

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V05200333

Stamcellebehandling af knæartrose

Lise Charlotte Berg

Institut for Klinisk Veterinærmedicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger 2020;182:V05200333

HOVEDBUDSKABER

- Stamceller kan tilsyneladende mindske smerterne og øge bevægeligheden ved knæartrose.
- Stamceller er generelt sikre med få eller ingen bivirkninger.
- Studierne mangler ensartethed og kvalitet.

Stamceller er en lovende behandlingsmulighed for en lang række sygdomme, herunder artrose. Udviklingen er gået langsommere, end mange havde håbet og forventet, men i de senere år er der kommet resultater fra en række kliniske studier med patienter med knæartrose, og resultaterne af disse studier tyder på, at behandling med stamceller har en effekt på smerter og bevægelighed. Stamceller er på ingen måde en standardbehandling endnu, men antallet af behandlingstilbud er stigende, og det er derfor vigtigt, at vi sikrer, at vores valg i forbindelse med stamcellebehandling og vores og patienternes forventninger til effekten er baseret på den nyeste forskning. I denne artikel er der fokus på den nyeste viden om stamcellers effekt og funktion ved knæartrose, men meget af den viden vil også kunne finde anvendelse på stamcellebehandling ved andre lidelser.

Ordet stamcelle kan diskuteres, men i denne artikel er det anvendt generelt om celler med egenskaber defineret af International Society for Cell & Gene Therapy. Da dette ikke er et systematisk review, er der i flere tilfælde refereret til grundige oversigtsartikler frem for de enkelte originalartikler for at begrænse mængden af referencer.

MENS VI VENTER PÅ MIRAKLER

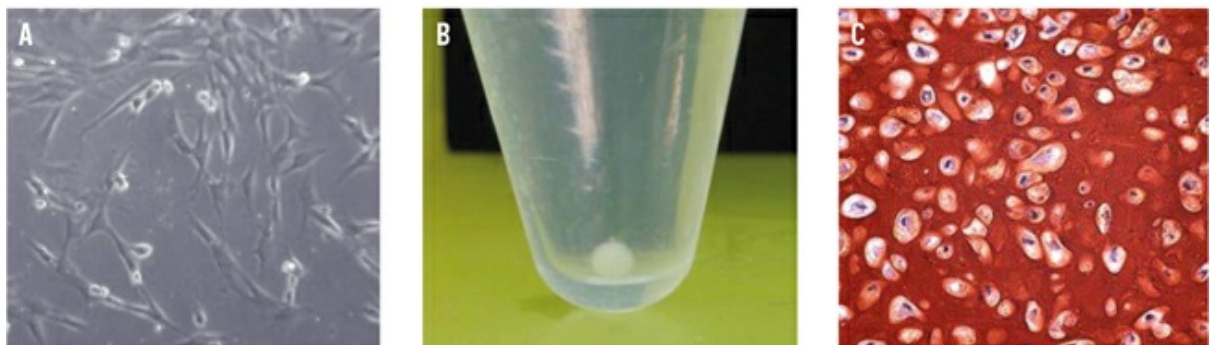
Da stamceller for alvor dukkede op i medierne for knap 20 år siden, troede mange, at vi havde fundet en ny mirakelkur, der kunne kurere næsten alt. Især stamceller fra embryonalt væv havde vist imponerende kapacitet i laboratorieforsøg, men der dukkede også resultater op, som gav grund til forsigtighed, især udvikling af tumorer ved anvendelse af embryonale stamceller i forskellige gnavermodeller. Evnen til at udvikle tumorer er faktisk et selektionskriterie for embryonale stamceller, hvilket absolut bør få os til at være forsigtige. Der opstod også en række etiske dilemmaer om brugen af embryonalt væv til høstning af celler, og det smittede af på alle typer af stamceller, da det ikke var nemt for beslutningstagere og almindelige borgere at skelne. Det er et paradoks, vi længe har arbejdet under med udviklingen af stamceller til behandling: Enten tror folk, at stamceller er små mirakelceller, der kan regenerere hele kropsdele, eller også er stamceller farlige ud fra både en moralsk og en medicinsk synsvinkel. I 2015 var gennembruddet endnu ikke kommet for stamcellebehandlinger i klinikken, hvilket fik Ugeskrift for Læger til at spørge to førende stamcelleforskere, *Henrik Semb* fra grundforskningscenteret DanStem og *Moustapha Kassem* fra Syddansk Universitet: »Stamceller

– *hvor bliver mirakelmidlerne af?*« [1]. De var begge optimistiske mht. stamcellers rolle i klinikken, men måtte erkende, at der endnu ikke var sket et afgørende spring fra »bench to bedside«.

Ordet stamcelle vækker håb, der desværre nemt kan udnyttes. Det manglende gennembrud har betydet, at der er opstået et kæmpe skyggemarked for »stamcelle«-behandlinger, især i lande med mindre striks regulering af både behandlinger og markedsføring, men også i Danmark bliver der jævnlige reklameret for »stamcelle«-produkter til både mennesker og dyr, hvor det kræver mere end almindelig indsigt at kunne gennemskue, at der ikke er tale om stamcellebehandlinger. Derfor har den internationale forening for stamcelleforskning (International Society for Stem Cell Research, ISSCR) oprettet en hjemmeside for at give patienter og læger adgang til opdateret korrekt viden [2].

Virkeligheden er, at cellerne ikke kan udføre mirakler – endnu – men laboratoriestudier og nu også kliniske studier har vist, at de kan rigtig meget, og efterhånden som vi bliver klogere, vil vi kunne få endnu mere ud af denne fantastiske biologiske ressource. Virkeligheden er også, at stamceller er meget forskellige, og de etiske og kliniske udfordringer, der er tæt koblet til embryonale stamceller, kan undgås ved, at vi retter vores fokus på de andre typer, herunder de hæmatopoietiske stamceller, som allerede anvendes hyppigt til blodcellerelaterede sygdomme, og de mesenkymale stamceller (Figur 1), som er relevante for behandling af bl.a. artrose.

FIGUR 1 / Mesenkymale stamceller og bruskdifferentiering. A. Mesenkymale stamceller. B. Bruskellet på dag 30 dannet af mesenkymale stamceller. C. Snit gennem bruskellet (farvet med Safranin O).



ARTROSE I DANMARK

Ifølge Gigtforeningens nøgletal fra 2018 er > 300.000 danskere påvirket af artrose, og i 2010 kostede artrose det danske samfund > 11 mia. kr. i behandlinger, tab af produktion, og offentlige ydelser [3]. Ved et seminar i december 2019 om moderne behandling af knæartrose afholdt af Research in OsteoArthritis Denmark var det tydeligt, at vi er kommet langt inden for behandling af knæartrose bl.a. med stamceller, men at der er brug for gennembrud både hvad angår kurative behandlingsmuligheder og kontrol med risikofaktorerne bag [4].

STAMCELLER OG KNÆARTROSE – VIRKER DET?

Kvantiteten og kvaliteten af studierne på området er på nuværende tidspunkt begrænset, og derfor vil overordnede konklusioner skulle afstemmes tilsvarende. I en række nyere oversigtsartikler har man konkluderet, at det tyder på, at stamceller kan nedsætte smerte og forbedre ledfunktion i op til 12-24 mdr., selvom der i artiklerne samtidig kommenteres på manglende ensartethed og kvalitet mellem studierne [5-10]. I

en række af de inkluderede studier rapporteres der også om forbedrede scorer for bruskkvalitet primært baseret på MR-skanningsresultater.

Langt de fleste afsluttede studier er foretaget med patienter, der havde knæartrose, men resultaterne kan overføres til andre led med forbehold. Studierne varierer i design og omhandler både autologe og allogene cellebehandlinger samt celler høstet fra forskellige væv inklusive knoglemarv, fedtvæv, blod og synovialmembran. Evidensniveauet varierer fra level I til level IV med få level I-studier [11-13], og der er især mangel på kontrolgrupper, hvilket nok til dels skyldes, at en del af studierne er designet med fokus på at teste sikkerhed frem for effekt, da vi stadig er på et tidligt trin i udviklingen af klinisk stamcellebehandling. I studier med kontrolpersoner er der enten anvendt hyaluronsyre eller placebo. I studierne har man med enkelte undtagelser fulgt patienterne i 12 eller 24 mdr. efter behandling (i et enkelt studie er der followupdata på kun tre patienter ud til 60 mdr., hvor de rapporterer et fald i effekt over tid efter de første 12 mdr. [14]). Disse faktorer tydeliggør dels, at kvaliteten af studierne kunne være højere, dels at det er vanskeligt at sammenligne resultater på tværs af studier.

Der er en lang række kliniske studier i gang, så vores viden vil øges markant over de næste år. På ClinicalTrials.gov var der i starten af maj 2020 registreret 139 studier ved søgningen »osteoarthritis« og »stem cell« [15], og Cochrane Central Register of Controlled Trials viser 196 studier [16]. Der er på nuværende tidspunkt ikke udført et Cochranereview over stamceller og artrose, men Cochrane har anerkendt behovet og har i 2019 registreret en protokol for et såkaldt levende systematisk review af stamceller og knæartrose. Reviewet vil efter offentliggørelse blive løbende opdateret, efterhånden som resultaterne af de mange igangværende studier bliver publiceret [17]. Indtil Cochrane bliver klar med deres review, er det værd både at læse de grundige review, der allerede er lavet, samt at dykke ned i de enkelte studier.

HVORDAN VIRKER STAMCELLER VED ARTROSE?

På trods af ovennævnte forbehold er der ud fra litteraturen grund til optimisme, hvad angår stamcellebehandlings mulige effekt ved artrose. Men så kommer næste spørgsmål: Hvordan virker de? Hvorfor får patienterne det bedre, også ved sammenligning med effekten af f.eks. hyaluronsyre?

Fakta er, at vi faktisk ikke ved det med sikkerhed endnu. I mange år troede vi, at stamcellers terapeutiske potentiale var at producere nyt væv til erstatning for det skadede væv. I laboratoriet kan vi få cellerne til at producere en lang række væv herunder smukt brusk- og knoglevæv, så det var oplagt, at deres terapeutiske rolle i leddet skulle være den samme. Den forventning har nok sat os en del år tilbage i udviklingen af stamcellebaserede behandlinger, for det tog lang tid for forskningen at udvide fokus, men der skete et markant skifte for ca. ti år siden. Det er stadig et punkt, der er til debat, men studier har vist, at stamceller kan have en effekt, selv når de implanterede celler ikke kan genfindes i det ophelede væv. Derfor har man revurderet cellernes funktion, og gamle forskningsresultater fra bl.a. *Arnold Caplans* gruppe fra Case Western Reserve University, Ohio, USA i 1996 og 2006 er blevet støvet af og udforsket nærmere [18, 19]. Hvad nu, hvis det ikke nødvendigvis er cellerne selv, men noget de udskiller, der gør forskellen? Måske skal de slet ikke lave nyt væv, men i stedet fungere som katalysatorer eller dirigenter for helingsprocessen? *Caplan et al* introducerede idéen om en trofisk effekt, dvs. en effekt på de omkringliggende celler og væv forårsaget af faktorer udskilt fra stamcellerne. Den hypotese er efterfølgende blevet udvidet markant til bl.a. også at inkludere immunmodulerende effekter [20]. I de nyeste studier har man fokus på de sekretomer, eksosomer og ekstracellulære vesikler, der udskilles fra stamcellerne og menes at bidrage til deres effekt [21, 22].

Man kan selvfølgelig sige, at det vigtigste er, om stamcellerne virker, men hvis vi kan finde de præcise mekanismer, vil vi kunne udvælge de bedste celler til behandling, og vi vil på længere sigt kunne udvikle cellefri

præparater og dermed reducere udgifterne til stamcellebehandlinger væsentligt.

HVILKEN STAMCELLEBEHANDLING ER DET BEDSTE VALG?

Lige nu bliver valget af stamcellebehandling mere et spørgsmål om praktiske hensyn og lægens præferencer end om effekt. Studier har endnu ikke vist os konklusivt, om stamcellebehandling virker, eller hvilke stamceller der giver de bedste resultater i klinikken [8]. En stor udfordring er, at vi reelt ikke ved, hvilke af stamcellernes egenskaber, der er vigtigst for deres effekt i det syge led – integration, differentiering, immunmodulering, sekretomer, eksosomer, ekstracellulære vesikler, en kombination eller noget helt nyt.

Ved stamcellebehandling står klinikerer derfor lige nu over for at skulle tage tre beslutninger:

1) Stamcellebehandling ja/nej? Fordele: Bedre effekt end hyaluronsyre ifølge flere studier. Biologisk præparat. Studier viser effekt op til 12-24 mdr. Ingen tegn på cytotoxicitet. Simpel injektionsprocedure. Stort set ingen rapporterede bivirkninger. Ulemper: Evidens er stadig under udvikling, og derfor er effekt mindre forudsigelig end ved andre behandlinger. Prisen kan hurtigt blive høj bl.a. pga. behovet for dyrkning af cellerne i specialiserede laboratoriefaciliteter (Figur 2).

FIGUR 2 / Stamcellelaboratorium på Københavns Universitet, Campus Taastrup.



2) Autolog eller allogen behandling [8]? Autolog behandling har mindre risiko end allogen for bivirkninger og afstødning af cellerne. Til gengæld kræves der celledyrkning i et laboratorium før behandlingen for at opnå det ønskede celledetal, og der vil derfor være en forsinkelse, før cellerne er klar. En anden vigtig faktor er, at effekten af behandlingen vil være afhængig af kvaliteten af patientens egne stamceller. Vi ved, at f.eks. alder har betydning for stamcellernes evne til proliferation og differentiering [23], og patienter med artrose vil ofte tilhøre de ældre aldersgrupper. Allogen behandling øger risikoen for bivirkninger og kræver også celledyrkning, men til gengæld kan cellerne gøres klar på forhånd, og vi kan styre behandlingstidspunkt, donoralder m.m.

3) Knoglemarv, fedtvæv, venøst blod, eller anden cellekilde? Der er fordele og ulemper ved hver type, hvad angår kapacitet for differentiering og andre cellulære parametre, densitet af stamceller samt procedure og gener ved udtagning. Stamceller fra flere væv har vist klinisk effekt ved artrose, men der mangler større sammenlignende

studier [8].

KONKLUSION

Vi venter stadig på mirakler i behandling af artrose, så vi kan få brusken til at hele, men indtil det sker, tyder studier på, at stamceller kan være et lovende nyt behandlingstilbud for patienter med artrose. For dem, der forventer mirakler, er resultaterne måske ikke overbevisende nok endnu, men for patienter med smerter i dagligdagen, hvor alternativet er et nyt knæ eller en ny hofte, er en indsprøjtning med stamceller, der i studier har vist lindring i 12-24 mdr. og kan gentages efter behov, måske ikke nogen helt dårlig løsning. Måske skal vi vente lidt med at forvente mirakler fra vores stamceller, men i stedet bedømme dem ud fra, om de er et fornuftigt alternativ til eksisterende behandlinger.

KORRESPONDANCE: *Lise Charlotte Berg*. E-mail: lcb@sund.ku.dk

ANTAGET: 1. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Stem cell therapy in knee osteoarthritis

Lise Charlotte Berg

Ugeskr Læger 2020;182:V05200333

Stem cell therapy is a promising new treatment option for a range of conditions including osteoarthritis (OA). Recent clinical studies in patients with knee OA have shown that stem cell therapy may improve pain scores and joint mobility for up to 12-24 months. However, the studies vary in study design and quality making comparisons difficult, and there is a lack of controls. The mode-of-action of stem cells in the joint is still largely unknown. A large number of clinical studies are underway and will increase our understanding of the efficacy and function of stem cells in OA.

LITTERATUR

1. Poulsen A. Hvor svært kan det være? Ugeskr Læger 2016;178:1684-6.
2. A closer look at stem cells. <https://www.closerlookatstemcells.org/> (1. maj 2020).
3. Gigtforeningen. Nøgletal for gigtsygdomme, 2018. <https://www.gigtforeningen.dk/media/3884/gigtforeningens-noegletalspublikation-2018.pdf> (2. sep 2020).
4. CAG Research OsteoArthritis Denmark – Prevention and treatment through the lifespan of patients (ROAD). <https://gchsp.dk/cag/cag-road/> (1. maj 2020).
5. Shariatzadeh M, Song J, Wilson SL. The efficacy of different sources of mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis. *Cell Tissue Res* 2019; 378:399-410.
6. Lopa S, Colombini A, Moretti M et al. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2019;27:2003-20.
7. Davidson PA, Bland DS, Henderson M. A systematic review of the treatment of knee osteoarthritis with intraarticular injection of mesenchymal stem cells. *Curr Orthop Pract* 2018;29:590-6.
8. Mautner K, Carr D, Whitley J et al. Allogeneic versus autologous injectable mesenchymal stem cells for knee osteoarthritis.

- Tech Orthop 2019;34:244-56.
9. McIntyre JA, Jones IA, Han B et al. Intra-articular mesenchymal stem cell therapy for the human joint: a systematic review. *Am J Sports Med* 2018;46:3550-63.
 10. Pas HI, Winters M, Haisma HJ et al. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med* 2017;51:1125-33.
 11. Vangsness CT Jr, Farr J 2nd, Boyd J et al. Adult human mesenchymal stem cells delivered via intra-articular injection to the knee following partial medial meniscectomy: a randomized, double-blind, controlled study. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:90-8.
 12. Vega A, Martin-Ferrero MA, del Canto F et al. Treatment of knee osteoarthritis with allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2015;99:1681-90.
 13. Gupta PK, Chullikana A, Rengasamy M et al. Efficacy and safety of adult human bone marrow-derived, cultured, pooled, allogeneic mesenchymal stromal cells (Stempeucel(R)): preclinical and clinical trial in osteoarthritis of the knee joint. *Arthritis Res Ther* 2016;18:301.
 14. Davatchi F, Sadeghi Abdollahi B, Mohyeddin M et al. Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis: 5 years follow-up of three patients. *Int J Rheum Dis* 2016;19:219-25.
 15. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/> (1. maj 2020).
 16. Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/search> (1. maj 2020).
 17. Whittle SL, Johnston RV, McDonald S et al. Stem cell injections for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;5:CD013342.
 18. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem* 2006;98:1076-84.
 19. Haynesworth SE, Baber MA, Caplan AI. Cytokine expression by human marrow-derived mesenchymal progenitor cells in vitro: effects of dexamethasone and IL-1 α . *J Cell Physiol* 1996;166:585-92.
 20. Jones BJ, McTaggart SJ. Immunosuppression by mesenchymal stromal cells: from culture to clinic. *Exp Hematol* 2008;36:733-41.
 21. Kim KH, Jo JH, Cho HJ et al. Therapeutic potential of stem cell-derived extracellular vesicles in osteoarthritis: preclinical study findings. *Lab Anim Res* 2020;36:10.
 22. D'Arrigo D, Roffi A, Cucchiari M et al. Secretome and extracellular vesicles as new biological therapies for knee osteoarthritis: a systematic review. *J Clin Med* 2019;8:1867.
 23. Ren R, Ocampo A, Liu GH et al. Regulation of stem cell aging by metabolism and epigenetics. *Cell Metab* 2017;26:460-74.