

# Rustovaurioiden hoitovaihtoehdot

Ilkka Kiviranta<sup>1,2</sup>, Heikki Nurmi<sup>3</sup>, Teemu Paatela<sup>2</sup> ja Anna Vasara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Helsingin yliopisto

<sup>2</sup>HYKS, ortopedian ja traumatologian klinikka

<sup>3</sup>Keski-Suomen keskussairaala, ortopedian ja traumatologian yksikkö

Treatment of articular cartilage lesions is still a challenge for the practising orthopaedic surgeon. Different methods have been used ranging from debridement to marrow stimulation as well as tissue and cell transplantation techniques. Recent research work has focused also on stem cells, growth factors and gene therapy as treatment options. In clinical practise, there are three main alternatives for cartilage repair: marrow stimulation technique (microfracture), osteochondral autologous transplantation (mosaicplasty) and autologous chondrocyte transplantation. This article reviews different treatment options and their use for articular cartilage lesions.

Aikuisen ihmisen nivelruston kyky korjaantua itsestään on olematon, koska kypsät rustosolut eivät jakaannu eikä korjaukseen kykeneviä kantasoluja ole nivelrustossa riittävästi (1). Tällä hetkellä nivelrustovaurioiden korjaukseen on käytössä useita eri menetelmiä, ja niitä myös pyritään jatkuvasti kehittämään. Nykyisin tavoitteena on ensisijaisesti oireiden lievitys, mutta pyrkimyksenä on myös mahdollistaa nivelruston korjaantuminen normaalia nivelrustoa vastaavalla ja kestäväällä kudoksella ja estää siten rustovauriosta johtuvan nivelrikon kehittyminen.

## Rustonalaisluun rei'itys

Rustonalaisluun rei'itys eli ns. mikromurtumamenetelmä on yleisesti käytetty ensimmäinen hoitovaihtoehto tähystryksen yhteydessä todettujen pienten rustovaurioiden hoitoon. Menetelmä ei vaadi ennakkovalmisteluja tai kalliita välineitä. Nivelen tähystryksen yhteydessä vaurioitunut rustoalue puhdistetaan terveeseen ympäröivään rustoon ja kaikki vaurioitunut rusto poistetaan luuta myöten. Vaurioalueelle tehdään pieniä rustonalaisen luulevyn lävistäviä reikiä tarkoi-

tusta varten kehitetyllä piikillä muutaman millimetrin välein (2,3). Tavoitteena on kuitenkin säilyttää rustonalainen luu rakenteellisesti ehjänä. Yhteys vaurioalueelta luuytimeen mahdollistaa mesenkymaalisten kantasolujen ja kasvutekijöiden pääsyn vaurioalueelle. Ne muodostavat yhdessä vaurioalueelle vuotaneen veren kanssa hyytymän, joka hiljalleen muokkautuu arpirostoksi. Leikkauksen jälkeen potilas saa liikuttaa polvea, mutta osavarausta suositellaan 6 viikon ajaksi, minkä jälkeen noin kahdessa viikossa siirrytään täyteen varaukseen (2).

Pitkäaikaistulokset ovat olleet hyviä varsinkin pienissä rustovaurioissa (4). Rustonalaisluun rei'itys soveltuu erityisesti pienten (alle 2 cm<sup>2</sup>) rustovaurioiden hoitoon. Hoitomuodon etuja ovat vähäinen invasiivisuus, suhteellisesti ottaen lyhyt toipumisaika sekä menetelmän edullisuus.

## Rusto-luusiirteet

Rusto-luusiirre (ns. mosaiikkiplastia) soveltuu pienten (1–4 cm<sup>2</sup>) rustovaurioiden hoitoon (5). Tässä menetelmässä otetaan vähemmän painoa kantavalta

nivelpinnalta 4–10 mm:n läpimittaisia rusto-luusylintereitä. Vaurioalue puhdistetaan ja siihen tehdään sylinteriä vastaavat reiät, joihin ne istutetaan pyrkien samalla palauttamaan rustopinnan muoto. Sylinterien korkeus on 15–25 mm sen mukaan, kuinka syvää vauriota on tarkoitus korjata. Menetelmän eduksi voidaan katsoa se, että korjauskudos on normaalia nivelrustoa. Rusto-luusiirteillä voidaan peittää noin 80–90% vaurioalueesta; sylinterien väliset alueet korjaantuvat säierustolla. Leikkauksen jälkeen raajaan ei tule varata kahteen viikkoon, minkä jälkeen osapainovarausta jatketaan vielä 3–4 viikon ajan.

Menetelmän varjopuolena voidaan pitää sitä, että siirteentokohdasta tuhotaan vauriokohdan pinta-alan verran tervettä rustoa. Ottokohtiin voi myös ilmaantua ongelmallista verenvuotoa. Punktiota tai tähytystä vaativia leikkauksen jälkeisiä verenvuotoja on todettu noin 5%:lla potilaista (6). Käytännön ongelmia aiheuttavat siirteiden asettaminen paikalleen nivelpinnan tasoon ja pinnan kaarevan muodon palauttaminen. Rusto-luusiirre voi helposti jäädä vinoon, jolloin osa rustopinnasta painuu liian alas ja osa jää koholle, jolloin muodostuu hankausta aiheuttava pykälä. Koholla oleva rusto kuormittuu liikaa ja saattaa tuhoutua.

Menetelmä on edullinen, mutta rustopinnan muodon palauttaminen varsinkin tähytystekniikkaa käyttäen on melko vaativaa. Menetelmän käyttö on alkuinnostuksen jälkeen hieman vähentynyt. Tämä johtuu rustoluusylintereiden ottokohdissa syntyvistä ongelmista, siirrettyjen rustoalueiden huonosta integraatiosta ympäröivään rustoon ja mahdollisesta kudosauriosta sylinterien ympärillä (7).

Edellä mainittujen ongelmien vuoksi laajojen rustovaurioiden hoitoa rusto-luu- siirteillä ei suositella (5). Tällä hetkellä rusto-luusiirrettä käytetään ensisijaisesti pieniin vaurioihin, jotka voidaan korjata yhdellä isolla tai enintään kahdella siirteellä.

### **Rustosolusiirteet**

Autologinen rustosolusiirto on kaksivaiheinen leikkauksen menetelmä, joka soveltuu laajojenkin rustovaurioiden hoitoon (8–10). Ensimmäinen toimenpide on nivelen tähytys, jossa arvioidaan rustovaurioiden laajuus ja soveltuvuus rustosolusiirtoon. Samalla otetaan reisiluusta vähemmän kantavalta nivelpinnalta, usein reisiluun ulomman nivelnastan reunasta, pieni pala tervettä rustoa (noin 300 mg), joka lähetetään soluviljelylaboratorioon. Potilaan rustosta eristettyjä

soluja viljellään laboratorio-olosuhteissa, jolloin rustosolujen määrä moninkertaistuu. Toinen, noin neljä viikkoa myöhemmin tehtävä leikkaus on avoleikkaus, jossa viljeltyt solut siirretään takaisin. Toimenpiteen aluksi vaurioalue puhdistetaan ja peitetään erillisestä avauksesta sääriluun etupinnalta otetulla luukalvolla. Luukalvopaikka ommellaan kiinni ympäröivään rustoon ohuella sulavalla langalla. Tämän jälkeen viljeltyt rustosolut ruiskutetaan vaurioalueelle luukalvon alle pienestä aukosta, joka lopuksi suljetaan, ja sauma tiivistetään kudoslaimalla.

Toimenpiteen jälkeen osavaraus aika on yleensä 6–8 viikkoa. Työkyvyttömyysaika on yleensä 3–6 kuukautta. Rustosolujen istutuksen jälkeen vaurioalueen kudos kypsyy ja muuttuu vähitellen paremmin kuormitusta kestäväksi. Kolmen kuukauden päästä leikkauksesta korjauskudos on vielä hyytelömäistä. Kudoksen on jähmeää 6–8 kuukauden kuluttua leikkauksesta ja voi saavuttaa 9–12 kuukaudessa rustolle tyyppilliset biomekaaniset ominaisuudet. Kudoksen kypsyminen jatkuu kuitenkin vielä useita vuosia leikkauksen jälkeen (11,12). Rustosolusiirteillä voidaan hoitaa myös laajoja ja useilla nivelpinnoilla olevia vaurioita, mitä muilla menetelmillä ei suositella tehtäväksi.

### **Biomateriaalit rustovaurioiden korjauksessa**

Rustosolusiirremenetelmää on pyritty edelleen kehittämään käyttämällä erilaisia biomateriaaleja. Luukalvon irrottaminen on kohtalaisen aikaa vievä toimenpide ja leikkauksaika lyhenee, jos luukalvoa ei tarvitse ottaa potilaalta, vaan voidaan käyttää kaupallista siirrettä. Eläinperäistä, porsaan tyyppi I/III kollageenikalvoa (Chondro-Gide®) on käytetty hyvällä menestyksellä luukalvon korvikkeena. Tulokset ovat olleet rustosolusiirron aiempien tulosten kaltaisia, mutta kalvon liikakasvua näyttäisi esiintyvän vähemmän kuin omaa luukalvoa käytettäessä (13,14).

Biomateriaalien käytön tavoitteena on ollut myös toimenpiteen yksinkertaistaminen ja optimaalisen kolmiulotteisen kasvu ympäristön tarjoaminen rustosoluille. Leikkaus helpottuu, ellei siirrettä tarvitse ommella tai siirre voidaan viedä paikoilleen tähytystoimenpiteessä. Tämä voi toteutua, jos istutteenä käytetään materiaalia, johon rustosolut on kasvatettu laboratorio-olosuhteissa. Kun solut ovat valmiiksi materiaaliin kiinnittyneinä, on niiden pysyvyys vaurioalueella todennäköisesti parempi. Istutteenä on käytetty sekä porsaan kollageenimateriaalia että hya-

luronaanin bentsyyliesteristä valmistettua vettyvää huopamateriaalia.

Matrix-induced autologous chondrocyte implantation (MACI®) on menetelmä, jossa potilaan omat rustosolut kasvatetaan huokoiseen porsaan tyyppin I/III kollageenikalvoon. Siirre leikataan sopivaan kokoon ja kiinnitetään rustovaurioalueella fibriiniliimalla. MACI®-menetelmä on osoittautunut olevan kliinisten tulosten suhteen yhdenvertainen perinteiseen rustosolusiirremenetelmän kanssa (13). Uuden menetelmän etuina perinteiseen menetelmään verrattuna ovat lyhyempi leikkausaika, pienempi riski siirteen liikkasvuun ja mahdollisuus tehdä toimenpide pienemmästä avauksesta tai tähystyskirurgisesti (13,15).

Autologous matrix induced chondrogenesis (AMIC®) yhdistää mikromurtumatekniikan ja kollageenikalvon käytön (16). Menetelmässä korjausalue peitetään rustonalaisluun rei'ityksen jälkeen kollageenikalvolla (tyypin I/III kollageeni, Chondro-Gide®), jonka tarkoituksena on pitää soluja sisältävä hyytymä paikoillaan. Kalvo kiinnitetään fibriiniliimalla. Menetelmän etuna on edullisuus soluviljelymenetelmiin nähden. Teoriassa kollageenikalvo estää kantasoluja ja kasvutekijöitä sisältävän hyytymän irtoamisen vaurioalueelta ja tarjoaa suojan kehittyvälle korjauskudokselle. Alustavat kliiniset tulokset ovat olleet lupaavia kahden vuoden seurannan jälkeen (17). Aineisto on kuitenkin hyvin pieni, eikä vertailevia tutkimuksia muihin rustovaurioiden korjausmenetelmiin nähden ole tehty.

Hyaluronaani on nivelrustossa esiintyvä hiilihydraatti, joka pystyy sitomaan itseensä huomattavan määrän vettä, mutta muodostuva vesipitoinen geeli ei sellaisenaan ole riittävän tukeva istutukseksi. Hyaluronaania kemiallisesti muokkaamalla saadaan kuitenkin kiinteämpi rakenne, joka soveltuu paremmin ruston korjaukseen. Hyaluronaanin bentsyyliestereista tehtyä vettyvää huopaa (Hyalograft-C®) on käytetty jo varsin laajalti rustovaurioiden korjauksessa Keski-Euroopassa. Rustosolut siirretään alkukasvatuksen jälkeen materiaaliin kasvamaan. Soluja sisältävä siirre tarttuu hyvin kiinni rustovaurioalueen puhdistettuun luupintaan eikä näin ollen tarvitse välttämättä muuta kiinnitystä. Yleisimmin korjaus tehdään avoleikkauksessa, mutta myös tähystysleikkausmenetelmää käytetään. Tähystysteknikassa rustovaurioalueelle porataan rustonalaisen luuhun parin millimetrin syvyisiä ja vajaan senttimetrin läpimittaisia kuoppia, ja huopa siirretään paikoilleen samankokoisina kiekkoina.

Yli 4 000 potilasta on hoidettu hyaluronaanihuo-

paa käyttäen. Julkaistut kliiniset tulokset avoleikkauksesta ovat vastanneet rustosolusiirtojen tuloksia (18,19). Tähystysmenetelmällä tehtyjen Hyalograft-C®-leikkausten kliiniset tulokset ovat olleet viiden vuoden seurannassa rustonalaisluun rei'itysmenetelmää paremmat (20).

### *Rustovaurion ja luupuutoksen hoito*

Jos laajaan rustovaurioon liittyy alle 8 mm syvyinen luupuutos, voidaan vaurio korjata useimmiten pelkällä rustosolujen siirtoleikkauksella ilman luunsiirtoa. Jos luinen vaurio on laaja ja yli 8 mm syvyinen esimerkiksi osteochondritis dissecans -taudin (OCD), luunmurtuman jälkitilan tai rustonalaisen luun kystamuodostuksen vuoksi, voidaan rustosolusiirreleikkaukseen liittää luupuutoksen korjaus luusiirteellä. Tällöin leikkauksessa luuvaurioalue puhdistetaan verevään luupintaan saakka ja täytetään suoliluusta otetulla omalla luusiirteellä, joka peitetään luukalvosiirteellä. Tämän jälkeen leikkausta jatketaan normaalin rustosolusiirreleikkauksen tapaan ompelemalla rustovaurion reunaan luukalvosiirre ja ruiskuttamalla rustosolut tässä tapauksessa kahden luukalvosiirteen väliin. Luunsiirteen laajuudesta riippuen osavaraus aika vaihtelee 6 viikon ja 3 kuukauden välillä.

Myös rusto-luusiirteillä voidaan hoitaa myös syviä luupuutoksia, jos vaurio pinta-alansa puolesta soveltuu tällä menetelmällä hoidettavaksi (1–4 cm<sup>2</sup>). Tällöin on otettava huomioon se, että rusto-luusylinterien on saatava riittävä tuki alla olevasta luusta, mikä rajoittaa menetelmän käyttökelpoisuutta. Yksittäisiin pieniin vaurioihin on olemassa polyaktidin ja polyglykolidin sekoitteesta valmistettu sylinterimäinen istute (Trufit CB®). Käyttökokemukset kyseisestä menetelmästä ovat vähäiset.

Elinluovuttajalta saatujen rusto-luusiirteitä on käytetty pitkään nivelvaurion korjaamiseksi (21). Koska rustosolut eivät säily elävinä pakastetussa rustossa, on nimenomaan luovuttajilta hankittujen tuoreiden rusto-luusiirteiden käytöstä saatu hyviä kokemuksia (21,22). Tuoreiden siirteiden hankintaan liittyy kuitenkin paljon käytännön vaikeuksia, eikä niiden käyttö nivelvaurioiden korjaamiseksi ole yleistynyt.

Mikäli nivelvauriot ja luupuutokset ovat laajat, on syytä harkita useampivaiheista korjausta, jossa ensiksi pyritään täyttämään luupuutokset autologisella luusiirteellä, allograftisiirteellä tai luunkorvikkeella. Mikäli luuvauriot saadaan korjatuksi, voidaan harkita rustovaurioiden korjausta solusiirteillä. Mikäli laajat

luupuutokset on saatu menestyksellisesti korjatuksi ja nivelessä ei ole ollut infektiota, on myös tekonivelleikkaus tässä tapauksessa usein hyvä hoitovaihtoehto.

## *Menetelmän valinta rustovaurion hoitamiseksi*

Äskettäin on julkaistu systemaattinen katsaus rustovaurioiden hoitovaihtoehtoista (23). Katsauksessa esitetään, että rustovaurion koko, potilaan aktiviteettitaso ja ikä vaikuttavat rustovaurion hoitotulokseen. Katsaus perustuu neljään satunnaistettuun hoitokeiluun, joista yhdessä työssä on verrattu rustosolusiirrettä rusto-luusiirteeseen (7), yhdessä rusto-luusiirrettä rustonalaisluun rei'itykseen (24) ja kahdessa rustosolusiirrettä rustonalaisluun rei'itykseen (4,25). Systemaattisen katsauksen perusteella rustonalaisluun rei'itystä suositellaan alle 2,5 cm<sup>2</sup> vaurion hoitoon. Yli 2,5 cm<sup>2</sup> vaurion hoitoon suositellaan rustosolusiirrettä tai rusto-luusiirrettä. Liikunnallisesti aktiivisille potilaille rustosolusiirre tai rusto-luusiirre sopivat rustonalaisluun rei'itystä paremmin. Alle 30-vuotiaat potilaat hyötyvät rustovaurion korjaustoimenpiteistä enemmän kuin kyseistä ikää vanhemmat potilaat.

### *Kirjallisuus*

1. Murphy JM, Dixon K, Beck S, Fabian D, Feldman A, Barry F: Reduced chondrogenic and adipogenic activity of mesenchymal stem cells from patients with advanced osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:704-713.
2. Steadman JR, Briggs KK, Rodrigo JJ, Kocher MS, Gill TJ, Rodkey WG: Outcomes of microfracture for traumatic chondral defects of the knee average 11-year follow-up. *Arthroscopy.* 2003;19:477-484.
3. Kiviranta I, Vasara A: Current treatment and repair of articular cartilage defects from trials to established treatment. *Duodecim.* 2004;120:1071-1080.
4. Knutsen G, Drogset JO, Engebretsen L, Gronqvist T, Isaksen V, Ludvigsen TC, ym: A randomized trial comparing autologous chondrocyte implantation with microfracture. Findings at five years. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89-A:2105-2112.
5. Hangody L, Fules P: Autologous osteochondral mosaicplasty for the treatment of full-thickness defects of weight-bearing joints: ten years of experimental and clinical experience. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 2:25-32.
6. Hangody L, Feczko P, Bartha L, Bodo G, Kish G: Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;391 Suppl:S328-36.
7. Bentley G, Biant LC, Carrington RW, Akmal M, Goldberg A, Williams AM, ym: A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85-B:223-230.
8. 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.
9. Vasara A, Nurmi H, Kiviranta I: Rustovaurioiden korjaus rustosolusiirteellä. *Suom Lääkäril.* 2006;61:15-21.
10. Säämänen A, Vasara A, Lammi M, Kiviranta I: Rustovaurion kirurginen korjaaminen solusiirteiden ja biomateriaalien avulla. *Duodecim.* 2008;124:1910-1918.
11. Peterson L, Brittberg M, Kiviranta I, Akerlund EL, Lindahl A: Autologous chondrocyte transplantation. Biomechanics and long-term durability. *Am J Sports Med.* 2002;30:2-12.
12. Vasara A, Hyttinen MM, Pulliainen O, Lammi MJ, Jurvelin JS, Peterson L, ym: Immature porcine knee cartilage lesions show good healing with or without autologous chondrocyte transplantation. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:1066-1074.
13. Bartlett W, Skinner JA, Gooding CR, Carrington RW, Flanagan AM, Briggs TW, ym: Autologous chondrocyte implantation versus matrix-induced autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects of the knee: a prospective, randomised study. *J Bone Joint Surg Br.* 2005;87-B:640-645.
14. Gomoll AH, Probst C, Farr J, Cole BJ, Minas T: Use of a type I/III bilayer collagen membrane decreases reoperation rates for symptomatic hypertrophy after autologous chondrocyte implantation. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl 1:20S-23S.
15. Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, Skinner JA, Carrington R, Flanagan A: A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered. *Knee.* 2006;13:203-210.
16. Kramer J, Bohrsen F, Lindner U, Behrens P, Schlenke P, Rohwedel J: In vivo matrix-guided human mesenchymal stem cells. *Cell Mol Life Sci.* 2006;63:616-626.
17. Wimmer J, Wendlener NO, Behrens P, Zoch W, Gellissen J, Russlies M: P5 Autologous matrix-induced chondrogenesis (AMIC) - a 2-year follow-up. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2007;15 Suppl 2:B89-B89.
18. Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, Delcogliano A, Ghinelli D, Gobbi A, ym: Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;435:96-105.
19. Nehrer S, Dorotka R, Domayer S, Stelzeneder D, Kotz R: Treatment of full-thickness chondral defects with hyalograft C in the knee: a prospective clinical case series with 2 to 7 years' follow-up. *Am J Sports Med.* 2009;37 Suppl 1:81S-87S.
20. 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.
21. Gross AE, Kim W, Las Heras F, Backstein D, Safir O, Pritzker KP: Fresh osteochondral allografts for posttraumatic knee defects: long-term followup. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:1863-1870.
22. Aubin PP, Cheah HK, Davis AM, Gross AE: Long-term followup of fresh femoral osteochondral allografts for posttraumatic knee defects. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;391 Suppl:S318-27.
23. Bekkers JE, Inklaar M, Saris DB: Treatment selection in articular cartilage lesions of the knee: a systematic review. *Am J*

Sports Med. 2009;37 Suppl 1:148S-55S.

24. Gudas R, Kalesinskas RJ, Kimtys V, Stankevicius E, Toliusis V, Bernotavicius G, ym: A prospective randomized clinical study of mosaic osteochondral autologous transplantation versus microfracture for the treatment of osteochondral defects in the knee joint in young athletes. *Arthroscopy*. 2005;21:1066-1075.

25. Saris DB, Vanlauwe J, Victor J, Haspl M, Bohnsack M, Fortems Y, ym: 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;36:235-246.