízületi porc minta vétele
2. az eltávolított porc fragmentálása és feldolgozása
3. a chondrocyták szaporítása és minőségi ellenőrzése
4. a kinyert sejtek implantációja hordozó mátrixon vagy anélkül szuszpenzióban

A körülírt porchiány pótlására első lépésben ugyanabból az ízületből, nem terhelő porcfelszínről vett kisméretű porcmentákat vesznek, majd azokat fragmentációs-porcsejtizolációs feldolgozást követően, növekedési faktorokkal, citokinekkal szupplementált tenyésztőközegben szaporítják. A megfelelő sejtszám elérése után periosteumlebensz alá injektálva (I. generációs ACI) vagy speciális sejtmatrixokra (scaffold) helyezve, különböző rögzítési módszereket használva (II. generációs ACI) visszaültetik a defektus helyére. A sejtpreparálás és -tenyésztés számos különböző protokollja ismert és használatos, de ezidáig egyiket sem tarthatjuk általánosan követendőnek. Az alábbiakban ismertetett technikák és eljárások jelenleg a legelfogadottabbak. Általánosságban nem használnak az egyén más szervéből származó őssejteket, precursor sejteket, bár ezeknek, mint potenciális lehetőségeknek szerepelhetnek a porc regenerációs eljárások között. A más fajtól származó (xenogén) porcsejttranszplantáció (pl. borjú) használata további vizsgálatokat igényel. A foetalis borjú szérum, valamint egyéb állati eredetű alapanyagok használata a humán sejtek tenyésztése során kerülendő. A saját vérből készült humán szérummal kiegészített médiumok a legmegfelelőbbek a porcsejtek tenyésztésére, melyekhez további cytokinek és növekedési faktorok adhatók. A tenyésztőmédiumok összetételének felvázolása annak nagyfokú variabilitása, illetve ún. „know-how”- jellege miatt e szakmai állásfoglalásnak nem képezi tárgyát.

2. A termék biztonsága és minősége

A visszaültetett porcsejtek (szuszpenzióban vagy mátrixba ültetve) elsősorban mint szövet-szerv, nem pedig mint gyógyszerkészítmény tekintendők, a termék biztonságát elsősorban a jelenleg hatályos szerv és szövet eltávolítását, feldolgozását és átültetését szabályozó rendeletek betartásával biztosíthatjuk (1997. évi CLIV. Eü. törvény 18/1998. és 23/2002. EüM rendelet) (1,2,3). A hosszabbtávú, rutinszerű (esetlegesen profitorientált) előállítás esetén célul kell kitűzni a magasabb minőségbiztosítási elvárások teljesítését is.

3. Az ACI-hez szükséges porckivétel operatív kivitelezése

Az arthroscopos kivitelezés a kisebb műtéti megterhelés miatt mindenképpen ajánlott. Általánosságban kb. 200 mg (150-300 mg) nedves tömegű, teljes porcvastagságot felölelő porcot kell nyerni, amely megfelel kb. két darab 3,5 mm-es porchengernek. A beavatkozás arthroscopos kivitelezéséhez speciális eszközök beszerzése ajánlott.

4. A biopsia helye

Elsődlegesen a femuron, a femoropatellaris csúszófelülettől lateralisán, ill. medialisan, nem terhelő porc felszínen végezzük a biopsiát (mint alternatív lehetőség felmerülhet a fossa intercondylaris (notch) környékéről történő biopsiavétel is). Az ízületi szabadtestek, valamint az esetlegesen a defektus helyéről levágott, ledarált porcdarabok nem szolgálhatnak a porcsejtek forrásául. Kivétel előtt meg kell győződni a donor terület intaktaságáról, mechanikai adottságairól. A biopsia végzésekor teljes vastagságú (full-thickness) porckivétel történik. A megfelelő helyről származó porcmentákat azonnal az erre a célra kialakított, speciális szállítóedénybe kell helyezni steril körülmények között, kerülni kell a műtőasztalon szabadon történőtárolást.

5. A biopsia szállítása a beszállítótól a tenyésztő laborig

A hosszabb ideig tartó szállítás kerülendő. A szállítás szervezettségének biztosítania kell, hogy a kivétel és a laborban való feldolgozás kezdete között a lehető legrövidebb idő teljen el, lehetőség szerint kevesebb, mint 24 óra. A szállításra sterilen lezárt, fénytől mentes dobozban kerüljön sor és a hőmérséklet lehetőleg 4-10°C között maradjon.

6. A sejtmínőség dokumentálása tenyésztés megkezdésekor

A primer sejtmínőség ellenőrzésére a sejttenyésztés megkezdését követő 24 órán belül kerüljön sor. Erre a tenyésztés sajátosságai miatt leginkább a porcspecifikus mRNS kvantitatív analízise alkalmas. Összehasonlító kvantitatív analízis végezhető a II-es típusú kollagén alfa-1-es láncával, mint porcspecifikus markerrel szemben az I-es típusú kollagén alfa-2-es láncával (pl. fibroblastokban, dedifferenciált chondrocytáknak). Az eredmény nem mutathat 5%-nál magasabb arányt az I-es típusú kollagén mRNS-ére vonatkozóan. (Negatív kontrollként és a gyulladáshoz vezető folyamatok kizárása végett ajánlott az IL-1-mRNS-ének vizsgálata is.)

7. A sejtmínőség dokumentálása a tenyésztés végén

Az ekkor kivitelezendő vizsgálatok megfelelnek a tenyésztés megkezdésekor végzett vizsgálatoknak. Ezen túlmenően a sejtek vitalitását is vizsgálni kell (pl. trypankék vítfestéssel). A sejtek legalább 80%-ának életképesnek kell lennie. A készült sejt- és molekulárbiológiai vizsgálatok eredményét a tenyésztést kérő szállító rendelkezésére kell bocsátani. További metódusok is használhatóak, melyek, pl. a tenyésztett sejtek redifferenciálódási képességét vizsgálják.

8. A sejtek visszaszállítása a klinikai beszállítóhoz

A visszaszállítással kapcsolatos elvárások megfelelnek a kiküldéskor ajánlottaknak. A szállítás idejének szintén a lehető legrövidebbnek kell lennie, igazodva a tenyésztő labor ajánlásához is (24 óra). A visszaszállításnak teljes egészében steril körülmények között kell folynia, a szállítómédium és a tárolóedény nem befolyásolhatja negatívan a sejtek életképességét. A műtőben óvjuk a sejteket mindenféle ionizáló sugárzástól (pl. képerősítő).

D. A defektus előkészítésének operatív technikája

A defektus előkészítéséhez a térdízületben legtöbbször arthrotomiára kerül sor. Miniarthrotomia ill. arthroscopos megoldás is elfogadható, amennyiben ez kivitelezhető. A defektus előkészítése nagy precizitást és odafigyelést igényel. A defektus peremei lehetőleg simák és megfelelő szögben kialakítottak legyenek, valamint minden oldalt egészséges porc kell, hogy határoljon. A defektus alapját a subchondralis csontnak kell alkotnia, annak felszínéről mindenféle porcszövetet el kell távolítani. Különösen az első generációs (csak sejtszuspenziót használó) porcsejt implantációk esetén nem szabad, hogy a subchondralis csontos alapon berepedés, törés keletkezzen, ennek bekövetkezése esetén a vérzést el kell látni (pl. adrenalin oldat befecskendezése, fibrin ragasztó, csont impactatio).

E. ACI operatív ellátás

I. Első generációs chondrocyta implantáció

Általánosságban két megoldást használnak a defektus fedésére:

- periosteum lebeny felhasználásával (általában a proximális tibiáról származó)
- mesterségesen előállított, kereskedelmi forgalomban lévő termék (pl. kollagénmembrán)

A periosteum lebeny használatakor a tibia proximális részéről eltávolított periostealis lebenyt teljes befedést és szigetelést biztosító módon a defektusra varrjuk atraumatikus, felszívódó fonállal különálló vagy tovaftató varratokkal. A lebeny felső részén hagyott nyíláson keresztül végzett ún. vízpróbát követően az esetlegesen fennálló elégtelen illesztéseket varrattal vagy fibrinragasztóval biztosítjuk. A többszöri ízületi mozgítás után is stabil helyzetű lebeny alá fecskendezzük be a felkevert sejtszuspenziót, majd zárjuk a fennmaradó nyílást.

II. Második generációs chondrocyta implantáció

Ez esetben a porcsejteket már a tenyésztő laboratóriumban háromdimenziós mátrixba ültetjük, mely a későbbiekben megengedi a sejtek diffúzió általi anyagcseréjét. A mátrix felszívódó, biodegradábilis jellegénél fogva helyet ad a később a redifferenciált chondrocyták által termelt porcmátrixnak. Az ilyen formában kapott mintát a műtőben a sebész tovább alakíthatja, méretre vághatja. Folyamatos nedvesség biztosítása mellett a mintát ragasztásos (fibrin ragasztó), varrásos, vagy transossealis fixációs technikával kell az előkészített defektusra rögzíteni. Ezen területen tapasztalható hatalmas fejlődésnek köszönhetően számos különböző anyag és technika megjelenése, kipróbálása várható, mellyel kapcsolatban utalunk az új operatív technikákkal foglalkozó későbbi fejezetre.

E. Utókezelés

Az utókezelés természetesen függ a defektus lokalizációjától.

Amennyiben a sérülés a femurcondyluson helyezkedik el, úgy a beteg 6 hétig nem hajlíthatja a térdét 90° -n túl. 4-6 hetes részterhelés (10-20kg-mal) ajánlott, melyet követően 2 hétig fokozatosan növelt terhelés után a teljes terhelés engedélyezett. A térdet nem közvetlenül terhelő sport (pl. úszás) 3 hónap után kezdhető el. Retropatellaris defektus esetén a beteg, ha a műtéti seb engedi, teljes terheléssel járhat, de a térdízület hajlítását 4-6 hétig kerülni kell, majd 2 hetente $30-30^\circ$ -kal növelhetjük a mozgásterjedelmet.

A taluson végzett ACI esetében a betegek a postoperatív 6. hétig teljes tehermentesítést végeznek, majd a 6-10. hétig fokozatosan növelt terhelés mellett a 10. héttől teljes terheléssel járhatnak. Az első 4 postoperatív héten CPM-készülék segítségével napi gyógytorna ajánlott. A postoperatív 6. hónap előtt futás nem engedélyezett.

G. Az eredmények értékelése porcsejtimplantációt követően

Fontos cél, hogy az ACI-vel elért eredményeket értékeljük és azokból saját és mások számára fontos következtetéseket vonhassunk le. Az ICRS (International Cartilage Repair Society) ajánlásának megfelelően, a műtét előtt és az azt követő egy év múltán kitöltött felmérő formula használatával, a szubjektív és objektív paraméterek figyelembevételével fontos adatokhoz juthatunk a módszer hatásosságának megítélésében. Az érintett ízületéről egy év után készült MRI vizsgálat (T2, protonszűnyozott, vagy esetleg gadolinium –enhanced MRI) hasznos információkkal szolgálhat a defektus regenerációjának morfológiájáról (15).

Az ACI utáni időben a porcsejtek szerveződése szakaszosságot mutat.

- Az első 6 hétben a proliferációs szakban puha, primitív reparációs szövet fejlődik.
- A 7. héttől a 6. hónapig zajló tranzicionális szakban a mátrix expansziója figyelhető meg, a konzisztencia egyre szilárdabbá válása mellett.
- A 6 és 18 hónap közti remodellációs fázisban a mátrix remodelláción megy át, a beültetett szövet normál keménységűvé alakul.
- Ismert, hogy a képződött szövet pontos szövettani besorolása hyalinszerű porc, mely szöveti rostozottságában nagymértékben azonos az eredeti üvegporc felépítésével.

1. Second-look-arthroscopia

A beültetést követő kontroll arthroscopia (second-look) csak bizonyos komplikációk esetén, ill. etikailag elfogadott tudományos kérdések megválaszolására, a beteg teljes felvilágosítása és beleegyezése esetén fogadható el.

2. Hisztológia

Amennyiben second-look-arthroscopia során biopsia vételére van lehetőség, az csak az implantátum egy adott területéről készült pillanatfelvételnél felel meg. Annak érdekében, hogy az így nyerhető információ értékét növeljük, javasolt két független szövettani szakembert is megbízni az értékeléssel. A beültetést követő egy éven belüli biopsiavétel értelmetlen. A kivett minta maximálisan egy 2 mm átmérőjű és 1 cm hosszú osteochondralis minta lehet, melynek értékelése a Mankin-score alapján történhet (14).

H. Irányelvek új eljárások bevezetése esetén

Jelenleg is számos modifikációja ismert az ACI standard protokolljának. Minden, a jelenleg már kialakított eljárásnál való alapvető változtatást illetve minden új módszer bevezetését az ACI esetén az alábbiakban kifejtett kivizsgálásnak ajánlott megelőznie. Ez egyszerre biztosítja a fejlődéshez szükséges változtatások lehetőségét és a bevezetett vagy módosított eljárások biztonságát. Az itt leírt ajánlás mellett az ide vonatkozó törvények természetesen elsőbbséget, superioritást élveznek (23/2002. EüM rendelet) (3).

1. Az in vitro vizsgálatok, melyek a chondrocyták növekedését és differenciálódását ellenőrzik és a minőségi ellenőrzés során leírt kritériumoknak megfelelnek.
2. Állatmodellek használata során a chondrocyták minőségi ellenőrzése mellett az implantátum 6 hónapnál hosszabb, hosszútávú vizsgálata is fontos. Javasolt az immunológiai, hisztológiai és mechanikai vizsgálatok illetve tesztek végzése.
3. Pilot-study használata - emberi felhasználás esetén a legkevésbé invazív tesztelési módszerre kell törekednünk. Legalább 12 hónapos utánkövetés szükséges. Immunológiai vizsgálatok mellett javasolt a prospektív összehasonlító vizsgálatok tervezése is.
4. Megerősítő vizsgálatok során a betegek hosszútávú és rendszeres kontrollja szükséges, melyet állapotértékeléssel pontosan dokumentálni kell.

I. A jelenlegi technikák kutatásorientált továbbfejlesztése

Ajánlott a megerősítő vizsgálatok során a használt technikák konzekvens továbbfejlesztése. Főként az alább felsorolt területeken kell növelni hatékonyságot a megerősítő vizsgálatok során is:

- a porc regeneráció lefolyásának megítélését segítő diagnosztikus eljárások
- a porcsejtek biztonságos rögzítési technikáinak fejlesztése
- a minimál invazív eljárások kialakítása
- az ACI-ra alkalmas betegek preoperatív identifikálását elősegítő eljárások során.

J. Irányelvek új technikák kialakítására

Az autológ chondrocyta implantációval kapcsolatos külföldi műtéti számokból kalkulálva Magyarországon kb. évente 50-100 műtetre lenne szükség.

Az első generációs chondrocyta implantációk egyre inkább háttérbe szorulnak, hiszen a már előre beültetett, mátrixba ágyazott sejtek operatív applikálhatósága, ill. a sejtek helyhezköttöttsége nagy előnyt jelent. További mátrixok ill. sejtbeültetési technikák kifejlesztése ajánlott, valamint a lokálisan használható növekedési faktorok, ill. citokinek használata nagy segítséget hozhat a defektusok gyorsabb, biztosabb gyógyulása irányában.

Ismertek a harmadik generációs tendenciák a porcdefektusok gyógyításában, melyek a porc in vivo regenerációját tűzik ki célul irányított szöveti reparáció útján, mely során növekedési faktorokat és egyéb biológiailag aktív anyagokat, génterápiás eszközöket használnak fel. Ezen elképzelések jelenleg egyelőre kísérleti stádiumban vannak, eredményük a jövőben várható.

Felhasznált források:

1. 1997. évi CLIV. törvény az egészségügyről
2. 18/1998. (XII.27) EüM rendelet a szerv- és szövetáttültetésre valamint –tárolásra vonatkozó rendelkezések végrehajtásáról
3. 23/2002. (V.9.) EüM rendelet az emberen végzett orvostudományi kutatásokról
4. 3/2005. EüM rendelet az emberi vér és vérkomponensek gyűjtésére, vizsgálatára, feldolgozására, tárolására, elosztására vonatkozó minőségi és biztonsági előírásokról, valamint ezek egyes technikai követelményeiről
5. Outerbridge RE.: *The etiology of chondromalacia patellae.* *J Bone Joint Surg (Br)* 1961; 43: 752-759.
6. Behrens P., Bruns J., Erggelet C. et al.: *Arbeitsgemeinschaft - ACT und Tissue Engineering - unter Schirmherrschaft der DGU und DGOOC.* 2002 Karl Demeter Verlag, Stuttgart; *Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie Mitteilungen und Nachrichten* Nr. 45, 34-4.
7. Behrens P., Bruns J., Erggelet C. et al.: *Arbeitsgemeinschaft - ACT und Tissue Engineering - unter Schirmherrschaft der DGU und DGOOC.* *Z Orthop* 2002; 140: 132-137.

8. Behrens P., Bosch U., Bruns J., Erggelet C. al.: Indikations- und Durchführungsempfehlungen der Arbeitsgemeinschaft „Gewebe- und Gewebeersatz“ zur Autologen Chondrozyten-Transplantation (ACT). *Z Orthop* 2004; 142: 529-539.
9. Baums MH., Heidrich G., Schultz W., Steckel H., Kahl E., Klinger HM.: Autologous chondrocyte transplantation for treating cartilage defects of the talus. *J Bone Joint Surg* 2006; 88 -A: 303-308.
10. Brittberg M., Lindahl A., Nilsson A., Ohlsson C., Isaksson O., Peterson L.: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New Engl J Med* 1994; 331 (14): 889-895.
11. Bentley G., Biant L.C., Carrington R.W.J. et al.: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B: 223-230.
12. Jones D.G., Peterson L.: Autologous chondrocyte implantation. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-A: 2502-2520.
13. Minas T., Bryant T.: The role of autologous chondrocyte implantation in the patellofemoral joint. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 436: 30-9.
14. Mankin H.J., Dorfman H., Lippiello L., Zarins A.: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. *J Bone Joint Surg* 1971; 53-A: 523-537.
15. Watanabe A., Wada Y., Obata T. et al.: Delayed Gadolinium –enhanced MR to determine glycosaminoglycan concentration in reparative cartilage after autologous chondrocyte implantation: preliminary results. *Radiology* 2006; 239: 201-208.