

Artroosin hoidon tulevaisuus

Ilkka Kiviranta

*Ortopedian ja traumatologian yksikkö, Kliininen laitos, Helsingin yliopisto,
Töölön sairaala, HUS*

The future of the treatment of osteoarthritis

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease and it has a growing impact on health care. The present management guidelines of OA are based on patients' empowerment and self-management, specific medical treatment and surgical interventions. Progress in understanding pathophysiology of OA has led to identification of new therapeutic molecules, disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs), and a number of these are under clinical evaluation. Gene therapy may also be used to deliver therapeutic molecules to joint tissues. Progress in cartilage repair and tissue engineering techniques might offer broad applications for future strategies of the treatment of OA.

Nivelrikkoa sairastaa Suomessa noin 400 000 ihmistä. Tauti on harvinainen alle 40-vuotiailla, mutta lähes kaikilla yli 70-vuotiailla on jonkin nivelen nivelrikkomuutoksia. Sairaus on siis hyvin yleinen ja ajan myötä sen esiintyvyys tulee lisääntymään. Potilaiden tehokkaan hoidon kannalta on tärkeää, että nivelrikon hoidon linjaukset kaikilla terveydenhuollon tasoilla ovat nyt ja tulevaisuudessa samansuuntaiset ja että hoidon porrastus toimii hyvin. Polven ja lonkan nivelrikon hoidosta on tuore hoitosuositus, josta löytyvät käyttökelpoiset hoito-ohjeet vielä vuosiksi eteenpäin (1).

Nivelrikon lääkkeetön hoito

Nivelrikon hoito koostuu lääkkeettömästä hoidosta, lääkehoidosta ja leikkaushoidosta. Näistä hoitomuodoista lääkkeetön hoito on ollut tähän saakka varsin vähän käytetty menetelmä, vaikka vaikka sen merkityksestä on runsaasti tutkimusnäyttöä (2,3). Lääkkeettömään hoitoon kuuluvat potilasohjaus, liikuntaharjoittelu ja painon pudottaminen, mikäli potilas on liikapainoinen. Potilasohjauksessa annetaan tietoa nivelrikosta ja sen hoitovaihtoehdoista sekä kerrotaan potilaille kuinka he itse voivat parantaa toimintakykyään ja miten helpottaa kipua. Liikunnalla voidaan

parantaa yleiskuntoa ja lisätä nivelten liikelaajuuksia. Liikuntaharjoittelun on osoitettu satunnaistetuissa kontrolloiduissa tutkimuksissa vähentävän kipua ja parantavan toimintakykyä (4,5). Painon pudotus voi vähentävää naisilla polven nivelrikkokipua sekä oireisen nivelrikon kehittymisriskiä (6).

Kansallisen hoitosuosituksen mukaisesti konservatiiviset lääkkeettömät hoitomuodot ovat nivelrikon hoidon perusta. Tällä hetkellä lääkkeettömien hoitomuotojen käyttö on hyvin vähäistä ja koulutustakin hoitojen toteutuksesta on vähän. Tämän puutteen korjaamiseksi perusterveydenhuollon ja erikoissairaanhoidon tulisi lisätä yhteistoimintaa ja saada aikaan yhtenäiset hoitokäytännöt.

Nivelrikon lääkehoito

Nivelrikon lääkehoito on perinteisesti tähdännyt kivun lievitykseen. Lääkkeiden kehitystyö on jo jonkin aikaa ollut kulkemassa kohti hoitomuotoja, joilla pyritään vaikuttamaan nivelrikon kehittymiseen. Viime vuosina tieto nivelrikon mekanismeista on lisääntynyt ja tämän pohjalta on kehitetty uusia nivelrikkolääkkeitä, joilla toivotaan voitavan hidastaa tai estää itse nivelrikkoprosessia (DMOADs, disease-modifying os-

teoarthritis drugs) (7).

Nivelrikko ei ole pelkästään nivelruston sairaus, vaan kudosuutoksia tapahtuu koko nivelessä: nivelrustossa, rustonalaisessa luussa ja nivelkalvossa. Näiden muutosten takana on sarja biokemiallisia tapahtumia, jotka vaikuttavat samaan suuntaan kaikissa edellä mainituissa kudoksissa. Muutokset yhdessä kudoksessa voivat myös saada aikaan reaktioita muissa nivelen kudoksissa.

Tiedetään, että nivelrikon alkuvaiheeseen voi liittyä nivelkalvon tulehdusreaktio ja on näyttöä siitä, että tulehdusvälittäjäaine interleukiini 1 (IL-1 beta) on merkittävässä asemassa nivelrikkokehityksen käynnistyessä. Tämän vuoksi viime aikoina on kehitetty lääkkeitä, joilla tulehdusvälittäjäaineiden vaikutusta pyritään vähentämään.

Diacerhein on uusi nivelrikon hoidossa käytetty lääkeaine, joka toimii eri tavalla kuin perinteiset tulehduskipulääkkeet. Diacerhein on antrakiniinijohdannainen, jota voidaan annostella suun kautta. Imeytynyt lääke pilkkoutuu aktiiviseksi metaboliitiksi rheiniksi, joka estää IL-1 betan tuotantoa ja toimintaa (8). Diacerheiniä on tutkittu kliinisissä kokeissa ja sen on todettu vähentävän merkittävästi polvi- ja lonkkanivelrikon oireita (9,10). Kliinisessä käytössä diacerhein ei vielä ole.

Tulehdusvälittäjäaineiden vaikutusta voidaan vähentää myös estämällä välittäjäaineiden kiinnittymistä reseptoriinsa. IL-1 betalle voidaan valmistaa potilaan omasta seerumista antagonistia (IL-1-Ra). Kyseistä antagonistia on käytetty prospektiivisessa randomoidussa kokeessa, jossa kuuden polviniveleen annetun injektion sarja vähensi nivelrikko-oireita ja paransi toimintakykyä aina 12 kuukauteen saakka (11). Valmiste on vielä tutkimusasteella eikä sitä ole kliinisessä käytössä.

Tulehdusvälittäjäaineet voivat lisätä myös metalloproteiinaasientsyymien (MMP) määrää nivelessä ja tiedetään, että MMP:llä on merkittävä osuus nivelrikon synnyssä. Kollagenaasi-3 (MMP-13) ja aggregaasi-2 (ADAMTS-5) pilkkovat nimensä mukaisesti joko ruston kollageenisäikeitä tai proteoglykaaneja. MMP-inhibiittoreita on tutkittu mahdollisina nivelrikkolääkkeinä. Eläinkokeissa on kuitenkin valitettavasti todettu, että laajakirjoiset MMP-inhibiittorit tuottavat huomattavia sivuvaikutuksia, mikä on hidastanut lääkkeiden kehitystyötä (12). Tällä hetkellä MMP-13 ja ADAMTS-5 ovat tärkeimpiä kohde-entsyymejä nivelrikkolääkkeitä kehitettäessä. Kliinisiin kokeisiin asti kehitystyössä ei olla vielä päästy.

Nivelrikkoon liittyy subkondraalisen luun resorp-

tio. Osa nivelrikkokivusta liittyy subkondraaliseen kystamuodostukseen ja luumuutosten estolla pyritään myös hidastamaan nivelrikon etenemistä (7,13). Kokeellisissa töissä kalsitoniini ja bisfosfonaatit vähensivät luun resorptiota ja hidastivat myös rustomuutosten etenemistä (14,15). Kliinisissä kokeissa bisfosfonaateilla ei ole kuitenkaan voitu osoittaa merkittävää tehoa nivelrikon hoidossa.

Geeniterapia

Geeniterapialla voidaan nivelen omat solut saada tuottamaan proteiineja, joilla on terapeuttinen vaikutus. Menetelmässä joko virusvektoreilla tai muilla, esimerkiksi lipidipohjaisilla vektoreilla, siirretään soluun geenimateriaalia, joka solussa tuottaa haluttua valkuaisainetta. Geeniterapia voidaan toteuttaa joko ex vivo tai in vivo -menetelmällä (16). Ex vivo -menetelmässä kohdekudoksesta, esimerkiksi nivelkalvosta otetaan biopsia ja soluihin siirretään vektorin avulla haluttu geeni kudosisäilyolosuhteissa. Käsitellyt solut siirretään tämän jälkeen takaisin niveleen. In vivo -menetelmässä vektorit annostellaan suoraan niveleen tai muuhun kohdekudokseen ja geenin siirros tapahtuu suoraan kohdekudoksessa. Ensiksi mainittu tekniikka on tarkempi ja geeninsiirron toteutuminen on varmempaa, mutta menetelmä on työläs ja usein hankalasti toteutettavissa. In vivo -menetelmä on yksinkertaisempi, mutta geeninsiirron onnistuminen ja oikean kohdekudoksen saavuttaminen on epävarmempaa.

Eläinkokeissa nivelrikkomuutosten kehittymistä on voitu hidastaa geeniterapialla, jossa niveleen on siirretty IL-1 reseptorin antagonistia tuottava geeni (16). Hevosilla tehdyssä kokeellisessa nivelrikkotyössä todettiin, että nivelruston suojaamisen lisäksi hevosten ontuminen väheni, mikä viittaa siihen, että hoito vähensi myös nivelrikon oireita (17).

Suurimmat ongelmat geeniterapian ihmissovelluksissa liittyvät hoidon turvallisuuteen. Tehokkaimpia vektoreita kuten adenovirusia ja lentivirusia ei voida käyttää tulehdusriskien ja mutagenisyysvaaran vuoksi. Muita teholtaan heikompia viruksia on kuitenkin käytössä. Ex vivo -menetelmät toimivat hyvin, mutta ne ovat raskaita toteuttaa, vaativat useita toimenpiteitä ja ovat kalliita. Teknisesti menetelmät kuitenkin toimivat ja geeniterapiakokeita reuman hoitamiseksi on tehty ihmisillä jo useita (16). Lähiaikoina samanlaisia kokeita myös nivelrikon hoitamiseksi on odotettavissa.

Ruston kudosteknologia

Autologisia rustosolusiirteitä on käytetty rustovaurioiden hoitoon ja hyvien tulosten on osoitettu säilyvän yli kymmenen vuoden ajan (18). Vaikka nykyisin käytössä olevien solusiirteiden käyttöaihe on paikallisen rustovaurion hoito, on hoitoa kokeiltu myös nivelrikkopotilaille. Nivelrikkopotilaiden hoitotuloksista ei ole julkaistua tietoa, mutta alustavia tuloksia on sellaisten potilaiden hoidosta, joilla oli pitkälle edennyt rustovaurio polvessa sekä reisiluun että sääriluun puolella ja joilta tämän lisäksi puuttui nivelkierukka. Potilaille tehtiin sekä nivelkierukkasiirre että rustovaurioiden korjaus rustosolusiirteellä (19,20). Potilaat hyötyivät toimenpiteistä ja toimintakyky parani merkitsevästi ja kipu helpottui. Menetelmän todellisen tehon arvioimiseksi tarvitaan kuitenkin pidempää seuranta-aikaa. Tutkijat pitivät kahden käytetyn leikkausmenetelmän yhdistämistä ensi askeleena kohti todellista biologista nivelkorjausta (biological knee replacement) (19).

On esitetty, että solusiirteiden toimivuutta voitaisiin parantaa käyttämällä rustosolusiirteissä geenitekologisesti muunneltuja soluja, jotka tuottaisivat ruston kasvulle tärkeitä kasvutekijöitä (21). Tällaisia kasvutekijöitä ovat mm. transformoiva kasvutekijä (transforming growth factor, TGF-beta), insuliinin kaltainen kasvutekijä (insulin-like growth factor, IGF-1) ja luukasvutekijöiden perhe (bone morphogenetic proteins, BMP). Jos nivelessä vallitsee tulehdustila, jossa entsyymit tuhoavat sinne siirrettyä uutta korjauskudosta, ei hoidolla ole kuitenkaan mahdollisuuksia onnistua. Ennen kuin solusiirteillä lähdetään hoitamaan nivelrikkoa, on nivelrikkoon liittyvä tulehdusprosessi ja siihen liittyvä kudostuho saatava hallituksi. Nivelrikon hoidon kannalta voisikin olla myös hyödyllistä käyttää kasvutekijöiden lisäksi geeniterapiaa, jolla voitaisiin hillitä tulehdusvälittäjäaineiden, esimerkiksi IL-1:n vaikutusta. Toistaiseksi edellä kuvattun kaltaiset nivelrikon hoitomuodot ovat olleet vasta suunnitteluasteella.

Soluterapioihin on eläinkokeissa käytetty myös kantasoluja. Kantasoluista voidaan erilaistaa rustosoluja kudosisvilyolosuhteissa käyttämällä kasvua ohjaavina tekijöinä kasvutekijöitä, esimerkiksi TGF-betaa ja IFG-1:tä. Korjauskudoksessa toimiessaan geeniterapia voisi myös mahdollisesti tukea korjauskudoksen pysymistä ruston kaltaisena ja parantaa korjauskudoksen laatua. Kantasoluja voidaan saada potilaan luuytimeistä tai rasvasta. Toistaiseksi kantasolujen erilaistaminen on kuitenkin niin paljon rustobiopsian ottoa ja solu-

kasvatusta monimutkaisempaa, että klinisiin soveluksiin kantasoluja ei ole käytetty.

Ruston kudosteknologiassa heikoimpana lenkinä on edelleen kuormitusta kestävien soluistukkeiden puute. Perinteisessä rustosolujen siirtomenetelmässä vaurioalue on peitetty luukalvosiirteellä, joka ei kestä voimakasta kuormitusta. Leikkauksen jälkeen osapainovarausta suositellaan käytettäväksi vähintään 6–8 viikon ajan. Luukalvo voidaan nykyisin korvata porsaan tyyppin I/III kollageenikalvolla (22). Uutena korjausmenetelmänä on käyttöön otettu porsaan I/III kollageenista valmistettu istuke, jossa eristetyt rustosolut viljellään ennen niveleen siirtoa (Matrix-induced autologous chondrocyte implantation, MACI)(22). Toinen samantyyppinen ratkaisu on esteröidystä hyaluronaanista valmistettu huopaistuke, jossa rustosolut viljellään (Hyalograft-C)(23). Myöskään tämä istuke ei kestä leikkauksen jälkeen nopeampaa kuormitusta kun perinteinen luukalvosiirre. Tavoitteena on kuitenkin istuke, joka voisi kestää kuormitusta täydellä painolla heti leikkauksen jälkeen, ja jolla voitaisiin korjata laajoja nivelalueita. Tällaista tavoitteena olevaa istuketta, bioproteesia, ei ole kuitenkaan vielä pystytty valmistamaan.

Nykyinen kudosteknologinen osaaminen ei ole vielä niin pitkällä, että solusiirteillä voitaisiin rutiinisti hoitaa suurten nivelalueiden vaurioita. Nivelrikkoon liittyvän tulehdusprosessin hallinnan lisäksi tarvitaan nivelrikon soluterapioita varten mekaanisesti kestävämpiä ja kudosturvallisia istukkeita. Tarvitaan vielä paljon tutkimustyötä ennen kuin rustosolu- tai kantasolusiirteillä voidaan hoitaa nivelrikkoa. Tulevaisuuden nivelrikon hoitoa kehitetään kuitenkin voimakkaasti kohti bioproteesien käyttöä.

Lopuksi

Nivelrikon hoito tulevaisuudessakin jakautuu lääkkeettömään hoitoon, lääkehoitoon ja leikkaushoitoon. Lääkehoidossa tavoitteena on saada käyttöön hoitomuotoja, joilla voidaan vaikuttaa nivelrikkoprosessiin ja hidastaa tai estää nivelrikon kehittymistä. Tällöin olisi todennäköisesti hyödyllistä päästä hoitamaan nivelrikkoa sen varhaisvaiheessa, mikä edellyttäisi nivelrikon varhaisdiagnoositiikan kehittämistä. Geeniterapian kehittyminen voi tarjota mahdollisuuksia uudelleenlääkehoitoon, jossa nivelen omat solut voivat tuottaa pitkäaikaisesti terapeuttisesti toimivia molekyyliä niveleen. Kudosteknologian tavoitteena on bioproteesien kehittäminen nivelrikon hoitoon.

Pitkälle edenneen nivelrikon hoidossa klassisella teko-nivelkirurgialla tulee edelleen olemaan oma merkittävä sijansa.

Kirjallisuus

1. Käypä hoito -suositus. Polvi- ja lonkkanivelrikon hoito. Suomalaisen lääkäriseura Duodecimin ja Suomen Ortopedi yhdistys ry:n asettama työryhmä. Duodecim 2006;123:602-620.
2. Fransen M, McConell S, Bell M: Exercise for osteoarthritis of the hip and knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1: CD004376.
3. Bennel K, Hinman R: Exercise as a treatment for osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:634-640.
4. Ettinger WH Jr, Burns R, Messier SP, Applegate W, Rejeski WJ, Morgan T, ym: A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee OA. *JAMA* 1997;277:25-31.
5. van Baar ME, Assendelft WJ, Dekker J, Oostendorp RA, Bijlsma JW: Effectiveness of exercise therapy in patients with OA of the hip or knee: a systematic review of randomized clinical trials. *Arthritis Rheum* 1999;42:1361-1369.
6. Felson DT, Zhang Y, Anthony JM, Naimark A, Anderson JJ: Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1992;116:535-539.
7. Pelletier J-P ja Martel-Pelletier J: DMOAD Developments. Present and future. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:242-248.
8. Moldovan F, Pelletier J-P, Jolicoeur F-C, Cloutier J-M, Martel-Pelletier J: Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;8:186-196.
9. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, Cohen P, Nahir MA, Choquette D, ym: Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000;43:2339-2348.
10. Fidelix TS, Soares BG, Trevisani VF: Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD005117.
11. Yang KGA, Raijmakers NJH, Arkel ERA, Caron JJ, Rijk PC, Willems WJ, ym: Autologous interleukin-1 receptor antagonist improves function and symptoms in osteoarthritis when compared to placebo in a prospective randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* 2008, article in press.
12. Renkiewicz R, Qiu L, Lesch C, Sun X, Devalaraja R, Cody T, ym: Broad-spectrum matrix metalloproteinase inhibitor marimastat-induced musculoskeletal side effects in rats. *Arthritis Rheum* 2003;48:1742-1749.
13. Felson DT, Charlsson CE, Hill CL, Totterman SMS, Gale ME, Skinner KM, ym: The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2001;134:541-549.
14. Manicourt DH, Altman RD, Williams JM, Devogelaer JP, Druetz-Van Egeren A, Lenz ME, ym: Treatment with calcitonin suppresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. *Arthritis Rheum* 1999;42:1159-1167.
15. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, ym: The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 2004;50:1193-1206.
16. Evans CH, Gouze E, Gouze J-N, Robbins PD, Ghivizzani SC: Gene therapeutic approaches – transfer in vivo. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58:243-258.
17. Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH, McIlwraith CW: Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Ther* 2002;9:12-20.
18. 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.
19. Bhosale AM, Myint P, Roberts S, Menage J, Harrison, Ashton PB, ym: Combined autologous chondrocyte implantation and allogenic meniscus transplantation: A biological knee replacement. *Knee* 2007;14:361-368.
20. Farr J, Rawal A ja Marberry KM: Minimum 2-Year Follow-up Concomitant Meniscal Allograft Transplantation and Autologous Chondrocyte Implantation. *Am J Sports Med* 2007;35:1460-1466.
21. Saraf A, Mikos AG: Gene delivery strategies for cartilage tissue engineering. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:592-603.
22. Barlett 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, randomized study. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87-B:640-645.
23. 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.