

# Dvouleté výsledky modifikované AMIC techniky v léčbě chondrálních defektů kolenního kloubu

## Two-Year Results of Modified AMIC Technique for Treatment of Cartilage Defects of the Knee

T. OTAŠEVIČ<sup>1</sup>, P. VALIŠ<sup>1</sup>, M. ROUCHAL<sup>1</sup>, J. NOVÁK<sup>1</sup>, M. REPKO<sup>1</sup>, A. ŠPRLÁKOVÁ-PUKOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ortopedická klinika Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

<sup>2</sup> Klinika radiologie a nukleární medicíny Fakultní nemocnice Brno a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity, Brno

### ABSTRACT

#### PURPOSE OF THE STUDY

Damage to hyaline cartilage represents a serious problem due to its limited capacity of regeneration. Currently, there are several treatment options available. The purpose of this study is to evaluate the success rate of treatment of chondral and osteochondral defects of the knee joint using the modified AMIC (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis) technique, combining microfractures of the base and the implantation of the type I collagen-based cell-free implant over a two-year period.

#### MATERIAL AND METHODS

The prospective study of the success rate of treatment by the modified AMIC technique included 15 patients (13 men and 2 women) with a defect confirmed by MRI and appropriate indication criteria. The mean age at the time of implantation was 33.4 years (range 19–47 years). The mean size of a treated defect was  $3.66 \pm 1.71$  cm<sup>2</sup> (range 2.00–7.05 cm<sup>2</sup>). The clinical outcomes were monitored through the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), the Lysholm score and the Tegner activity scale preoperatively and subsequently at 6, 12 and 24 months postoperatively. Control MRI was conducted at 6, 12 and 18 months postoperatively. The MRI finding was evaluated using the Magnetic Observation of Cartilage Repair Tissue (MOCART) score.

#### RESULTS

The total KOOS score was  $44.69 \pm 7.71$  preoperatively, while postoperatively it gradually increased up to  $80.45 \pm 8.97$  ( $p < 0.001$ ) at 24 months. The Lysholm score significantly rise from  $43.47 \pm 11.87$  preoperatively to the mean value of  $81.60 \pm 13.07$  ( $p < 0.001$ ) at 24 months postoperatively. The preoperative Tegner score was  $3.53 \pm 1.41$ . At 24 months, there was a statistically significant increase to  $5.40 \pm 1.70$  ( $p = 0.003$ ). The mean MOCART score at 18 months postoperatively was  $74.67 \pm 14.08$ . At the end of the monitored period, a complete filling of the defect site by tissue was achieved in 73.33% patients. A complete integration with adjacent cartilage was seen in 66.67% patients and homogenous structure of newly formed tissue was reported in 80% of patients.

#### DISCUSSION

In recent years, cell-free implants (the so-called scaffolds or carriers) have been used ever more frequently in treating localised cartilage defects. Their main effect should consist in helping the cells penetrate the defect site and support new cartilage tissue formation. In order to improve the efficacy of cell-free implants, a new therapeutic technique was developed, combining the microfractures of the base with the use of cell-free scaffold AMIC (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis). Our modification of the original AMIC technique consists in the use of a type I collagen-based scaffold instead of the original collagen membrane constituted by collagen type I and III. Based on the statistical processing of results, the modified AMIC technique has shown a statistically significant improvement compared to the preoperative values of the KOOS questionnaire and all its sub-groups, the Lysholm core and the Tegner activity scale. These good clinical outcomes correlate with the results obtained by other authors using both the original method and the modified AMIC technique.

#### CONCLUSIONS

The modified AMIC technique using the cell-free type I collagen-based implant appears to be a safe, accessible and one-stage technique to treat localised chondral and osteochondral defects of the knee joint up to the size of 8 cm<sup>2</sup>.

**Key words:** hyaline cartilage, chondral defect, AMIC, scaffold, knee.

## ÚVOD

Hyalinní kloubní chrupavka je specializovaná pojivová tkáň umožňující hladký bezbolestný pohyb. Vzhledem k její omezené regenerační kapacitě představuje každé její poškození závažný problém, který vede k trvalým potížím a možnému rozvoji předčasné artrózy. V současnosti je k dispozici řada technik k ošetření ohraničených chondrálních a osteochondrálních defektů. Pro malé léze jsou jako metoda první volby používány techniky stimulující kostní dřev – mikrofraktury nebo návrtvy spodiny defektu (11). Pro ošetření větších defektů nad 2,5 cm<sup>2</sup> je možno zvolit transplantaci osteochondrálních štěpů (OCT), např. ve formě mozaikové plastiky nebo implantaci autologních chondrocytů (ACI). Nevýhodou použití autologních chondrocytů je nutnost dvou operačních zákroků a relativně vyšší cena (14, 16). Nově se používají bezbuněčné nosiče (scaffolds), které je možné do místa defektu implantovat artroskopicky nebo z mini-artrotomie v jedné době (8). Na metodu použití bezbuněčných implantátů pak navazuje technika kombinující mikrofraktury spodiny s použitím bezbuněčného scaffoldu AMIC (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis), kdy po provedení mikrofraktur spodiny je do místa defektu implantován nosič podporující vrůstání mezenchymálních kmenových buněk a jejich diferenciaci v chondrogenní buněčnou řadu. V originálním popisu metody Behrensem a Benthienem jsou mikrofraktury spodiny defektu kombinovány s implantací kolagenové membrány tvořené I. a III. typem kolagenu (2). Předkládaná modifikace originální AMIC techniky spočívá v použití bezbuněčného implantátu na bazi kolagenu I. typu, který je po provedení mikrofraktur spodiny do místa defektu lepen pomocí tkáňového lepidla.

## MATERIÁL A METODIKA

## Soubor pacientů

Do prospektivního sledování byli zařazeni pacienti s MR (magnetická rezonance) nebo artroskopicky potvrzeným chondrálním nebo osteochondrálním defektem lokalizovaným na mediálním nebo laterálním kondylu femuru, kteří vyhovovali indikačním kritériím (tab. 1). Vylučovací kritéria jsou uvedena v tabulce 2.

Do sledování bylo zařazeno celkem 15 pacientů (13 mužů, 2 ženy). Průměrný věk v době implantace činil

33,4 let (rozmezí 19–47 let). Před vlastním ošetřením chrupavky podstoupili všichni pacienti zařazení do studie vyšetření magnetickou rezonancí. V 11 případech byl chrupavčitý defekt lokalizován na mediálním kondylu femuru, u jednoho pacienta na laterálním kondylu femuru, ve 3 případech se jednalo o osteochondrální defekt mediálního kondylu femuru. U 5 pacientů byla současně provedena rekonstrukce předního zkříženého vazy (LCA). Čtyři pacienti měli již provedenou částečnou menisektomii při předchozí operaci, případně byla provedena současně s ošetřením defektu. Dle indikačních kritérií u žádného pacienta nepřesáhla 50 % těla menisku. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří již měli chondrální lézi ošetřenou jinou technikou. V 8 případech byl defekt traumatické etiologie, ve 2 případech vznikl na podkladě disekující osteochondronekrózy a u 5 pacientů byla etiologie idiopatická.

## Operační technika

Všichni pacienti byli ošetřeni na Ortopedické klinice FN Brno. Operace probíhaly v celkové anestezii. Po předoperační přípravě byla nejprve provedena standartní diagnostická artroskopie pro posouzení stavu kolenního kloubu. V případě nutnosti bylo provedeno ošetření menisků a provedení rekonstrukce *ligamentum cruciatum anterior* (LCA) pomocí BTB (bone-tendon-bone) štěpu z *lig. patellae*. Pokud velikost a hloubka defektu splňovala indikační kritéria, přistoupilo se k samotnému ošetření chondrální léze. Podle lokalizace defektu se k přístupu do kloubu volila mediální nebo laterální parapatelární miniartrotomie. Po vizualizaci místa defektu se z jeho spodiny i okrajů odstranila poškozená chrupavka pomocí kyrety a lžičky tak, aby byla obnažena subchondrální kost a zdravá chrupavka při okraji defektu směřovala kolmo ke spodině (obr. 1). Následně byly provedeny mikrofraktury subchondrální kosti pomocí šidla (obr. 2). V případě nálezu osteochondronekrózy s postižením subchondrální kosti, byla poškozená kost odstraněna a vzniklý kostěný defekt se nahradil autologními spongiózními štěpy získanými z mediálního kondylu

Tab. 2. Vylučovací kritéria

Table 2. Exclusion criteria

Tab. 1. Indikační kritéria  
Table 1. Indication criteria

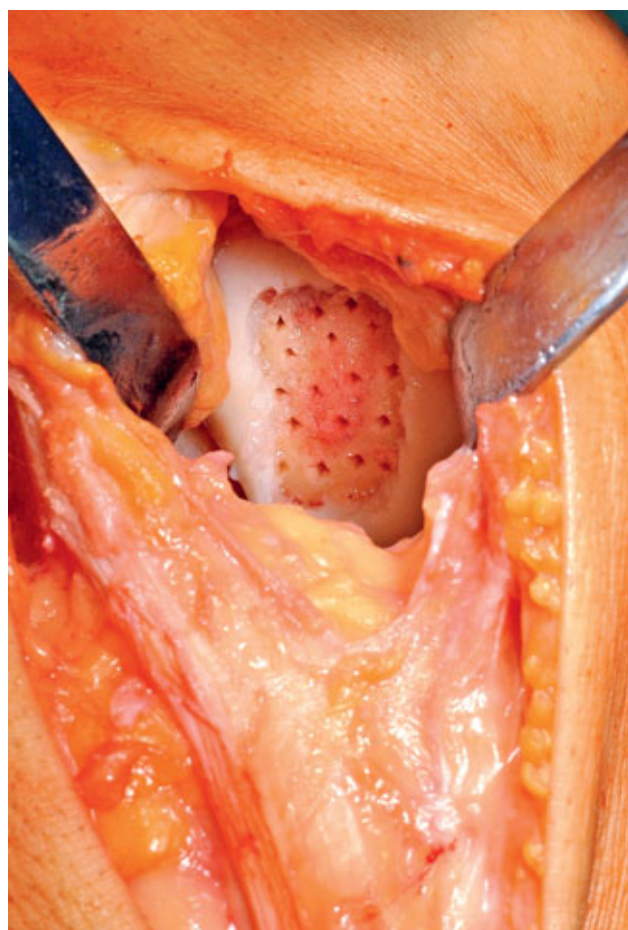
Indikační kritéria
I: věk 16–50 let
II: velikost defektu 2–8 cm <sup>2</sup> nebo 2 malé defekty do celkové velikosti 8 cm <sup>2</sup>
III: hloubka defektu zasahující celou šíři chrupavky – ICRS klasifikace stupeň III–IV
IV: na okolní chrupavce chondropatie max. 2. stupně
V: stabilní kolenní kloub, ev. provedení rekonstrukce předního zkříženého vazy při ošetření defektu

Vylučovací kritéria
I: artróza II. a vyššího stupně dle RTG
II: „kissing“ léze
III: chondropatie kolenního kloubu III. a vyššího stupně
IV: systémové zánětlivé onemocnění v anamnéze
V: infekční gonitida v anamnéze
VI: stav po ošetření chondrálního defektu v daném kloubu jinou metodou
VII: stav po menisektomii více než 50 % těla menisku
VIII: osová deformita kolenního kloubu více jak 5° ve frontální rovině
IX: aplikace kortikoidů do kolenního kloubu v posledních 3 měsících
X: nestabilita pately
XI: těhotenství a jiné obecné kontraindikace k operačnímu zákroku



Obr. 1. Chondrální defekt mediálního kondylu femuru pravého kolene. Ze spodiny a okrajů defektu odstraněna poškozená chrupavka.

Fig. 1. Chondral defect of the medial femoral condyle of the right knee. Damaged cartilage was removed from the base and edges of the defect.



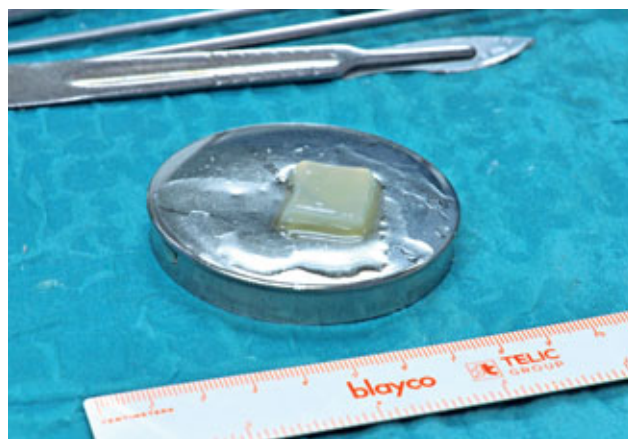
Obr. 2. Na spodině defektu provedeny mikrofraktury pomocí šídla.

Fig. 2. Microfractures using an awl was performed on the base of the defect.

tibie. Na stejnou velikost a tvar, jakou mělo připravené místo defektu, se opracoval kolagenový implantát (obr. 3). Na spodinu defektu se aplikovalo tkáňové lepidlo, implantát se vložil do místa defektu a okraje léze byly přelity tkáňovým lepidlem (obr. 4). K fixaci bylo použito dvojsložkové lepidlo obsahující fibrinogen a trombin. Po zaschnutí lepidla se do kolene vložil jeden odsavný drén a provedl se uzávěr kloubního pouzdra, podkoží a kůže. Ve studii byl použit implantát průměru 34 mm a výšky 6 mm, obsahující 28,8 mg kolagenu I. typu. Po implantaci vytváří v místě defektu trojrozměrnou kolagenovou síť, do které pronikají chrupavčité buňky z okolní chrupavky i kmenové buňky kostní dřeně (5).

### Pooperační rehabilitace

Pooperačně byla u všech pacientů naložena dlouhá kolenní ortéza s nastavitelným rozsahem pohybu. První dva dny byl kloub fixován v 30° flexi, poté byl nastaven pohyb 0–30° na dva týdny, následně byl pohyb omezen v rozsahu 0–60° po dobu dalších 2 týdnů, po 4 týdnech od operace byl nastaven pohyb 0–90° na další 2–4 týdny dle velikosti defektu. Všichni pacienti chodili o fran-



Obr. 3. Bezbuňčný kolagenový implantát zarovnaný na velikost a tvar chondrálního defektu.

Fig. 3. Cell-free collagen implant aligned to match the size and shape of the chondral defect.

couských holích s přikládáním končetiny po dobu 8 týdnů od operace. Po 8 týdnech byla povolena chůze s plnou zátěží, rotoped s postupnou zátěží, lehký běh byl umožněn 3 měsíce od operace, plná sportovní zátěž nejdříve za 6 měsíců od operace.



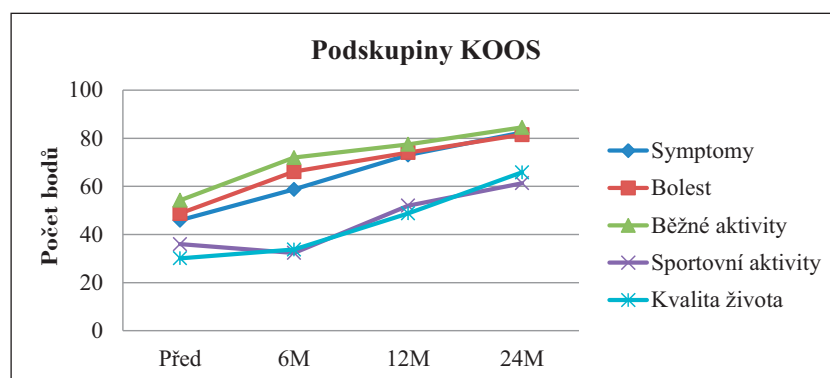


Obr. 4. Výsledný stav po implantaci scaffoldu a zalití okrajů tkáňovým lepidlem.

Fig. 4. Resulting status after the scaffold implantation and filling the edges with tissue adhesive.

### Klinické hodnocení

Klinická data byla sbírána před operací a pooperačně za 6, 12 a 24 měsíců. Ke klinickému hodnocení byly použity Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Lyshomovo skóre a Tegnerova škála aktivity. V rámci KOOS skóre se hodnotí samostatně 5 podskupin: symptomy, bolest, funkce kloubu při běžných denních aktivitách, funkce kloubu při sportovních aktivitách a kvalita života.



Graf 1. Hodnoty jednotlivých podskupin KOOS  
Graph 1. Values of individual KOOS subgroups

### Hodnocení magnetické rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí podstoupili všichni pacienti před operací a následně v odstupu 6, 12 a 18 měsíců po operaci na Radiologické klinice FN Brno. Hodnocení nálezů na MR se provádělo pomocí tzv. MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue) skóre. Vyšetření probíhalo na přístroji Philips Ingenia 3T, použita byla dedikovaná kolenní cívka dS/K s 8 přijímacími kanály. Vyšetření zahrnovalo morfologické obrazy protonové denzity s potlačením signálu tuku (PD SPAIR) v koronární, sagitální a transverzální rovině, T1-vážené obrazy koronálně, PD HR sagitálně a sagitální obrazy sekvence bFFE, postkontrastní sagitální 3D THRIVE sekvence.

### Statistické hodnocení

Data byla vyhodnocena pomocí programu Statistica (TIBCO Software Inc., verze 13.2). Pro porovnání předoperačních a pooperačních hodnot KOOS, Lysholmova a Tegnerova skóre byl použit neparametrický Wilcoxonův test. Statistické testování bylo prováděno na 5% hladině významnosti.

### VÝSLEDKY

Celkem 15 pacientů podstoupilo operaci v letech 2016–2017. Pacienti byli poté sledováni v rozmezí 6, 12 a 24 měsíců od operace pomocí klinických dotazníků. Magnetická rezonance byla prováděna v odstupu 6, 12 a 18 měsíců od operace. Průměrná velikost defektu činila  $3,66 \pm 1,71 \text{ cm}^2$  (rozmezí 2,00–7,05  $\text{cm}^2$ ). Průměrná velikost defektu zjištěná na předoperační MR byla  $3,39 \pm 1,92 \text{ cm}^2$  (rozmezí 1,20–7,00  $\text{cm}^2$ ). Shoda ve velikosti defektu mezi předoperační MR a následným peroperačním nálezem byla u 6 pacientů, v šesti případech byl defekt na MR menší a ve 3 případech větší než nález při artroskopii.

Celkové KOOS skóre činilo předoperačně  $44,69 \pm 7,71$  (tab. 3), v 6 měsících dochází k signifikantnímu nárůstu na  $59,17 \pm 17,72$  ( $p = 0,009$ ), ve 12 měsících činí celková hodnota skóre  $70,23 \pm 14,20$  ( $p < 0,001$ ). Ve 24 měsících je výsledná hodnota  $80,45 \pm 8,97$  ( $p < 0,001$ ).

V případech jednotlivých podskupin KOOS skóre dochází k signifikantnímu zvýšení pooperačních hodnot v 6, 12 i ve 24 měsících. Výjimku činí pouze sportovní aktivity a kvalita života v 6 měsících (graf 1).

Průměrné Lysholmovo skóre signifikantně vzrůstá z předoperační hodnoty  $43,47 \pm 11,87$  (tab. 4) na průměrných  $63,27 \pm 21,12$  ( $p = 0,003$ ) v 6 měsících a následně se signifikantně zvyšuje na  $76,33 \pm 13,51$  ( $p < 0,001$ ) v 12 měsících a  $81,60 \pm 13,07$  ( $p < 0,001$ ) ve 24 měsících po operaci.

Předoperační hodnota Tegnerova skóre činila  $3,53 \pm 1,41$  (tab. 5), v 6 a 12 měsících po operaci dochází k nevý-

Tab. 3. Hodnoty celkového KOOS skóre, † značí statisticky významný rozdíl mezi pacienty bez poškození LCA a pacienty s provedením náhrady LCA

Table 3. Total KOOS score, † means a statistically significant difference between the patients with no LCA damage and the patients with LCA reconstruction

Celkové KOOS skóre				
AMIC	Před	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
celkově	44,69±7,71	59,17±17,72	70,23±14,20	80,45±8,97
malý defekt	47,61±9,21	58,51±16,68	72,46±9,72	83,06±8,99
velký defekt	43,41±6,40	59,64±17,51	66,84±16,48	76,99±8,50
+ ACLR	49,38±4,69	50,24±16,27†	71,92±11,10	80,96±10,06
- ACLR	42,35±8,02	63,63±16,71†	69,38±15,45	80,19±8,36

Tab. 4. Hodnoty Lysholmova skóre

Table 4. Lysholm score

Lysholmovo skóre				
AMIC	Před	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
celkově	43,47±11,87	63,27±21,12	76,33±13,51	81,60±13,07
malý defekt	41,00±15,02	57,71±17,72	75,43±13,95	84,29±12,57
velký defekt	44,44±6,78	65,67±21,29	74,22±14,11	77,11±13,00
+ ACLR	45,60±10,05	57,20±14,19	76,60±15,83	83,80±13,78
- ACLR	42,40±11,98	66,30±22,28	76,20±11,42	80,50±11,86

Tab. 5. Hodnoty Tegnerovy škály aktivity, \* značí nesignifikanční hodnoty

Table 5. Tegner activity scale, \* means insignificant values

Tegnerovo skóre				
AMIC	Před	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
celkově	3,53±1,41	3,93±1,81*	4,53±2,12*	5,40±1,70
malý defekt	3,00±1,69	3,57±1,99	4,00±2,83	5,43±2,13
velký defekt	4,00±0,82	4,33±1,49	5,00±0,94	5,33±1,15
+ ACLR	3,80±1,47	4,20±2,04	4,80±2,99	6,60±1,74
- ACLR	3,40±1,36	3,80±1,66	4,40±1,50	4,80±1,33

Tab. 6. Hodnoty MOCART skóre a hlavní parametry při hodnocení MR

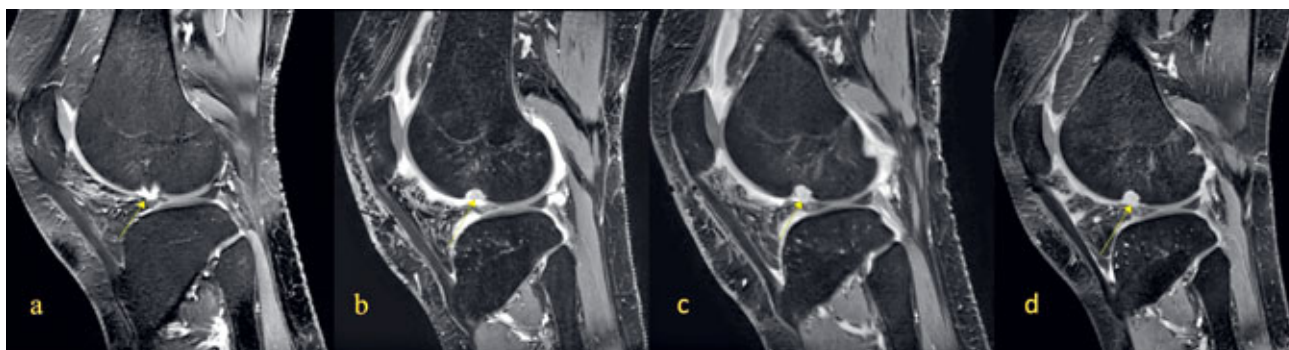
Table 6. MOCART score and main parameters in MRI evaluation

MOCART skóre			
	6 měsíců	12 měsíců	24 měsíců
Průměr	56,33 ± 14,03	69 ± 14,74	74,67 ± 14,03
Medián (min; max)	55 (25;75)	70 (40;95)	75 (55;95)
Kompletní vyplnění defektu (% pacientů)	53,33	93,33	73,33
Kompletní integraci s okolní chrupavkou (% pacientů)	46,67	66,67	66,67
Homogenní struktura tkáně (% pacientů)	53,33	66,67	80,00

znamnému zvýšení na  $3,93 \pm 1,81$  ( $p = 0,44$ ), resp.  $4,53 \pm 2,12$  ( $p = 0,25$ ). Ve 24 měsících pak dochází ke statisticky významnému zvýšení na hodnotu  $5,40 \pm 1,70$  ( $p = 0,003$ ).

Při porovnání hodnot KOOS, Lysholmova, Tegnerova skóre mezi pacienty s malým defektem do  $2,5 \text{ cm}^2$

a defektem větším než  $2,5 \text{ cm}^2$  nebyl zjištěn ani u jednoho dotazníku statisticky významný rozdíl. Stejně tak nebyl ani u jednoho dotazníku zjištěn statisticky významný rozdíl mezi pacienty s intaktními menisky a pacienty, u kterých byla provedena parciální menisektomie ve stejném kompartmentu jako ošetření chrupavky.



Obr. 5. MRI pravého kolenního kloubu, pacientka 20 let v době implantace:

a – stav před operací, šipka označuje místo defektu chrupavky zasahující subchondrálně, vyplněné tekutinou,  
b – 6 měsíců po operaci, místo defektu vyplněné implantátem, ještě částečně patrné místo defektu, materiál je pod úrovní okolní chrupavky,  
c – 12 měsíců od operace, defekt již kompletně vyplněn, mírně nehomogenní intenzity signálu,  
d – 18 měsíců od operace, defekt kompletně vyplněn, homogenní intenzity signálu, v úrovni okolní chrupavky, bez subchondrálních změn.

Fig. 5. MRI of the right knee joint, female patient aged 20 years at the time of implantation:

a – preoperative status, the arrow indicates the cartilage defect site affecting the subchondral bone, filled with fluid,  
b – 6 months postoperatively, defect site filled with an implant, defect site is still partly visible, material is below the level of adjacent cartilage,  
c – 12 months postoperatively, defect was fully filled, slightly nonhomogenous signal intensity,  
d – 18 months postoperatively, defect was fully filled, homogenous signal intensity, at the level of adjacent cartilage, no subchondral changes.

Při porovnání hodnot jednotlivých dotazníku u pacientů bez poškození LCA s pacienty, u kterých byla provedena rekonstrukce LCA, byl zjištěn statisticky významný rozdíl pouze u celkového KOOS skóre v 6 měsících po operaci. U všech ostatních hodnot nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi oběma skupinami pacientů.

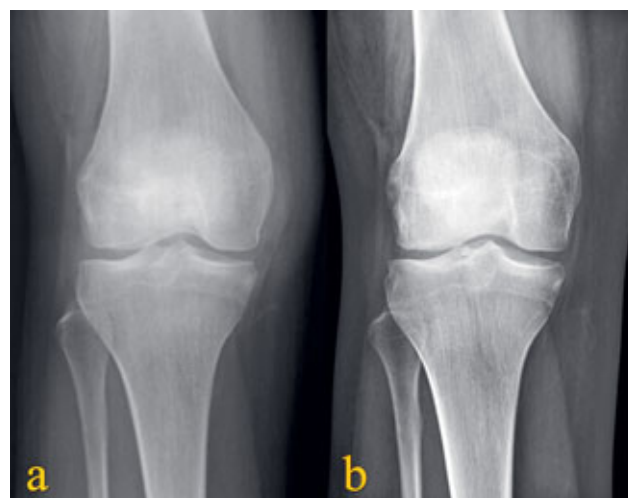
Průměrné MOCART skóre 6 měsíců od implantace činilo  $56,33 \pm 14,03$  bodů, ve 12 měsících vzrůstá na  $69 \pm 14,74$  bodu a výsledné skóre v 18 měsících bylo  $74,67 \pm 14,03$  bodu (tab. 6).

Hlavní parametry, které byly hodnoceny na MR jsou stupeň vyplnění defektu, stupeň integrace tkáně s okolní chrupavkou a struktura vytvořené tkáně. Kompletní vyplnění místa defektu tkání bylo nalezeno u 73,33 % pacientů. Kompletní integrace s okolní chrupavkou byla u 66,67 % pacientů a homogenní strukturu vykazovala novotvořená tkáň u 80 % pacientů na konci sledovaného období (obr. 5, 6).

## DISKUSE

Hlavním cílem této práce bylo ověření použitelnosti a efektivita modifikované AMIC techniky při použití bezbuněčného scaffoldu v kombinaci s mikrofrakturami spodiny.

Mikrofraktury spodiny defektu jsou považovány za zlatý standard v léčbě chondrálních defektů, i když mají četné limity pro použití. Především tkáň vytvořená v místě ošetření defektu je směsí tkáně fibrózní a tkáň chrupavčitá, je označována jako fibrokartilaginózní a nemá tedy biochemické vlastnosti jako hyalinní chrupavka (17). V současnosti dostupné systematické analýzy klinických výsledků poukazují na efektivní zlepše-



Obr. 6. Rtg pravého kolenního kloubu v zátěži, pacientka 20 let v době implantace:

a – stav před operací,  
b – stav 24 měsíců od operace.

Fig. 6. X-ray of the right knee joint under load bearing, female patient aged 20 years at the time of implantation:

a – preoperative status,  
b – status at 24 months postoperatively.

ní funkce kolenního kloubu v prvních dvou letech po provedení mikrofraktur, poté dochází jejich postupné deterioraci (19). Příčinou je postupná degenerace fibrokartilaginózní tkáň na tkáň vazivovou nebo vytvoření intralezionálních osteofytů, pravděpodobně na podkladě enchondrální novotvorby kosti v místě defektu, což vede ke zhoršení klinických symptomů (18).



Implantace autologních chondrocytů je běžně používaná technika a většinou vede v místě defektu k vytvoření tzv. „hyaline-like“ tkáně blízké podobně původní chrupavce (7). Tato technika poskytuje dlouhodobé dobré klinické výsledky a je tak možno ošetřit i defekty až do velikosti 8–10 cm<sup>2</sup> (6, 12, 16, 21). Jsou však dostupné i studie poukazující na srovnatelné klinické výsledky mikrofraktur a implantace autologních chondrocytů (15). Nevýhodou ACI je nutnost dvou operačních zákroků, dostupnost tkáňové banky pro kultivaci chondrocytů a tím omezené použití pouze na specializovaná centra a také relativně vysoká cena chondrograftu.

Vzhledem k výše uvedeným nevýhodám použití mikrofraktur i autologních chondrocytů se v posledních letech v klinické praxi stále častěji uplatňují techniky použití nejrozličnějších bezbuněčných implantátů neboli nosičů (tzv. scaffoldů). Jejich hlavní efekt by měl spočívat v pomoci proniknutí buněk do místa defektu a podpoře tvorby nové chrupavčité tkáně (13, 23).

Pro zvýšení účinnosti bezbuněčných implantátů byla vyvinuta nová léčebná technika kombinující mikrofraktury spodiny s použitím bezbuněčného nosiče AMIC (Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis). V originálním popisu metody je jako trojrozměrný nosič pro mezenchymální kmenové buňky unikající z rozrušené subchondrální kosti použita kolagenová membrána, tvořená směsí I. a III. typu kolagenu. V literatuře je možné se setkat s dalšími sedmi typy scaffoldů, které byly použity namísto výše uvedené kolagenové membrány (8).

V této práci byl použit proteinový nosič na bázi kolagenu I. typu. Vycházeli jsme přitom ze závěrů, ke kterým došli Gavenish et al., kteří prokázali ve studii *in vitro* a také na myším modelu, že tento kolagenový implantát spouští a podporuje vrůstání a proliferaci chondrocytů a tvorbu matrix obsahující kolagen II. typu. Stejně tak implantát podporuje diferenciaci kmenových a progenitorních buněk v chondrocyty, které přednostně syntetizují kolagen II. typu (9).

Fixace kolagenové membrány, ev. jiného scaffoldu v místě defektu může být provedena suturou nebo lepením pomocí tkáňového lepidla. Přišití nosiče může být spojeno s poškozením okolní chrupavky, větší technikou a časovou náročností (1). U všech pacientů jsme k fixaci nosiče využili komerčně vyráběné alogenní dvojsložkové lepidlo obsahující fibrinogen a trombin, přičemž jsme se ani u jednoho pacienta nesetkali s uvolněním a odchlípením implantátu.

Na základě statistického zpracování výsledků modifikovaná AMIC technika vykazuje statisticky významné zlepšení v porovnání s předoperačními hodnotami u dotazníku KOOS a všech jeho podskupinách, Lysholmova skóre i Tegnerova skóre.

Dobré klinické výsledky této práce korelují s výsledky jiných autorů (20). Např. Gille et al. uvádějí signifikantní zlepšení klinických výsledků u 27 pacientů v pooperačním intervalu 36 měsíců (10). Podobně Volt et al. předkládají stabilní klinické výsledky u 34 pacientů ošetřených metodou AMIC v horizontu 5 let po operaci (24).

Klinická data byla také rozdělena a porovnávána dle velikosti ošetřeného defektu. Jako malé defekty byly

hodnoceny léze do 2,5 cm<sup>2</sup>, jako defekty velké pak léze nad 2,5 cm<sup>2</sup>. Ani u jednoho skórovacího systému nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v klinických výsledcích vzhledem k velikosti defektu.

Dalším parametrem, na který bylo zaměřeno vyhodnocení dotazníků, je porovnání výsledků u skupiny pacientů bez poškození předního zkříženého vazů se skupinou pacientů s rupturou LCA a jeho rekonstrukcí společně s ošetřením chrupavčité léze. Ani zde nebyl zjištěn signifikantní rozdíl ve výsledcích.

Podobně nebyl nalezen statisticky významný rozdíl mezi pacienty s neporušenými menisky a pacienty, kterým bylo provedeno částečné odstranění menisku (do 50 % těla menisku) v kompartmentu, kde byl ošetřen chondrální defekt.

Hodnocení MR vyšetření ukazuje na postupné vyplňování defektu tkání – při 18měsíčním vyšetření dochází ke kompletnímu vyplnění u 73,33 % pacientů, kompletní integrace k okolní chrupavce byla nalezena u 66,67 % pacientů a tkáň s homogenní strukturou byla nalezena u 80 % pacientů. V této souvislosti je třeba zmínit, že řada autorů poukazuje na diskrepanci mezi dobrými klinickými výsledky a neuspokojivými morfologickými nálezy při vyšetření MR, a to nejen u AMIC techniky, ale i u dalších technik ošetření chrupavčitých lézí (4, 20, 22). De Windt ve své metaanalýze podotýká, že chybí přesvědčivé důkazy o tom, že morfologické vyšetření MR je spolehlivé v předpovědi klinických výsledků po ošetření chrupavčitých lézí (3).

Vzhledem ke krátkému období pooperačního sledování jsme prozatím u žádného z pacientů neprovedli „second-look“ artroskopii s možností histologického vyšetření místa implantace. Z etických důvodů reartroskopii neprovádíme u pacientů bez klinických potíží.

Inkluzní a exkluzní kritéria této práce byla poměrně přísná, tomu odpovídají i relativně malé počty pacientů, čehož jsme si vědomi jako hlavního nedostatku. Pro získání klinických výsledků byly použity všeobecně uznávané hodnotící systémy – Lysholmovo skóre, KOOS skóre a Tegnerova škála aktivity. Jejich hlavní nevýhoda spočívá v tom, že jsou založeny na subjektivním hodnocení pacientů (subjektivním vyplňování dotazníků), následkem čehož je velká variabilita získaných výsledků mezi jednotlivými subjekty.

Důležitou součástí léčby poškozené kloubní chrupavky je ošetření dalších patologických stavů, které se na vzniku lézí podílejí, anebo mohou zhoršovat výsledek jednotlivých metod – poškození menisků, poškození zkřížených vazů, nestabilita pately a osová úchylka dolních končetin.

Napříč odbornou literaturou v současné době není dostupná studie porovnávající výsledky AMIC techniky s výsledky implantace autologních kultivovaných chondrocytů v kolenním kloubu. Nicméně v kontrastu s dnes nejvíce využívanou technikou autologních kultivovaných chondrocytů považujeme za hlavní výhodu AMIC metody její relativně vyšší dostupnost a použitelnost v rámci jednodobého operačního výkonu, kdy nedochází k poškození zdravé chrupavky a odpadá nutnost nákladné kultivace chondrocytů.

## ZÁVĚR

Na základě našich výsledků se modifikovaná AMIC technika s využitím bezbuněčného implantátu na bázi kolagenu I. typu jeví jako efektivní metoda vhodná k léčbě hlubokých chrupavčitých defektů kolenního kloubu až do velikosti 8 cm<sup>2</sup>.

## Literatura

- Benthien JP, Behrens P. Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis (AMIC): combining microfracturing and a collagen i/iii matrix for articular cartilage resurfacing. *Cartilage*. 2010;1:65–68.
- Benthien JP, Behrens P. The treatment of chondral and osteochondral defects of the knee with autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC): method description and recent developments. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2011;19:1316–1319.
- de Windt TS, Welsch GH, Brittberg M, Vonk LA, Marlovits S, Trattnig S, Saris DB. Is magnetic resonance imaging reliable in predicting clinical outcome after articular cartilage repair of the knee? A systematic review and meta-analysis. *Am J Sports Med*. 2013;41:1695–1702.
- Dhollander A, Moens K, van der Maas J, Verdonk P, Almqvist KF, Victor J. Treatment of patellofemoral cartilage defects in the knee by autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC). *Acta Orthop Belg*. 2014;80:251–259.
- Efe T, Theisen C, Fuchs-Winkelmann S, Stein T, Getgood A, Rominger MB, Paletta JR, Schofer MD. Cell-free collagen type I matrix for repair of cartilage defects-clinical and magnetic resonance imaging results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2012;20:1915–1922.
- Erickson BJ, Strickland SM, Gomoll AH. Indications, techniques, outcomes for matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI). *Operative Techniques in Sports Medicine*. 2018;26:175–182.
- Escobar Ivirico JL, Bhattacharjee M, Kuyinu E, Nair LS, Laurencin CT. Regenerative engineering for knee osteoarthritis treatment: biomaterials and cell-based technologies. *Engineering*. 2017;3:16–27.
- Fischer S, Kisser A. Review article: single-step scaffold-based cartilage repair in the knee: a systematic review. *J Orthop*. 2016;13:246–253.
- Gavenis K, Schmidt-Rohlfing B, Andereya S, Mumme T, Schneider U, Mueller-Rath R. A cell-free collagen type I device for the treatment of focal cartilage defects. *Artificial Organs*. 2010;34:79–83.
- Gille J, Schuseil E, Wimmer J, Gellissen J, Schulz AP, Behrens P. Mid-term results of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis for treatment of focal cartilage defects in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:1456–1464.
- Gobbi A, Nunag P, Malinowski K. Treatment of full thickness chondral lesions of the knee with microfracture in a group of athletes. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005;13:213–221.
- Handl M, Trč T, Hanuš M, Šťastný E, Fricová-Poulová M, Neuwirth J, Adler J, Havránek D, Varga F. [Autologous chondrocyte implantation in the treatment of cartilage lesions of ankle joint]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2007;74:29–36.
- Irion VH, Flanigan DC. New and emerging techniques in cartilage repair: other scaffold-based cartilage treatment options. *Oper Tech Sports Med*. 2013;21:125–137.
- Karataglis D, Green MA, Learmonth DJA. Autologous osteochondral transplantation for the treatment of chondral defects of the knee. *Knee*. 2006;13:32–35.
- Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Grøntvedt T, Ludvigsen TC, Løken S, Solheim E, Strand T, Johansen O. A Randomized multicenter trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture: long-term follow-up at 14 to 15 years. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98:1332–1339.
- Komárek J, Vališ P, Repko M, Chaloupka R, Krbec M. [Treatment of deep cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte transplantation: long-term results]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2010;77:291–295.
- Luyten FP, Vanlauwe J. Tissue engineering approaches for osteoarthritis. *Bone*. 2012;51:289–296.
- 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.
- Mithoefer K, McAdams T, Williams RJ, Kreuz PC, Mandelbaum BR. Clinical Efficacy of the Microfracture Technique for Articular Cartilage Repair in the Knee An evidence-based systematic analysis. *Am J Sports Med*. 2009;37:2053–2063.
- Pascarella A, Ciatti R, Pascarella F, Latte C, Di Salvatore MG, Liguori L, Iannella G. Treatment of articular cartilage lesions of the knee joint using a modified AMIC technique. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2010;18:509–513.
- Podškubka A, Povýšil C, Kubeš R, Šprindrich J, Sedláček R. [Treatment of deep cartilage defects of the knee with autologous chondrocyte transplantation on a hyaluronic acid ester scaffolds (Hyalograft C)]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech*. 2006;73:251–263.
- Schiavone Panni A, Mazzitelli G, D'Apolito R, Vasso M, Del Regno C, Corona K. Good clinical results with autologous matrix-induced chondrogenesis (Amic) technique in large knee chondral defects. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26:1130–1136.
- Schüttler KF, Struwer J, Rominger MB, Rexin P, Efe T. Repair of a chondral defect using a cell free scaffold in a young patient – a case report of successful scaffold transformation and colonisation. *BMC Surgery*. 2013;13:11.
- Volz M, Frick H, Schaumburger J, Grifka J, Anders S. A randomized controlled trial demonstrating sustained benefit of Autologous Matrix-Induced Chondrogenesis over microfracture at five years. *Int Orthop*. 2017;41:797–804.

## Korespondující autor:

MUDr. Andrea Šprláková-Puková, Ph.D.  
Klinika radiologie a nukleární medicíny  
Fakultní nemocnice Brno  
a Lékařské fakulty Masarykovy univerzity  
Jihlavská 20  
625 00 Brno  
E-mail: sprlakova-pukova.andrea@fnbrno.cz