

PAULA SALMIKANGAS

Biokemian dosentti, FT

Koordinoiva erikoistutkija, Fimea

# AUTOLOGISIA RUSTOSOLUJA TYYPIN I/III KOLLAGEENI- MATRIKSISSA

## MACI 500 000–1 000 000 solua/cm<sup>2</sup> implantaattimatriksi, Genzyme Europe BV

MACI on ensimmäinen EU:ssa markkinoille tullut kudosuokkaustuote, joka on myös yhdistelmävalmiste: se sisältää lääkkeen lisäksi lääkinnällisen laitteen. Sitä käytetään polven nivelrustovaurioiden korjaamiseen. Potilaan omia rustosoluja kasvatetaan sioista peräisin olevaan tyyppin I/III kollageenimatriksiin.

Nivelten rustovauriot ovat varsin yleisiä ja niitä tavataan kaikenikäisillä ihmisillä, joskin äkillisiä vammaan liittyviä rustovauriota esiintyy eniten nuorilla ja liikunnallisesti aktiivisilla ihmisillä. Vaurion yleisin paikka on polvinivel, joka on altis myös muille vammoille. Hoitamattomana rustovaurio voi johtaa etenevän nivelrikon eli osteoartriitin kehittymiseen ja rustokudoksen tuhoutumiseen.

Rustovaurion oireita voidaan lievittää esimerkiksi vauriokohdan puhdistuksella, huuhtelulla ja kortisonipistoksilla. Rustokudoksen pintaa voidaan korjata kirurgisesti mikromurtumatekniikalla, jolloin verenpurkaumien kautta paikalle saadaan paranemista edistäviä soluja ja biomolekyylejä. Näillä menetelmillä ei kuitenkaan ole merkitystä suurten ja syvien rustovaurioiden hoidossa, vaan tällaisten vaurioiden ainoaksi hoitomuodoksi on usein jäänyt nivelen vaihto tekoniveleeseen.

Viime vuosikymmenen ajan rustovaurioiden hoitoon on kehitetty myös täysin uutta hoitomuotoa, niin sanottua kondrosyyttihoitoa. Tässä hoitomuodossa potilaan omasta terveestä rustokudoksesta kasvatetaan laboratorio-olosuhteissa rustosoluja (kondrosyyttejä), jotka palautetaan vauriokohtaan biohajoavan kalvon alle tai tukirakenteeseen kasvatettuina. Hitaasti nämä solut alkavat muodostaa uutta rustokudosta vauriokohtaan ja palauttavat ruston rakenteen ja toimintakyvyn.

MACI on uusi kudosuokkaustuote polven oireilevien, täysipaksuisten (kooltaan 3–20 cm<sup>2</sup>) rustovaurioiden korjaamiseen aikuisilla potilailla, joiden luusto on täysin kehittynyt. MACI valmistetaan käyttäen potilaan rustobiopsiasta eristettyjä rustosoluja, jotka on laboratoriossa kasvatettu kiinni kollageenista valmistettuun tukirakenteeseen, matriksiin. Näin muodostuvan implantin koko on 14,5 cm<sup>2</sup>, ja hoitava kirurgi leikkaa sen vaurioalueen kokoa ja muotoa vastaavaksi. Valmiste implantoidaan vauriokohtaan solupuoli alaspäin.

MACI on implantoitava kohtuullisen terveeseen niveleeseen, ja mahdolliset nivelvauriot on korjattava ennen implantaatiota. MACI-valmisteen saa implantoida vain kirurgi, joka on saanut erityisen koulutuksen ja pätevyyden valmisteen käyttöön.

MACIa ei tule käyttää potilaille, jotka sairastavat tulehduksellista artriittia tai nivelsairautta tai joilla on korjaamaton synnynnäinen hyyttymishäiriö. MACI-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, ja hoitoa suositellaankin vain potilaille, joiden kasvulevyt (epifyysit) ovat sulkeutuneet. MACIn käyttöä tulee myös välttää, jos potilas on yliherkkä jollekin MACIn apuaineelle, sioista peräisin oleville tuotteille (kollageeni) tai jollekin MACI-valmisteen tuotannon jäännöskomponentille (mm. naudun seerumi ja gentamisiini).

## Farmakologia

MACI on kudosuokkaustuote, joka sisältää potilaan omia elinkykyisiä rustosoluja tyypin I/III kollageenimatriksissa. Rustosolut lisääntyvät implantaation jälkeen ja tukirakennetta hyväksi käyttäen muodostavat vauriokohdassa uutta rustokudosta. Nykyinen kliininen ja ei-kliininen näyttö viittaa siihen, että autologisten rustosolujen istuttaminen kollageenimatriksiin edistää siirrostettujen solujen proliferaatiota ja erilaistumista ja mahdollistaa hyaliinin kaltaisen rustoa korjaavan kudoksen muodostumisen.

MACI-valmisteen farmakokineettinen käyttäytymisen liittyy kollageenimatriksin hajoamiseen. Tämä on proteolyttinen prosessi, jota solut suorittavat vaurioiden lähellä. Matriksi hajoaa ja häviää implantointia seuraavien kuukausien aikana.

## Teho

MACI-valmistetta on tutkittu satunnaistetussa, avoimessa rinnakaistutkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 144 potilasta, joilla oli polven rustovaurioita, kooltaan 3–20 cm<sup>2</sup> (mediaani 4 cm<sup>2</sup>). Potilaista 72 sai MACI-valmistetta, ja 72:ta hoidettiin mikromurtumamenetelmällä. Potilaiden mediaani-ikä oli 34–35 vuotta (vaihteluväli 18–54 vuotta), ja painoindeksien keskiarvo oli 26. Suurimmalle osalle potilaista oli tehty ainakin yksi aikaisempi ortopedinen polvileikkaus.

Hoidon tulosta (kipua ja polven toimintakykyä) mitattiin niin sanotulla KOOS-asteikolla (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score). Asteikossa 0 vastaa äärimmäisiä ongelmia ja 100 täydellistä hoitotulosta. Kliinisen tutkimuksen mukaan MACIlla hoidetuilla potilailla keskimääräinen tulos kivun osalta oli 82 ja polven toimintakyvyn paranemisen osalta 61. Mikromurtumalla hoidetuilla potilailla luvut olivat vastaavasti 71 ja 49. Rakenteellisilta ominaisuuksiltaan MACI-valmisteella hoidettu uudisrusto ei eronnut mikromurtumahoidon kautta muodostuneesta rustokudoksesta.

## Haittavaikutukset

MACI-implantaatiohoito oli kliinisessä tutkimuksessa ja ennen myyntilupaa hoidettujen potilaiden seurannassa hyvin siedetty. Kliinisessä tutkimuksessa mikromurtumamenetelmällä hoidetuista potilaista neljän hoito epäonnistui, kun taas MACI-ryhmässä epäonnistumisia oli vain yksi. Hoidon epäonnistuminen ja havaitut haittavaikutukset voivat liittyä MACI-valmisteseen, leikkaustoi-  
menpiteeseen tai molempiin.

Yleisimpiä havaittuja haittavaikutuksia olivat polven kirurgiseen toimenpiteeseen liittyvät komplikaatiot kuten kipu, nivelen jäykkyys tai tunnottomuus, nivelen turpoaminen, paikallinen leikkauskohdan tulehdus sekä paikallinen leikkauskohdan infektiio. Lisäksi havaittiin jonkin verran oireilevaa siirteiden liikakasvua (hypertrofiaa), siirteiden irtoamista (delaminoitumista) sekä tromboembolisia tapahtumia (mm. laskimotukoksia ja keuhkoembolioita).

## Pohdinta

MACI on ensimmäinen myyntiluvallinen niin sanottu toisen sukupolven valmiste, jossa autologiset rustosolut implantoidaan ruston vauriokohtaan jonkinlaiseen tukirakenteeseen istutettuna. Kollageeni on yksi rustokudoksen yleisimmistä proteiineista, ja siten matriksin voidaan olettaa tukevan uudiskudoksen muodostusta. Matriksi myös pitää solut paikallaan ja edistää niiden jakautumista ja erilaistumista.

Yhdistelmävalmisteiden on arvioitu nopeuttavan rustokudoksen paranemista ensimmäisen sukupolven rustosolususpensioihin verrattuna. Kliinisiä vertailututkimuksia erilaisten rustosoluvalmisteiden välillä ei ole tehty. Ensimmäinen rustosoluvalmiste, ChondroCelect, sai myyntiluvan EU:ssa vuonna 2009, ja useampia muita valmisteita on parhaillaan kliinisissä tutkimuksissa. ■

MACI-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 27.6.2013. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Valmistetta koskeva Euroopan julkinen arviontilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdestä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdestä Product information.