

Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V03220190

Behandling med stamceller i ortopædkirurgien

Sarah Gierahn^{1, 2}, Martin Lindberg-Larsen^{1, 2}, Ming Ding^{1, 2} & Chris Halling Dreyer^{1, 2, 3}

1) Ortopædkirurgisk og Traumatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Klinisk Afdeling, Syddansk Universitet, Odense, 3) Ortopædkirurgisk og Traumatologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Slagelse Sygehus

Ugeskr Læger 2023;185:V03220190

Mesenkymale stamceller (MSC) er de mest kendte og brugte stamceller i ortopædkirurgien pga. både et højt differentieringspotentiale og tilgængelighed. MSC er karakteriseret ved evnen til: 1) at kunne differentiere til multiple cellelinjer og 2) at udføre parakrin signalering [1]. Disse celler klassificeres som MSC eller mesenkymale stromale celler af International Society for Cellular Therapy [2]. Cellerne kan findes i både knoglemarv, fedtvæv, navlestrengsblod og perifært blod [3]. De er attraktive til klinisk brug pga. deres multipotente potentiale, relativt lette vækst og lave immunogenicitet [4]. De udøver en parakrin effekt ved modulering af inflammationen, stimulering af endogen cellereparation og -proliferation, hæmning af apoptose og forbedring af blodgennemstrømningen gennem cytokiner og vækstfaktorer.

HOVEDBUDSKABER

- Ortopædkirurgiske problemstillinger behandles primært med større kirurgi, NSAID eller genoptræning.
- Der mangler status på brugen af stamceller i ortopædkirurgien til trods for mange kliniske stamcellestudier.
- Stamceller har potentiale inden for ortopædkirurgien. Dog kræves et øget fokus på standardisering.

Med cellernes kendte virkning på både osteoblaststimulering og immunmodulation har de en teoretisk virkning på både inflammatoriske, remodulerende og frakturbaserede problemstillinger [1].

Udfordringen er, at differentieringen og mængden af cellerne muligvis aftager med alderen, hvilket gør deres regeneration mindre potent [5]. Dette foranlediger spørgsmålene, om stamcellerne skal komme fra individet selv (autologe) eller fra donorceller (allogene), hvilken metode der skal bruges til præparering, samt hvilke kliniske sammenhænge der viser den største effekt [6].

Formålet med denne artikel er at belyse evidensen for brugen af stamceller til udvalgte lidelser i ortopædkirurgien (Tabel 1).

TABEL 1 Generelle fordele og ulemper ved brug af stamceller i ortopædkirurgien.

Fordele
Stamceller udgør en tilgængelig kilde af celler der besidder evnen til at differentiere til forskellige væv i kroppen
Der er i litteraturen ikke beskrevet alvorlige bivirkninger ved stamcellebrug i ortopædkirurgien
Stamcellebrug kan appliceres i kombination med nuværende kliniske standarder
Ulemper
Præparering og differentiering ved in vitro-dyrkning af stamcellerne kan være en tidskrævende procedure
På nuværende tidspunkt egner stamceller sig bedst til elektive indgreb
Processen kan være en dyr og logistikkrævende proces

KNÆARTROSE

Osteoartrose (OA) i knæet er en degenerativ ledsygdom, som er karakteriseret ved udtyndet og skadet brusk, hvilket skaber øget friktion imellem knoglefladerne. Dette resulterer i inflammation, smerter, subkondral sklerosering og osteofytdannelse. OA påvirker livskvaliteten, er relateret til store sociale og økonomiske omkostninger og er årsag til hyppige kontakter i både det primære og det sekundære sundhedsvæsen [7]. Ingen farmakologisk intervention er på nuværende tidspunkt i stand til at modvirke det progressive tab af brusk.

I flere kliniske studier har man undersøgt effekten af brug af stamceller i form af intraartikulære injektioner. I et nyligt RCT af *Lee et al* [8] fik 24 patienter med grad 2-4 Kellgren-Lawrence score OA i knæet enten injektioner med autologe fedtstamceller eller placeboinjektioner. I studiet fandt man en signifikant bedring på smertescore (målt på en visuel analog skala (VAS), knæscore (målt ved WOMAC) samt en uændret/bevaret bruskmængde på MR-skanning i interventionsgruppen. Kontrolgruppen havde derimod en reduktion af bruskmængden i knæet. Patienternes alder, vægt og komorbiditet havde en mulig indvirkning på effekten af behandlingen.

I et kontrolleret studie (fase I/II) af *Lamo-Espinosa et al* [9] blev dosis-respons-effekten af autologe knoglemarvsstamceller undersøgt ved to forskellige doser hos 30 patienter med grad 2-4 Kellgren-Lawrence score OA i knæet. Kontrolgruppen, der bestod af ti patienter, fik en hyaluroninjektion i knæet.

Interventionsgrupperne, der hver bestod af ti patienter, fik henholdsvis en lavdosis- eller en højdosisstamcelleinjektion. I studiet fandt man en klinisk signifikant forskel i bruskhealing ved både MR-skanning samt ved røntgenkontrol. Derudover så man en bedring i både VAS og WOMAC efter seks måneder ved begge interventionsgrupper og efter 12 måneder i højdosisgruppen i modsætning til kontrolgruppen, der ikke oplevede signifikant klinisk forbedring på nogle af parametrene.

Afslutningsvis indikerer metaanalysen af *Huang et al* [10] med ni inkluderede RCT'er samt metanalysen fra *Song et al* [11] med 15 RCT'er, to retrospektive studier og to kohorter en bedring i både VAS og WOMAC uden alvorlige bivirkninger. Dette er en samlet indikation af, at stamceller er de normale behandlinger overlegne.

KNOGLEDEFEKTER

Knoglevæv er under kontinuerlig remodellering og besidder derfor en stor regenerativ evne. Større knogledefekter kan være forårsaget af frakturer, tumorer eller knogleinfektioner. Allogen eller autolog knogletransplantation er vanlig praksis og benyttes ved frakturbehandling og rekonstruktive indgreb [12].

For at skabe stabilitet i defekten under knoglehealingen samt sikre en lokal effekt, sættes stamcellerne op på et

fast materiale, som benævnes scaffolds. Disse består i ortopædkirurgien oftest af calciumforbindelser som hydroxyapatit (HA) eller β -tricalciumfosfat (β -TCP) [13, 14].

Šponer et al [15] inkluderede 18 patienter med en gennemsnitsalder på 67 år, hvor de sammenlignede implantationen af β -TCP med knoglemarvsstamceller eller β -TCP alene. Indsættelsen foregik efter revision af en total hoftealloplastik på baggrund af aseptisk løsning af protesen. I begge grupper fandt man en bedring i hoftecore (Harris hip score), knogleheling ved røntgenkontrol (Gie guidelines) samt en signifikant øget trabekulær knogledannelse i gruppen, der modtog knoglemarvsstamceller. Det anbefales dog generelt, at man kirurgisk overvejer brugen af stamceller nøje ved tumorkirurgi grundet risikoen for stimulering af maligne celler.

Gomez-Barrena et al [16] undersøgte effekten af HA/ β -TCP-granulater med autologe knoglemarvsstamceller på pseudoartrose i lange rørkogler hos 28 patienter med en gennemsnitsalder på 39 år. Effekten blev vurderet ud fra smertescore (VAS), klinisk heling samt røntgenundersøgelse og CT. Efter seks mdr. blev alle patienterne vurderet til at have klinisk heling. Radiologisk var der heling hos 25% efter tre mdr., hos 68% efter seks mdr. og hos 93% efter 12 mdr.

Fu et al [17] inkluderede 21 prækliniske studier i en metaanalyse. I denne fokuserede de på knoglemineraldensitet samt procentvis stimulering af ny knogle. På trods af udfordringen i at sammenligne de forskellige designs og metodikker konkluderede studiet et stort potentiale i brugen af MSC inden for knogledannelse.

TENDINOPATI

Sene- og ledbåndsskader ses hyppigt ved både overbelastning og aldring. Sener har generelt et underlegent regenereringspotentiale sammenlignet med knogle- og bindevæv, og den endelige heling er påvirket af et dårligere biomekanisk udgangspunkt. Tendinopati defineres som en inflammatorisk problemstilling og ikke en direkte beskadigelse af vævet. Derfor håndteres det på nuværende tidspunkt symptomatisk med smertestillende medicin, aflastning og/eller træningsøvelser.

Kliniske studier, hvor der bruges stamceller til behandling af tendinopatier, er begrænset i litteraturen. I et RCT af *Rodas et al* [18], fik 20 patienter med unilateral MR-skanningsverificeret patellar tendinopati injektioner med enten autologe knoglemarvsstamceller eller blodpladerigt plasma (PRP). Injektionerne blev givet intratendinøst samt peritendinøst både medially og lateralt for den verificerede tendinitis. Patienterne i begge grupper havde signifikant færre smerter efter seks mdr. (VAS). Gruppen, der modtog autologe knoglemarvsstamceller, havde også en signifikant forbedring af senestrukturen i knæet sammenlignet med gruppen, der modtog blodpladerigt plasma - verificeret med både MR- og UL-skanning. *Shojaee et al* [19] har dog beskrevet en potentiel risiko for beskadigelse af senen ved direkte injektion samt en potentiel risiko for ektopisk knogleformation, som taler imod den mulige, ønskede effekt.

Usuelli et al [20] inkluderede 44 patienter med akilleshindinopati, som de randomiserede til at modtage blodpladerigt plasma eller friske fedtstamceller. Her blev injektionerne også givet intra- og peritendinøst. Ved begge behandlinger havde patienterne signifikant færre smerter efter seks mdr. (målt på VAS), og en bedring i ankelscore (målt på AOFAS), men uden nogen signifikant forskel på heling af læsionen ved MR-skanning.

ROTATOR CUFF-LÆSIONER

Rotator cuff'en består af ledkapslen samt seneinsertioner fra en gruppe af muskler, der dynamisk stabiliserer skulderleddet. Opstår der læsioner, kan der forekomme smerter samt problemer med at elevare og rotere

armen. For at øge funktionen og mindske smerter kan man kirurgisk suturere senen sammen.

I rotator cuff-læsioner er der dokumentation for, at graden af fedtinfiltration, patientens alder samt størrelsen af læsionen har indflydelse på antallet af stamceller i skulderleddet [21]. Risikoen for en relæsion af en tidligere rotator cuff-sene er relativt høj, og hvis helingspotentialitet kan forbedres med supplerende cellebehandling, vil dette kunne nedsætte behovet for reoperationer [22].

I et studie af *Kim et al* [23] fik 35 patienter tilført fedtstamceller i forbindelse med artroskopisk suturering af en rotator cuff-sene. De blev sammenlignet med 147 patienter, der fik foretaget samme operative indgreb uden tilførsel af fedtstamceller. I stamcellegruppen fandt man en bedring på smertescore (målt på VAS) og skulderscore (på med UCLA) 12 uger postoperativt. Ved followup efter 28 mdr. var der dog ingen signifikant forskel på hverken smertescore, skulderscore eller bevægelsesgraden. Relæsiionsraten var på kun 14% i fedtstamcellegruppen sammenholdt med 29% i kontrolgruppen.

Jo et al [24] inkluderede tre grupper a seks patienter med partiel rotator cuff-læsion, som fik injiceret et lavt, middelhøjt eller højt antal fedtstamceller i skulderleddet. De blev fulgt op med MR-skanning, artroskopi og skulderscore (målt med SPADI). Signifikant effekt blev fundet med forbehold for svag powerberegning ved et middelhøjt eller højt antal fedtstamceller, hvilket indikerer en dosis-respons-effekt. Også her er der nævnt en risiko for dannelse af ektopisk væv ved injicering direkte i senen [25].

OPSUMMERING

Denne artikel belyser kort nuværende status på brugen af stamceller samt fordele og ulemper (**Figur 1**) inden for nogle af de hyppigste patientkontakter i ortopædkirurgien. Ydermere skal det nævnes, at stamceller også er afprøvet ved lidelser som degenerativ disc-sygdom, menisklæsioner og avaskulær nekrose.

FIGUR 1 Fordele og ulemper ved brugen af stamceller ved specifikke ortopædkirurgiske problemstillinger.

Rotator cuff-læsioner

Fordele

- Efter kirurgisk behandling ses en umiddelbar gavnlig effekt på smerter og bevægelighed ved samtidig stamcellebehandling
- Kombination af kirurgi og stamceller kan være associeret med en lavere relæsiionsrate

Ulemper

- Der er risiko for ektopisk vævsdannelse i injektionsområdet

Knoglededefekter

Fordele

- Stamcellebehandlingen kan være med til at optimere helingsmiljøet og bedre vaskulariseringen
- En metaanalyse har vist stort potentiale af stamceller inden for knogledannelse med udgangspunkt i mineraldensitet og procentvis stimulering af ny knogle

Ulemper

- Stamceller er en relativ kontraindikation ved tumorkirurgi
- Scaffolds er hyppigt anvendt i knoglededefekter, og derfor er det svært at evaluere den isolerede effekt af stamceller

Tendinopati

Fordele

- Stamcellerne kan hæmme inflammationsprocessen uden at svække det omkringliggende væv
- Behandlingen med stamceller kan kombineres med allerede eksisterende behandling som smertestillende og aflastende træningsøvelser

Ulemper

- Stamcellernes regenerative potentiale bruges ikke i en inflammatorisk problemstilling
- Mulig beskadigelse af senen ved direkte injektion af stamceller samt risiko for ektopisk knogledannelse

Knæosteoartrose

Fordele

- Reduktion af smerter grundet stamcellers immunmodulerende effekt
- Stabilisering af bruskedefekter og mulig let fortykkelse af ledbrusk hos patienter med knæosteoartrose

Ulemper

- Alder, overvægt og komorbiditeter kan påvirke effekten af autologe celler

Gennemgangen af studierne præsenteret i denne artikel bekræfter potentialet i brugen af stamceller i ortopædkirurgien, både inden for den korterevarende symptomlindring, som kan nedsætte behovet for smertestillende medicin, og inden for enkelte lidelser med mulighed for en direkte kurativ effekt.

Der er dog udfordringer, der skal adresseres, før der kan ske en bredere implementering i klinisk praksis. Behandlingen skal standardiseres, så der er mulighed for reproducering af resultater imellem patienter og fagpersoner. Samtidig skal stamcellebehandlingen vurderes individuelt i forhold til den enkelte patients behov og komorbiditeter samt en overvejelse om patientens eller stamcelle-donors alder, og laves i en større skala ved RCT.

Standardiseringen skal bestå af overvejelser omkring: 1) brugen af dyrkede eller friske stamceller, da dette afgør omkostninger og tidsperspektiv for lidelser, der kan behandles [26], 2) typen af stamceller, da der potentielt er forskel imellem brugen af fedt- og knoglemarvsstamceller [27] samt 3) antallet af anvendte stamceller [9]. Overvejelserne skal også gå på: 4) den fulde forståelse af cellens effekt og brugbarhed [28] og 5) om appliceringen af celler skal være på et fysisk materiale eller ved injektion [14]. Slutteligt kan nævnes 6) et behov for yderligere eventuelt stimulerende faktorer eller 7) om der skal fokuseres på udskillelsesfaktorer som sekretomer, ekstracellulære vesikler, eksosomer samt mikrovæsikler [29]. Dette kræver både målrettede studier, men også en direkte cost-benefit-analyse, da dette indbefatter øgede omkostninger til behandlingen.

KONKLUSION

Konklusionen på den udførte litteraturgennemgang er derfor, at stamceller viser et stort potentiale i behandlingen af flere grupper af lidelser inden for ortopædkirurgien, specielt inden for OA i knæet og

knogledannelse. Der er behov for, at klinisk og eksperimentel forskning mødes. Fremtidige studier skal optimeres i arbejdsgangen fra klargøringen af stamcellerne til klinisk patientbrug. Det vurderes, at stamceller fremadrettet vil spille en vigtig rolle i behandlingen af flere ortopædkirurgiske problemstillinger.

Korrespondance Sarah Gierahn. E-mail: sara892g@gmail.com

Antaget 5. januar 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. februar 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

SUMMARY

Ugeskr Læger 2023;185:V03220190

Treatment with stem cells in orthopaedic surgery

Sarah Gierahn, Martin Lindberg-Larsen, Ming Ding & Chris Halling Dreyer

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V03220190

Stem cells are multipotent cells exerting anti-inflammatory and immunomodulatory effects. Mesenchymal stem cells are the most well-known and used stem cells in orthopaedic surgery. In this review, we provide an overview of the current local use of stem cells in the treatment of osteoarthritis, bone defects, tendinopathy, and rotator cuff lesions. Conclusively, the future use of stem cells in orthopaedic treatments seems to have potential regarding not only pain relief, but also the possible curative effect of certain conditions.

REFERENCER

1. Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. *Nature Immunology*. 2014;15(11):1009-1016.
2. Viswanathan S, Shi Y, Galipeau J et al. Mesenchymal stem versus stromal cells: International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) Mesenchymal Stromal Cell Committee position statement on nomenclature. *Cytotherapy*. 2019;21(10):1019-1024.
3. Augello A, Kurth TB, De Bari C. Mesenchymal stem cells: a perspective from in vitro cultures to in vivo migration and niches. *Eur Cell Mater*. 2010;20:121-133.
4. Xia P, Wang X, Lin Q, Li X. Efficacy of mesenchymal stem cells injection for the management of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop*. 2015;39(12):2363-2372.
5. Schultz MB, Sinclair DA. When stem cells grow old: phenotypes and mechanisms of stem cell aging. *Development*. 2016;143(1):3-14.
6. Dreyer CH, Rasmussen M, Pedersen RH et al. Comparisons of efficacy between autograft and allograft on defect repair in vivo in normal and osteoporotic rats. *Biomed Res Int*. 2020;2020:9358989.
7. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(5):573-577.
8. Lee WS, Kim HJ, Kim KI et al. Intra-articular injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of knee osteoarthritis: a phase iib, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(6):504-511.
9. Lamo-Espinosa JM, Mora G, Blanco JF et al. Intra-articular injection of two different doses of autologous bone marrow mesenchymal stem cells versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: multicenter randomized controlled clinical trial (phase I/II). *J Transl Med*. 2016;14(1):246.
10. Huang R, Li W, Zhao Y et al. Clinical efficacy and safety of stem cell therapy for knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(11):e19434.

11. Song Y, Zhang J, Xu H et al. Mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Translat.* 2020;24:121-130.
12. Bostrom MP, Seigerman DA. The clinical use of allografts, demineralized bone matrices, synthetic bone graft substitutes and osteoinductive growth factors: a survey study. *HSS J.* 2005;1(1):9-18.
13. Xu GP, Zhang XF, Sun L, Chen EM. Current and future uses of skeletal stem cells for bone regeneration. *World J Stem Cells.* 2020;12(5):339-350.
14. Quarto R, Mastrogiacomo M, Cancedda R et al. Repair of large bone defects with the use of autologous bone marrow stromal cells. *N Engl J Med.* 2001;344(5):385-386.
15. Šponer P, Filip S, Kušera T, et al. Utilizing autologous multipotent mesenchymal stromal cells and β -tricalcium phosphate scaffold in human bone defects: a prospective, controlled feasibility trial. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2076061.
16. Gómez-Barrera E, Padilla-Eguiluz N, Rosset P et al. Early efficacy evaluation of mesenchymal stromal cells (MSC) combined to biomaterials to treat long bone non-unions. *Injury.* 2020;51 Suppl 1:S63-s73.
17. Fu J, Wang Y, Jiang Y et al. Systemic therapy of MSCs in bone regeneration: a systematic review and meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):377.
18. Rodas G, Soler-Rich R, Rius-Tarruella J et al. Effect of autologous expanded bone marrow mesenchymal stem cells or leukocyte-poor platelet-rich plasma in chronic patellar tendinopathy (with gap >3 mm): preliminary outcomes after 6 months of a double-blind, randomized, prospective study. *Am J Sports Med.* 2021;49(6):1492-1504.
19. Shojaee A, Parham A. Strategies of tenogenic differentiation of equine stem cells for tendon repair: current status and challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):181.
20. Usuelli FG, Grassi M, Maccario C et al. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2000-2010.
21. Hernigou P, Merouze G, Duffiet P et al. Reduced levels of mesenchymal stem cells at the tendon-bone interface tuberosity in patients with symptomatic rotator cuff tear. *Int Orthop.* 2015;39(6):1219-1225.
22. Kovacevic D, Rodeo SA. Biological augmentation of rotator cuff tendon repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466(3):622-633.
23. Kim YS, Sung CH, Chung SH et al. Does an injection of adipose-derived mesenchymal stem cells loaded in fibrin glue influence rotator cuff repair outcomes? *Am J Sports Med.* 2017;45(9):2010-2018.
24. Jo CH, Chai JW, Jeong EC et al. Intratendinous injection of autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for the treatment of rotator cuff disease: a first-in-human trial. *Stem Cells.* 2018;36(9):1441-1450.
25. Shojaee A, Parham A. Strategies of tenogenic differentiation of equine stem cells for tendon repair: current status and challenges. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):181.
26. Moll G, Geißler S, Catar R et al. Cryopreserved or fresh mesenchymal stromal cells: only a matter of taste or key to unleash the full clinical potential of MSC therapy? *Adv Exp Med Biol.* 2016;951:77-98.
27. Liao HT, Chen CT. Osteogenic potential: Comparison between bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *World J Stem Cells.* 2014;6(3):288-295.
28. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4(1):22.
29. 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(11):1867.