

Anwendung von Stammzellen bei Arthrose

Definitionen und Übersicht der aktuellen Studien

PD Dr. med. Patrick Weber

Definitionen

Die mesenchymalen Stammzellen liegen vor allem im mesenchymalen Gewebe als ruhende Stammzellen in der Nähe von Blutgefäßen und warten jahrelang auf ihren Einsatz, der eintritt, sobald es zum Gewebeschaden kommt. Interessant ist dabei, dass diese Zellen eher als Verletzungszeichen-Sensoren wirken und dann in der Lage sind, Hilfe herbeizurufen, die Reanimation verbliebener Zellen zu unterstützen und ein zelluläres und enzymatisches Aufräumkommando zu koordinieren, sodass dadurch der Gewebeschaden begrenzt wird. Sie unterstützen sowohl bei der Anlockung neuer Zellen als auch bei der Ausbildung von Blutgefäßen, fördern die Proliferation und Differenzierung gewebeständiger Nachbarzellen und koordinieren somit den Wiederaufbau des Gewebes.

Die Zellen werden vor allem aus dem Knochenmark oder aus dem Fett gewonnen, wobei man davon ausgeht, dass die Zellen im Knochenmark eher einer Stammzelle entsprechen, die aus dem Fett einer mesenchymalen Stromazelle. Die Knochenmarkzellen können aber nur in geringem Maße gewonnen werden und das Verfahren ist deutlich aufwändiger. Dies liegt daran, dass die Entnahme aus dem Knochen schmerzhafter und mit mehr Risiken verbunden ist. Somit hat sich in den letzten Jahren die Entnahme von Zellen aus dem Fett vermehrt etabliert. Dabei gibt es mehrere Begrifflichkeiten zu beachten: die stromal vascular fraction (SVF), adipose derived regenerative cells (ADRCs) und adipose derived stem cells (ASCs). Die SVF entsteht nach mechanischer und teilweiser enzymatischer Behandlung des Lipoaspirats. Die ADRCs sind die isolierten und nicht vermehrten Zellen aus der SVF, wobei die Begriffe teilweise simultan verwendet werden. Bei den ASCs handelt es sich um autologe auf Zellkultur expandierte (vermehrte) Stammzellen, welche ebenfalls aus der SVF gewonnen wurden. Der Vollständigkeit halber seien die induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSCs) erwähnt, welche durch genetische Modifikation adulter Zellen wieder in Richtung embryonaler Zellen gehen sollen und soweit mindestens pluripotent sind. Dies mag zunächst attraktiv klingen, bei diesen Zellen besteht aber die Gefahr der Entartung zu malignen Zellen.

Bei den so genannten ASCs handelt es sich um expandierte Zellen. Sie wurden nach Entnahme in der Regel über drei Wochen behandelt und dann vermehrt. Erst zu einem späteren Zeitpunkt werden sie dann dem Patienten transplantiert. Dieses Verfahren lag über viele Jahre im Fokus der Forschung, weil man eine hohe Anzahl möglichst reiner Stammzellen produzieren wollte. Das Verfahren ist jedoch aufwändig, teuer und beinhaltet sehr hohe Regulatorien sowohl für die Prozessierung (Herstellung) als auch für die Testung der klinischen Effizienz.

Bei den SVFs gibt es unterschiedliche Verfahren zur Zellgewinnung. In vielen Publikationen erfolgt eine rein mechanische Prozession der Zelle, v. a. die Zentrifugation. Es können aber mehr Zellen gewonnen werden, wenn enzymatische Verfahren verwendet werden. Der Vorteil der ADRCs im Vergleich zu den ASCs ist, dass es ein einheitliches Verfahren ist, da die Zellen entnommen und nach der Bearbeitung wenige Stunden später dem Patienten wieder verabreicht werden. Es erfolgte keine Expansion der Zellen. Bisher ging man davon aus, dass durch die Expansion (ASCs) deutlich mehr Zellen zu gewinnen sind als mit den ADRCs. Durch die enzymatischen Verfahren werden jedoch deutlich höhere Zahlen erreicht, die wahrscheinlich ausreichend sind zur Therapie (dies ist jedoch bisher noch nicht nachgewiesen). Genauere Zahlen werden weiter unten aufgeführt.

Die Definitionen sind aus Solvig Diederichs Wiltrud Richter Stammzelltherapie entnommen: Was unterscheidet expandierte Zellen, Fettgewebsaufbereitungen und Knochenmarkaspirate? **Arthroskopie 2020 Bd. 33 Seiten 67-70**, Eckhard U. Alt, Glenn Winnier, Alexander Haenel, Ralf Rothoerl, Oender Solakoglu, Christopher Alt, Christoph Schmitz, (A comprehensive understanding of UA-ADRCs (uncultured, autologous, fresh, unmodified, adipose derived regenerative cells, isolated at point of care) in regenerative medicine. Cells 2020 Apr 29;9(5).

Zur Gewinnung der ADRCs gibt es mehrere Verfahren. Ein sehr gut untersuchtes Verfahren ist das von der Firma InGeneron. Die gewonnenen Zellen werden als UA-ADRCs (uncultured, autologous, fresh, unmodified, adipose derived regenerative cells) bezeichnet. Diese Zellen sind also nicht verändert und expandiert. Vorteil dieses Verfahrens, ist, dass eine sehr genaue wissenschaftliche Aufarbeitung des Verfahrens insbesondere zu seinen Grundlagen bereits erfolgt ist.

GE Winnier, C Alt, EU Alt et al. Isolation of adipose tissue derived regenerative cells from human subcutaneous tissue with or without the use of an enzymatic reagent. PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221457> September 3, 2019

Diese Arbeit gibt zunächst eine sehr gute Übersicht über die bisher publizierten Grundlagenarbeiten zu den ADRCs.

Methodik

Durch Liposuktion wurden Zellen bei zwölf Menschen zwischen 33 und 59 Jahren entnommen. Bei drei zusätzlichen Probanden wurde in der Zellsuspension die verbliebene Aktivität der Enzyme untersucht. Von jedem Probanden wurde das Lipoaspirat auf zwei Teile von jeweils 25 ml verteilt. Dies wurde dann entweder mit dem InGeneron-Reagenz (Transpose RT/Matraxe) und mechanisch zur Zellisolation behandelt oder nur mechanisch ohne Enzyme.

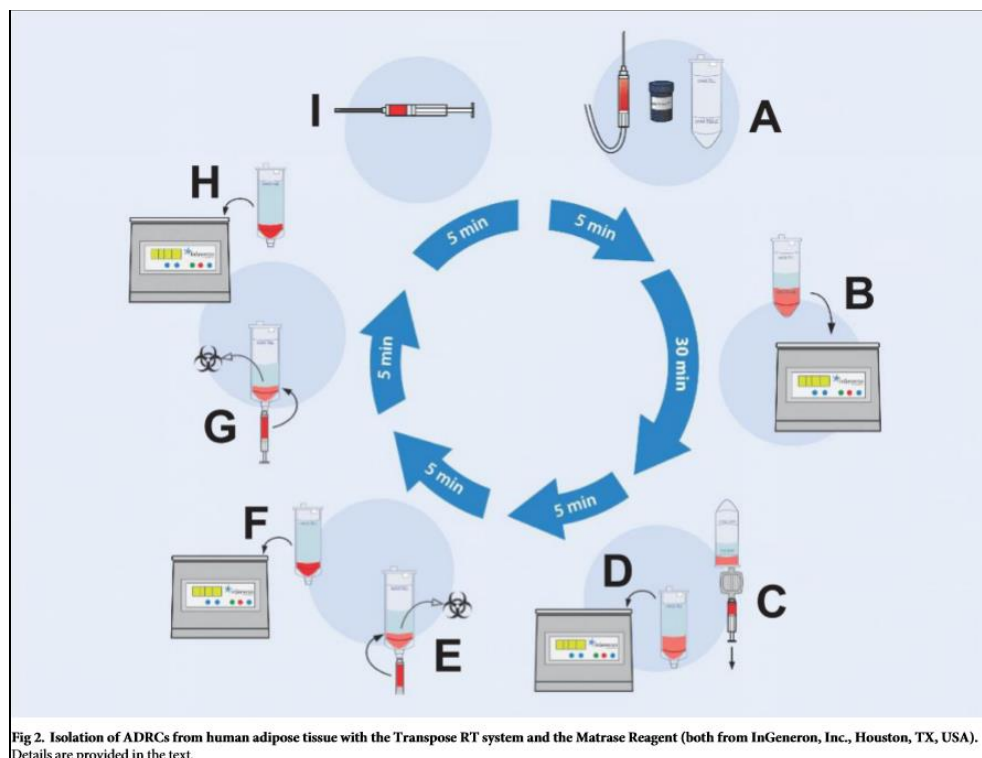


Abbildung aus GE Winnier, C Alt, EU Alt et al.

Anschließend wurde die Anzahl der isolierten Zellen sowie deren Lebensfähigkeit untersucht. Im nächsten Schritt wurde die colony forming unit bestimmt. Weiter wurde analysiert, ob sich ein embryonaler Körper formiert. Danach wurde untersucht, ob eine Differenzierung der gewonnenen Zellen in die drei Keimblätter möglich ist. Es sollte eine adipöse, eine osteogene, eine hepatogene und neurogene Differenzierung der untersuchten Zellen möglich sein. Schließlich wurde die residuale Kollagenaktivität in den Zellkulturen nach der gesamten Behandlung bestimmt.

Ergebnisse

Durch die Behandlung mit den Enzymen zeigte sich im Durchschnitt eine neunfach höhere Anzahl an Zellen mit $7,2 \times 10^5$ vs. $0,84 \times 10^5$ Zellen jeweils pro ml Aspirat. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. Auch die Vitalität war bei den enzymatischen Verfahren um ca. 41,0% höher mit 85,9% lebenden Zellen, vs. 61,7% mit dem mechanischen Verfahren (statistisch signifikanter Unterschied). Die Anzahl an lebenden Zellen pro Milliliter Lipoaspirat war mit dem enzymatischen Verfahren ungefähr zwölf Mal höher ($6,45 \times 10^5$ versus $0,52 \times 10^5$ Zellen pro Milliliter Aspirat). Der Anteil vitaler Zellen mit dem enzymatischen Verfahren war mit 85,9% deutlich über dem Minimum von 70,0% für die stromal vascular fraction (SVF), welcher von der internationalen dahingehenden Gesellschaft gefordert wird.

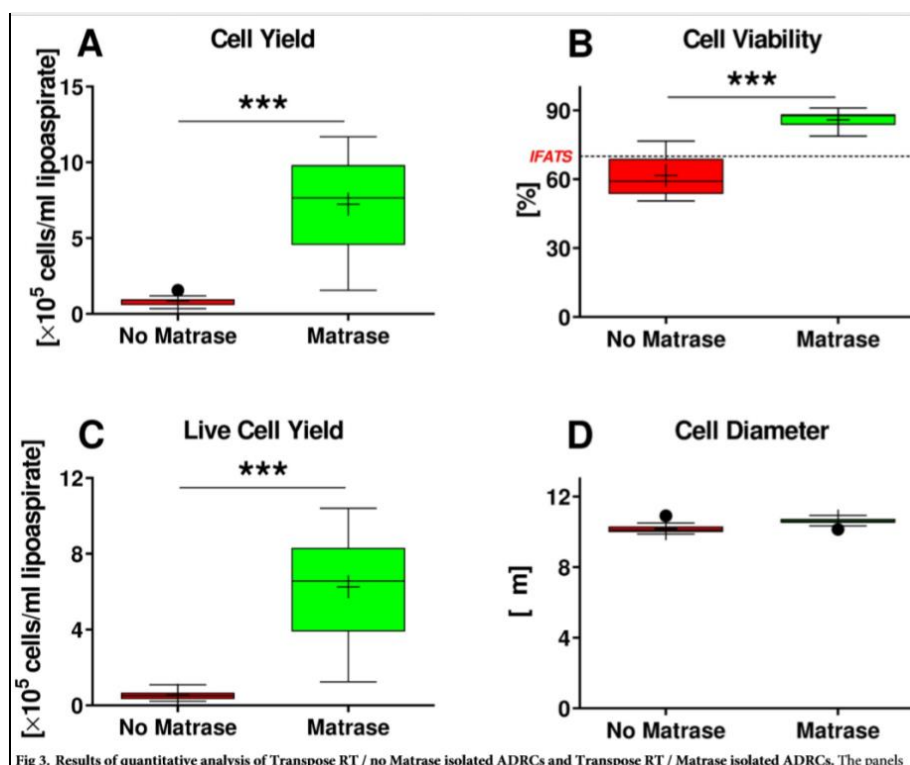


Abbildung aus GE Winnier, C Alt, EU Alt et al.

Der Diameter der Zellen war nicht unterschiedlich zwischen den beiden Methoden. Die colony forming unit war 16 Mal höher mit dem enzymatischen Verfahren im Vergleich zum rein mechanischen.

Die Formation der embryonalen Körper war nicht unterschiedlich zwischen den mechanischen und dem enzymatischen Verfahren. Dies spricht dafür, dass das enzymatische Verfahren diese Fähigkeiten der Zellen, welche für Stammzellen wichtig sind, nicht zerstört.

Die Untersuchung verschiedener exprimierter Gene war identisch zwischen den beiden Methoden. Auch hier führte das enzymatische Verfahren zu keiner Beschädigung der Gene, welche für die Replikation wichtig sind.

Die Differenzierung in die einzelnen Keimblätter war ebenfalls nicht beeinträchtigt (adipös, osteogen, hepatogen und neurogen). Es war keine Aktivität der Kollagenase in den Zellkulturen nachweisbar, diese wurde also komplett ausgespült nach dem Verfahren.

Diskussion der Ergebnisse

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung mit enzymatischen Methoden zu einem deutlich höheren Anteil an Zellen pro Milliliter Lipoaspirat führt, im Vergleich zu den nicht enzymatischen Methoden (A in der Abbildung). Auch ist der Anteil an lebendigen Zellen bei den enzymatischen Methoden deutlich höher. Mit dem InGeneron-Verfahren (Transpose RT/Matrase) zeigt sich die höchste Anzahl an vitalen Zellen je ml Lipoaspirat, im Vergleich zu den anderen Verfahren (B).

Zusammenfassend zeigt diese Studie sehr wichtige Grundlagen vom InGeneron-Verfahren auf. Im Vergleich zu anderen Verfahren bleibt hervorzuheben, dass nur 50-100 ml an Lipoaspirat bei Patienten gewonnen werden muss und dass sich daraus nach ca. zwei Stunden Bearbeitung ungefähr 5-8 ml sofort gebrauchsfertige Zellsuspension ergibt.

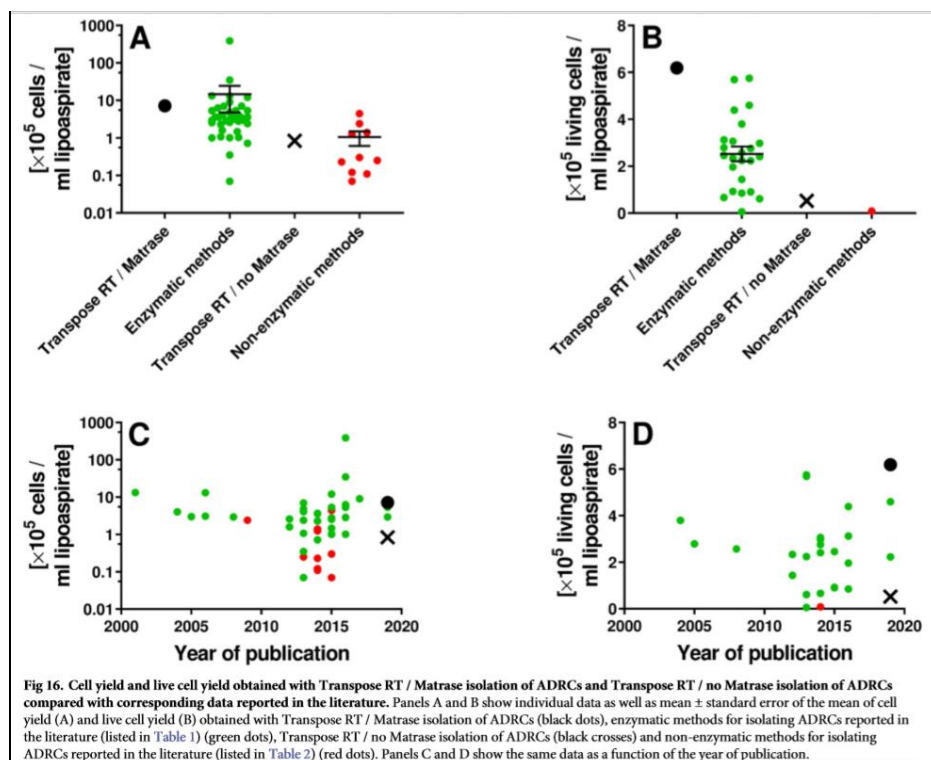


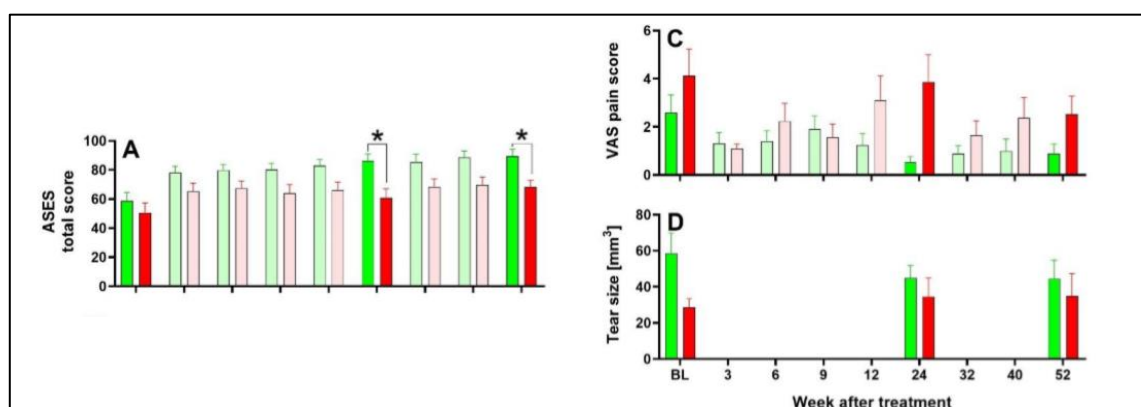
Abbildung aus GE Winnier, C Alt, EU Alt et al.

Zu dem InGeneron-Verfahren liegt eine Pilotstudie zur Anwendung bei Rupturen der Rotatorenmanschette vor.

Safety and efficacy of treating symptomatic, partialthickness rotator cuff tear with fresh, uncultured, unmodified, autologous adipose derived regenerative cells (UA-ADRCs) isolated at point of care: a prospective, randomized, controlled first-in-human pilot study Hurd JL, ... Alt C, Alt EU. *J Orthop Surg Res.* 2020 Mar 30;15(1):122. doi: 10.1186/s13018-020-01631-8.

Diese Studie ist insgesamt sehr aufwändig und qualitativ sehr hochwertig durchgeführt worden. Sie sollte hier eine Sicherheitsüberprüfung erbringen, weshalb eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen wurde. Es handelte sich um Patienten zwischen 30 und 75 Jahren mit einer partiellen Rotatorenmanschettenruptur, welche schon sechs Wochen vorbehandelt worden war mit nicht operativen Methoden. Eine Randomisierung sollte mit 20 Patienten erfolgen. Zwölf Patienten sollten die Stammzellen (UA-ADRCs) bekommen und acht Patienten Kortison (Kortikosteroide). Die Patienten wurden nicht verblindet und somit sind zwei aus der Kortikosteroid-Gruppe abgesprungen, sodass noch sechs blieben. In beiden Gruppen konnte ein Patient nicht nachuntersucht werden. Es erfolgt eine sehr detaillierte Analyse der Nebenwirkungen und eine engmaschige Kontrolle der Patienten mit Analyse der Funktion nach sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen. Ferner ist nach einem halben Jahr und einem Jahr eine Kernspintomographie (MRT) durchgeführt worden. Die aufgetretenen Nebenwirkungen waren nicht relevant und konnten somit eine hohe Sicherheit des Verfahrens nachweisen.

Bezüglich der Funktion war der ASES Score nach 24 und 52 Wochen statistisch signifikant besser in der Gruppe der Stammzellen. Der SF 36 war vergleichbar, der VAS (Schmerzintensität) war deutlich geringer in der ADRCs Gruppe (noch nicht statistisch signifikant bei geringer Patientenanzahl). Die Größe der Ruptur war in der MRT in der ADRCs Gruppe vor der Intervention größer, der Unterschied war deutlich geringer am Ende der Studie, in einem Fall ist es in der Kortisongruppe zu einer kompletten Ruptur gekommen. Interessant war dabei, dass die Infiltration der Zellen in die Sehne erfolgte, beim Kortison subakromial.



Dieser Studie folgte eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) von 250 Patienten, welche bereits in Amerika angelaufen ist. Auch wenn diese Studie keine großen Daten beinhaltet, zeigt sie die Sicherheit des Verfahrens und gibt vielversprechende Ansätze. In der oben zitierten Übersichtsarbeit von Alt et al (Cells 2020) werden noch zwei interessante Fälle vorgestellt. Bei einem Patienten wurden Knochendefekte im Mund auf der einen Seite neben der Standardbehandlung mit ADRCs behandelt, was zu einer beeindruckenden Knochenneubildung im Vergleich zur Gegenseite führte. Ferner wird ein Fall vorgestellt von einem Knorpelschaden am Knie bei einem 51-jährigen Patienten, der ebenfalls

mit ADRCs behandelt wurde und dann wieder arthroskopiert wurde. Dabei zeigte sich sowohl makroskopisch wie auch in der Histologie ein nahezu physiologischer Knorpel.

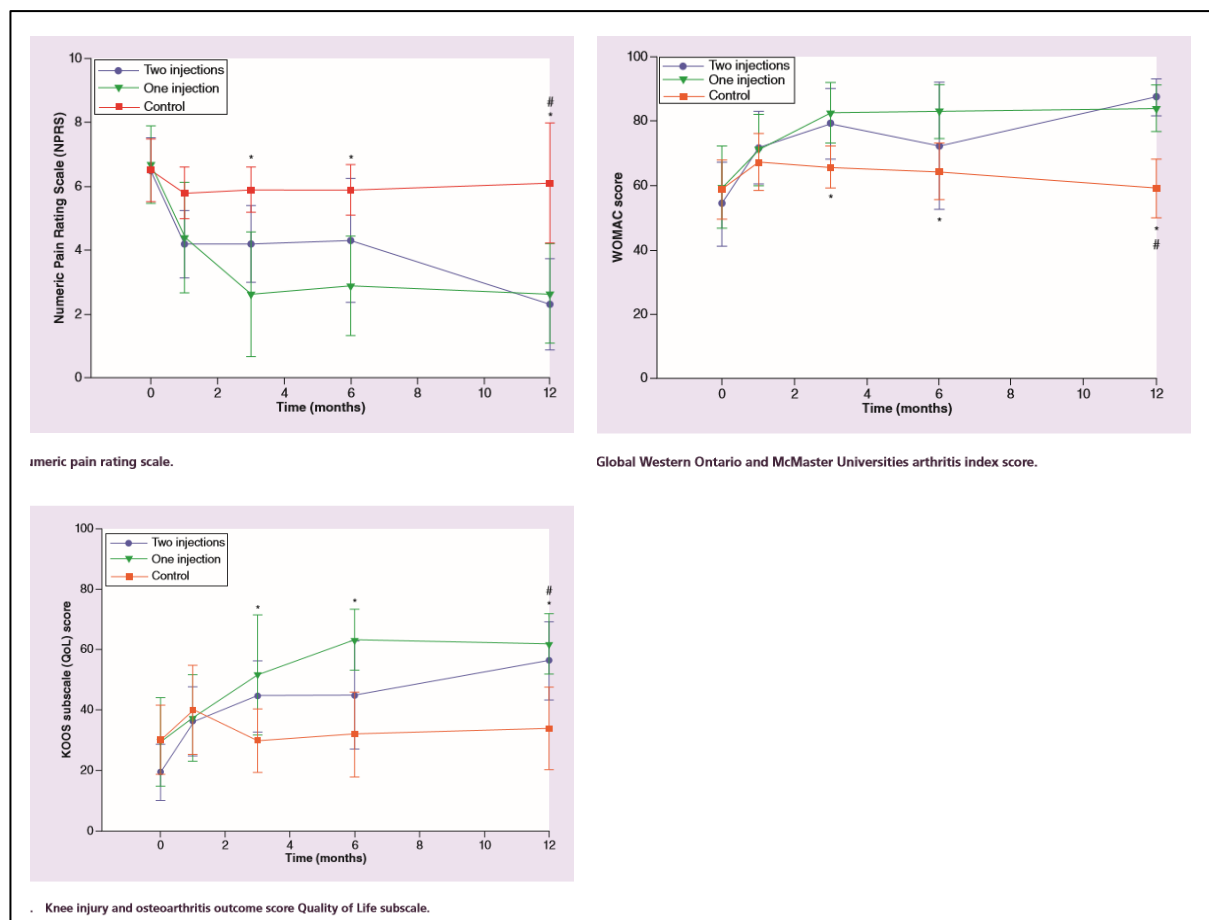
Zu dem InGeneron-Verfahren laufen aktuell Studien zur Arthrose im Kniegelenk. Publiziert sind bisher vor allem Studien zu den ASCs (expandierte Zellen) und wenige zum SVF/ADRCs. Diese werden in der Folge detailliert aufgeführt.

Kontrollierte Studien zu ASC und ADRC/SVF am Kniegelenk

1. Freitag J, Bates D, Wickham J et al (2019) Adipose derived mesenchymal stem cell therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. RegenMed 14:213–230. <https://doi.org/10.2217/rme-2018-0161>

Es erfolgte eine Expansion der Zellen (ASC, zweizeitiges Verfahren), dann eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) mit insgesamt 30 Patienten mit Grad II und III Arthrose (von vier Stadien) nach Kellgren & Lawrence (zehn einmalige Injektion 100×10^6 Zellen vs. zehn zweifache Injektion nach sechs Monaten vs. zehn konservativ). Unterarmgehstützen für vier Wochen, im Anschluss klinische Nachuntersuchung nach sechs, zwölf, 24 und 52 Wochen, Kontrolle mit MRT nach einem Jahr.

Klinische Ergebnisse



Abbildungen aus Freitag J, Bates D et al. 2019

Radiologische Ergebnisse

Table 7. Baseline prevalence and change in Global MOAKS at 12 months follow-up.				
MOAKS features	Control group (%)	One injection (%)	Two injection (%)	Chi-square p-value
Bone marrow lesion				
– Baseline prevalence	9/9 (100%)	10/10 (100%)	9/9 (100%)	
– Progression	3/9 (33%)	3/10 (30%)	5/9 (56%)	0.474
– No change	4/9 (44%)	3/10 (30%)	3/9 (33%)	0.577
– Improvement	2/9 (22%)	4/10 (40%)	1/9 (11%)	0.122
Articular cartilage pathology				
– Baseline prevalence	9/9 (100%)	10/10 (100%)	9/9 (100%)	
– Progression	6/9 (67%)	3/10 (30%)	1/9 (11%)	0.043
– No change	3/9 (33%)	7/10 (70%)	7/9 (78%)	0.117
– Improvement	0/9 (0%)	0/10 (0%)	1/9 (11%)	0.335
Osteophytes				
– Baseline prevalence	9/9 (100%)	9/10 (90%)	9/9 (100%)	
– Progression	5/9 (56%)	5/10 (50%)	1/9 (11%)	0.107
– No change	4/9 (44%)	5/10 (50%)	8/9 (89%)	0.107
– Improvement	0/9 (0%)	0/10 (0%)	0/9 (0%)	0.996
Synovitis				
– Baseline prevalence	8/9 (89%)	7/10 (70%)	9/9 (100%)	
– Progression	2/9 (22%)	1/10 (10%)	0/9 (0%)	0.312
– No change	4/9 (44%)	7/10 (70%)	6/9 (67%)	0.474
– Improvement	3/9 (33%)	2/10 (20%)	3/9 (33%)	0.756
Meniscus pathology				
– Baseline prevalence	9/9 (100%)	10/10 (100%)	9/9 (100%)	
– Progression	1/9 (11%)	1/10 (10%)	0/9 (0%)	0.598
– No Change	8/9 (89%)	9/10 (90%)	8/9 (89%)	0.996
– Improvement	0/9 (0%)	0/10 (0%)	1/9 (11%)	0.335
Popliteal cyst				
– Baseline prevalence	3/9 (33%)	5/10 (50%)	3/9 (33%)	
– Progression	0/9 (0%)	1/10 (10%)	1/9 (11%)	0.598
– No change	8/9 (89%)	8/10 (80%)	8/9 (89%)	0.813
– Improvement	1/9 (11%)	1/10 (10%)	0/9 (0%)	0.598
Note the significant difference in proportions (Chi-square analysis) with articular cartilage pathology progression but with an average power of the performed tests being only 25.				

Abbildung aus Freitag J, Bates D 2019

Klinisch zeigten der WOMAC und KOOS Score: signifikant weniger Schmerzen in beiden Interventionsgruppen. Alle Subskalen zeigten eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die einfache Injektion brachte konsistent mehr Verbesserung im Verlauf des Follow-up im Vergleich zur Kontrollgruppe. Keine Placebogruppe (ethisch schwierig, da Zellentnahmемorbidity). Radiologisch zeigte sich in $\frac{2}{3}$ der Fälle in der Kontrollgruppe eine Progression, in der Therapiegruppe nur in $\frac{1}{3}$ nach einem Jahr im MRT.

2. Lu L, Dai C, Zhang Z et al (2019) Treatment of knee osteoarthritis with intra-articular injection of autologous adipose-derived mesenchymal progenitor cells: a prospective, randomized, double-blind, active-controlled, phase II clinical trial. Stem Cell Res Ther. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1248-3>

53 Patienten hatten alle eine Liposuktion (Entnahme von Fett). Dann wurde eine Randomisierung durchgeführt (doppelt verblindet - Arzt und Patient wissen nicht, welches Verfahren angewendet wird). 26 der Patienten erhielten die Stammzellen (ASC, expandiert), 27 Patienten erhielten Hyaluronsäure. Für die ASC wurde das Re-Join Verfahren mit 5×10^7 Zellen verwendet. Die Patienten hatten eine Arthrose Stadium I-III nach Kellgren & Lawrence. An Komplikationen trat eine Infektion in der Hyaluronsäure-Gruppe auf, in der ASC Gruppe war eine Knie totalendoprothese erforderlich.

Die Patienten wurden klinisch nach sechs, zwölf, 24 und 52 Wochen nachuntersucht, eine MRT erfolgte nach einem Jahr.

Klinische Ergebnisse

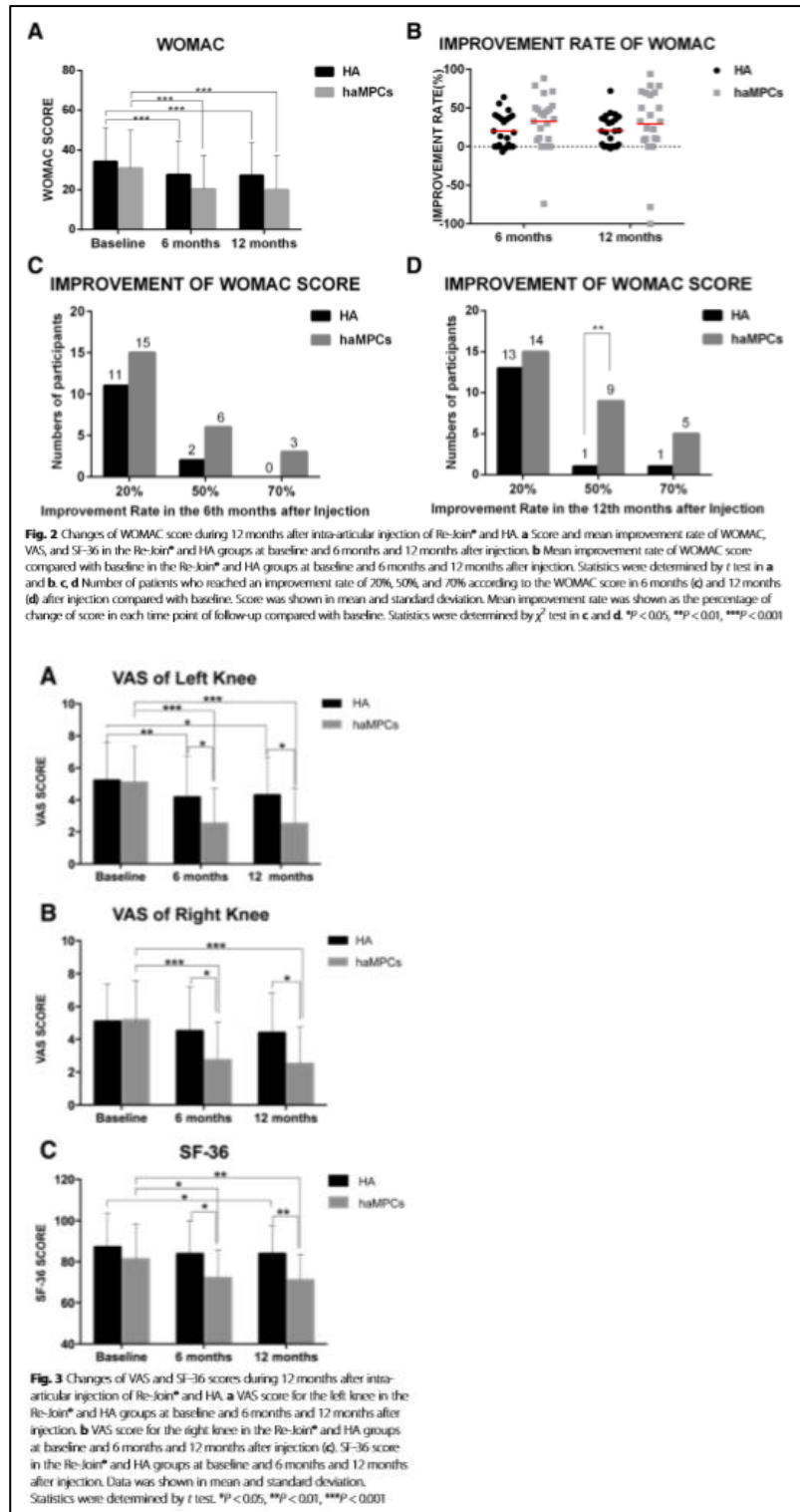


Abbildung aus Lu L, Dai C, Zhang Z et al (2019)

Radiologische Ergebnisse

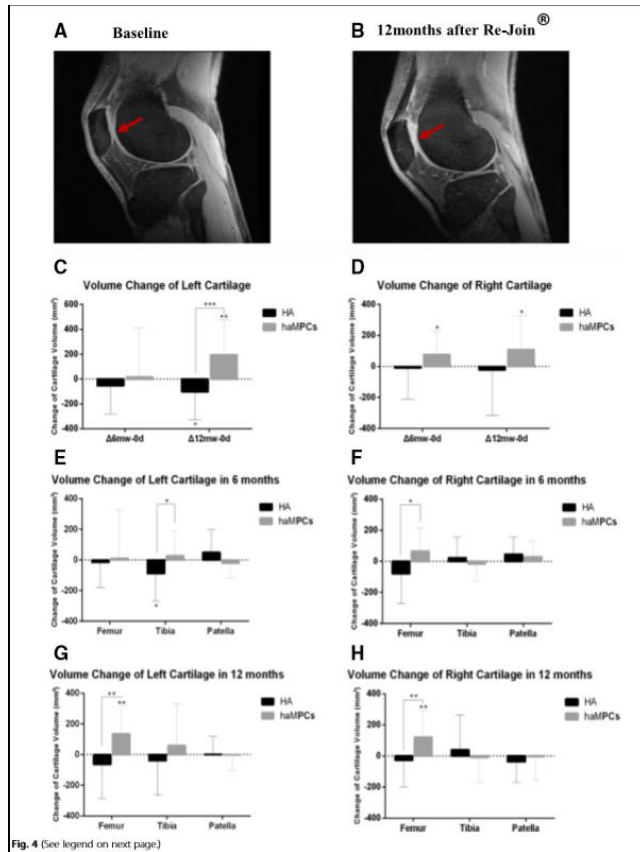


Abbildung aus Lu L, Dai C, Zhang Z et al (2019)

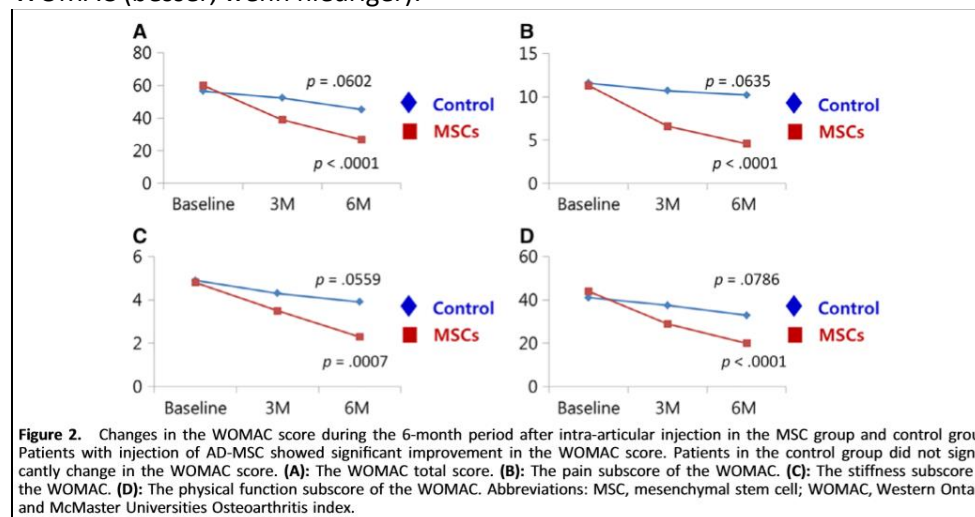
Im WOMAC-Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied (jedoch eine Tendenz, WOMAC ist besser, wenn wenige Punkte), jedoch waren mehr Patienten, welche über eine vermehrte Verbesserung in der Stammzellgruppe als in der Kontrollgruppe berichteten. Im MRT zeigte sich eine Vergrößerung des Knorpelvolumens in der ASC Gruppe gegenüber einer geringen Verkleinerung des Volumens in der Kontrollgruppe.

3. Lee WS, Kim HJ, Kim KI, Kim GB, Jin W (2019) IntraArticular 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 8(6):504–511.

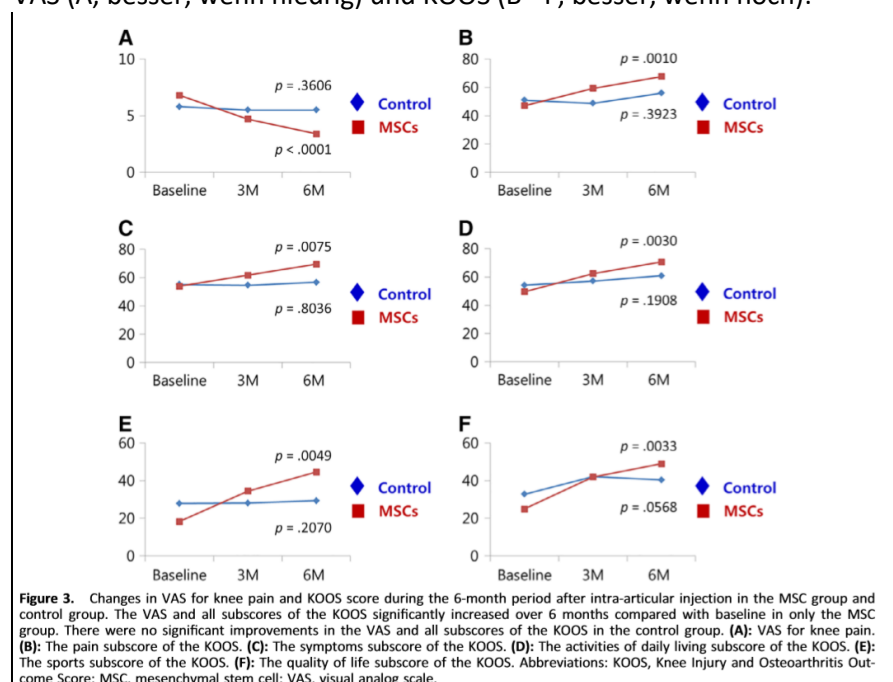
Insgesamt 24 Patienten, alle Stadium der Arthrose II-IV nach Kellgren & Lawrence. Alle Patienten erhielten eine Liposuktion und wurden randomisiert auf zwei Studiengruppen. Dabei erhielten zwölf Patienten ASC (expandiert) (AD-MSCs (Jointstem; R-Bio, Seoul, Korea, 1×10^8 Zellen) und zwölf Patienten Kochsalz injiziert (NaCl). Vollbelastung nach Injektion. Klinische und radiol. Nachuntersuchung (WOMAC, VAS, KOOS und MRT) nach sechs Monaten.

Ergebnisse

WOMAC (besser, wenn niedriger):



VAS (A, besser, wenn niedrig) und KOOS (B - F, besser, wenn hoch):



MRT: keine Progredienz bei den MSC, Progredienz ca. 10 % nach 6 Mo. in Kochsalzgruppe

4. Zhao X, Ruan J, Tang H et al (2019) Multicompositional MRI evaluation of repair cartilage in knee osteoarthritis with treatment of allogeneic human adipose-derived mesenchymal progenitor cells. Stem Cell Res Ther. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1406-7>

18 Patienten, Randomisierung auf drei Gruppen (1.0×10^7 cells), mid-dose (2.0×10^7) und high-dose (5.0×10^7), alle Patienten mit allogener ASC expandiert, zwei Injektionen im Abstand von drei Wochen, sechs Patienten je Gruppe, randomisiert, doppelverblindet. Alle hatten eine Arthrose Stadium II-III nach Kellgren & Lawrence. MRT und klinische Ergebnisse (WOMAC und SF.36).

Klinische Ergebnisse

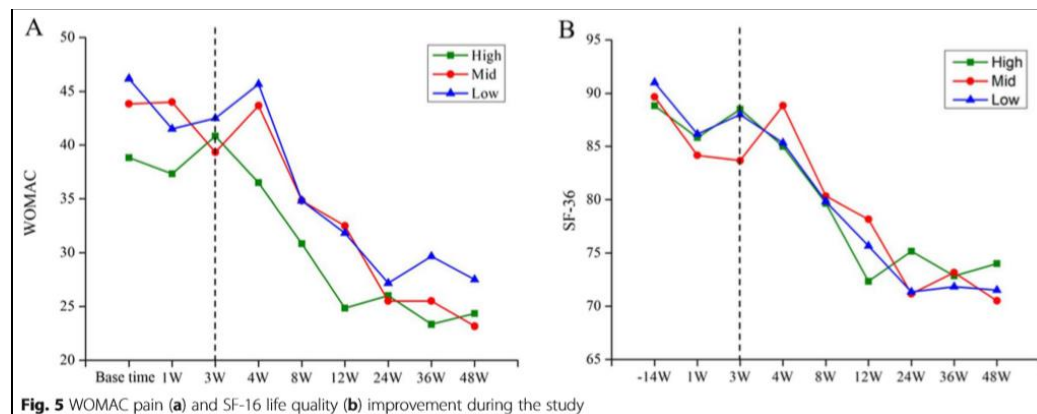


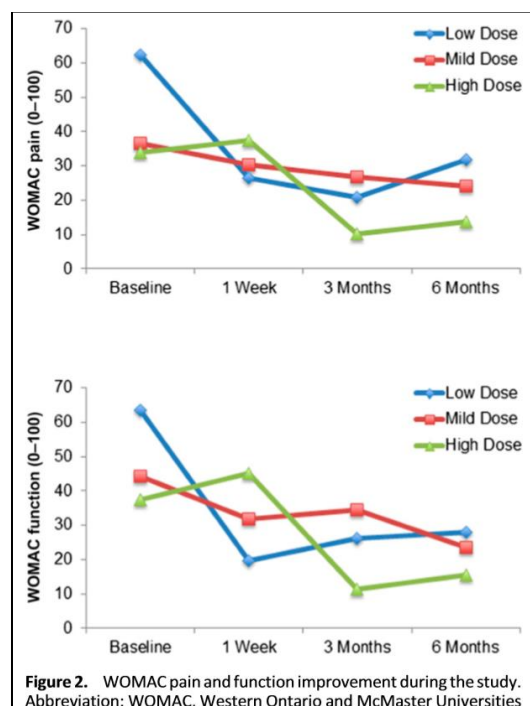
Abbildung aus Zhao X, Ruan J, Tang H et al (2019)

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Scores und des MRTs nach 48 Wochen im Vergleich zu vor der Therapie. Zwischen den einzelnen Gruppen (hoch, mittel, niedrig) zeigte sich kein Unterschied.

5. Pers Y-M, Rackwitz L, Ferreira R et al (2016) Adipose mesenchymal stromal cell-based therapy for severe osteoarthritis of the knee: a phase I dose escalation trial. *Stem Cells Transl Med* 5:847–856. <https://doi.org/10.5966/sctm.2015-0245>

Insgesamt 18 Patienten, die alle an einer schweren Arthrose litten (Kellgren & Lawrence Stadium III-IV). Bei allen Patienten war schon eine Endoprothese im Folgejahr geplant. Sie wurden auf drei Gruppen (n=6 jeweils) verteilt und dann mit ASCs expandiert behandelt (Gruppe 1: 2×10^6 , Gruppe 2 10×10^6 , und Gruppe 3: 50×10^6 Zellen).

Klinische Ergebnisse

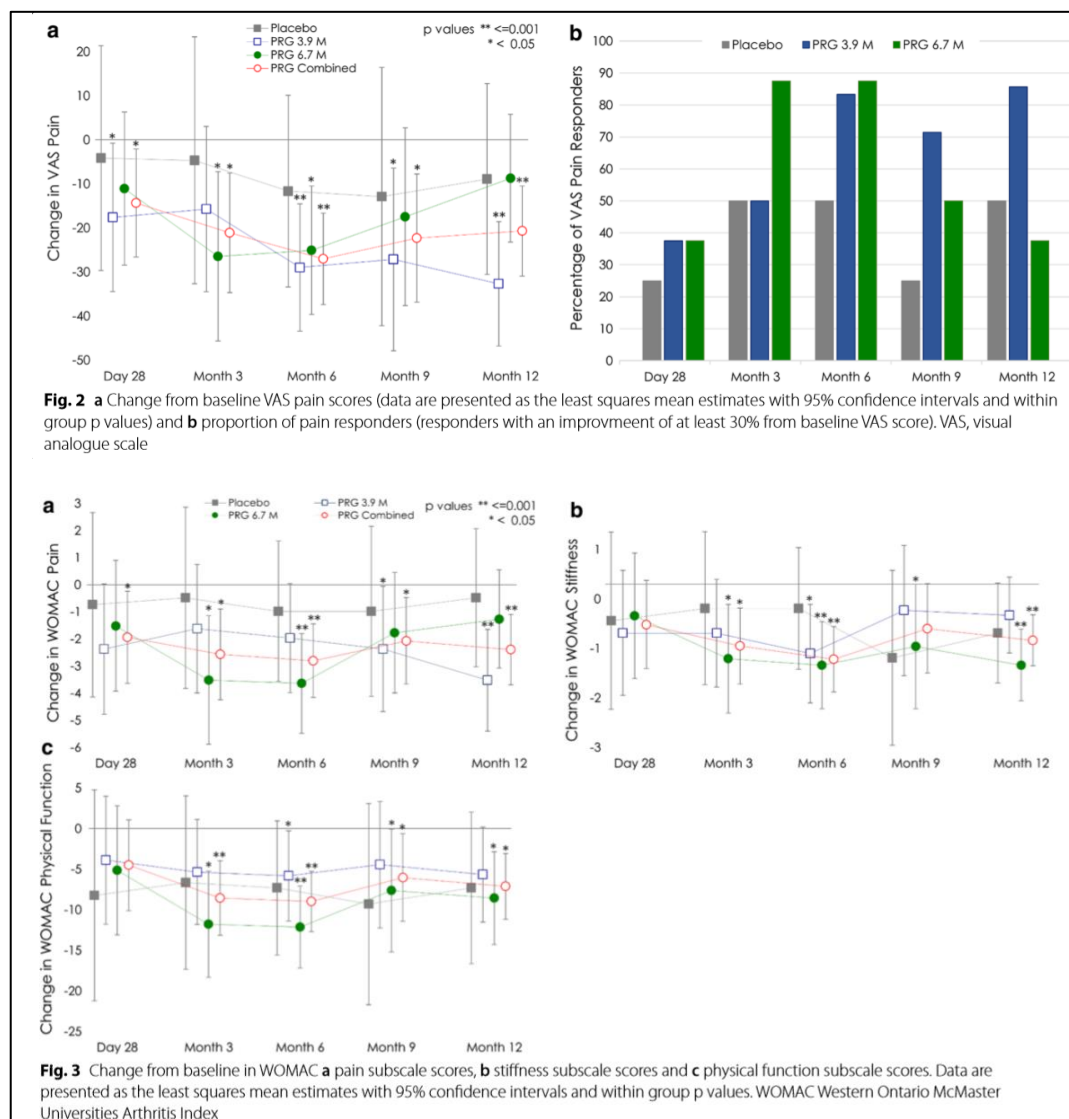


Es zeigte sich in allen Gruppen eine Verbesserung des Scores, dieser war nur in der low-dose Gruppe signifikant, wobei eingeschränkt gesagt werden muss, dass in der Gruppe höhere initiale Schmerzen bestanden. Nur ein Patient wünschte nach sechs Monaten noch eine TEP (Totalendoprothese), alle anderen zu dem Zeitpunkt nicht.

6. Kuah D, Sivell S, Longworth T et al (2018) Kuah D, Sivell S, Longworth T et al (2018) Safety, tolerability and efficacy of intra-articular progenza in knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled single ascending dose study. J Transl Med. <https://doi.org/10.1186/s12967018-1420-z>

20 Patienten wurden in die randomisiert kontrollierte Studie (doppeltverblindet, 1:4) eingeschlossen (16 ASC vs. Placebo). Die Therapiegruppe erhielt Progenza=allogene expandiert ASC, dabei wurden acht Patienten mit $3,8 \times 10^6$ Zellen und acht mit $6,7 \times 10^6$ Zellen behandelt. Klinische Nachuntersuchung bis zu 1 Jahr, MRT nach 1 Jahr

Ergebnisse



Abbildungen aus Kuah D, Sivell S, Longworth T et al (2018)

Ergebnisse in beiden Gruppen besser als Placebo, low-dose tendenziell besser als high-dose. Im MRT statistischer Knorpelverlust in Kontrollgruppe, in der Therapiegruppe nicht.

7. Zheping Hong, Jihang Chen, Shuijun Zhang. Intra-articular injection of autologous adipose-derived stromal vascular fractions for knee osteoarthritis: a double-blind randomized self-controlled trial International Orthopaedics (2019) 43:1123–1134

Einzige SVF Studie!

Insgesamt 16 Patienten, Arthrose Stadium II-III nach Kellgren & Lawrence. In ein Knie wurde Hyaluronsäure, in das andere SVF (stromal vascular fraction) injiziert. Die Seite, in welche injiziert wurde, ist randomisiert worden. Alle Verabreicher und Patienten verblindet, Verabreicher hat keine Ergebnisse erhoben. Alle Patienten erhielten eine Arthroskopie mit Knorpeldebridement und die Zellen wurden direkt in den Defekt gebracht. SVF Zellen nur mit Kollagenase und Zentrifugation behandelt und sofort verabreicht, dadurch wurden $7,5 \times 10^6$ Zellen im Durchschnitt gewonnen, 70 % vital. Klinische und radiologische Ergebnisse ein Jahr nach Verabreichung.

Klinische Ergebnisse (VAS und WOMAC besser, wenn niedrig, ROM=Beweglichkeit in°)

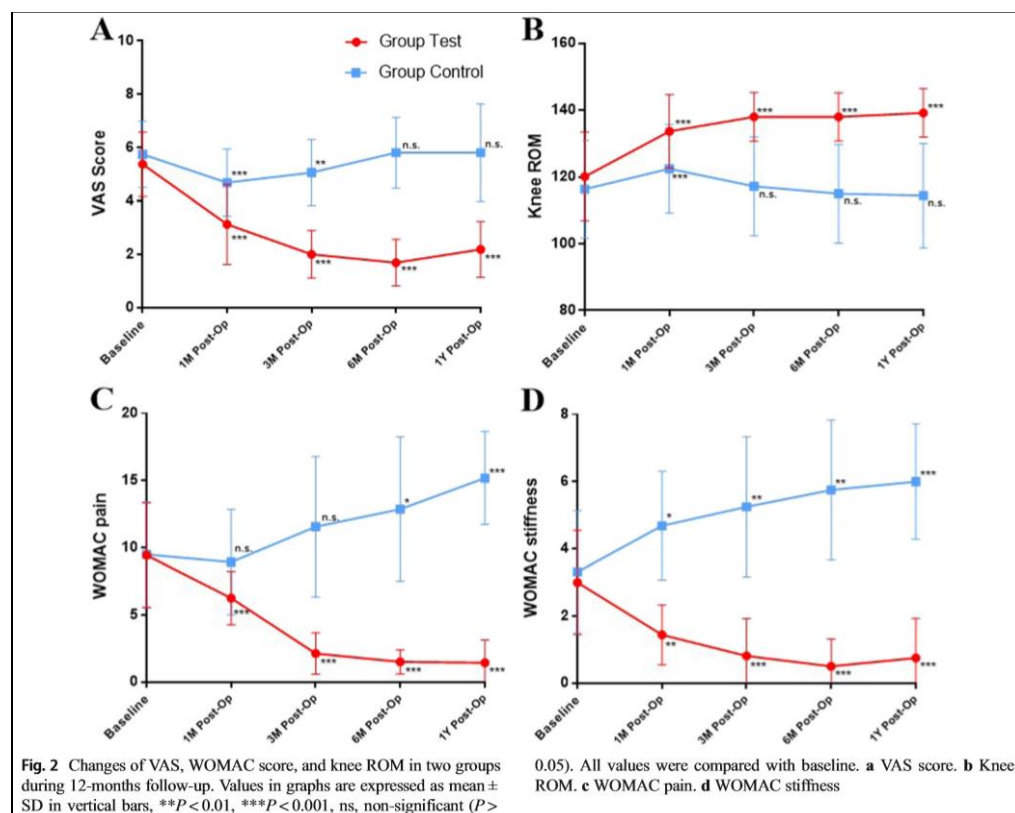


Abbildung aus Zheping Hong, Jihang Chen, Shuijun Zhang (2019).

Radiologische Ergebnisse

Variables	Group test				Group control			
	Δ .6 month	P value	Δ .12 month	P value	Δ .6 month	P value	Δ .12 month	P value
Cartilage	-7.81 ± 23.42	0.20	-12.00 ± 21.55	<0.05	2.56 ± 5.93	0.105	4.13 ± 7.12	<0.05
Marrow abnormality	-2.13 ± 2.13	<0.01	-2.50 ± 2	<0.001	5.38 ± 6.79	<0.01	5.50 ± 7.17	<0.01
Bone cysts	-0.44 ± 2.45	0.486	-0.56 ± 2.28	0.339	0.25 ± 1.00	0.333	0.31 ± 1.01	0.237
Bone attrition	-0.19 ± 0.40	0.083	-0.19 ± 0.75	0.333	3.63 ± 4.87	<0.01	3.81 ± 5.22	<0.05
Osteophytes	-0.44 ± 0.73	<0.05	0 ± 1.63	1	0.38 ± 0.89	0.111	0.69 ± 1.66	0.119
Menisci	-0.19 ± 1.17	0.53	-0.13 ± 1.36	0.718	0.13 ± 0.72	0.497	0.25 ± 0.93	0.3
Ligaments	-0.06 ± 0.25	0.333	0.13 ± 0.89	0.58	0.06 ± 0.25	0.333	0.25 ± 0.68	0.164
Synovitis	-0.13 ± 0.81	0.544	-0.19 ± 0.75	0.333	0.44 ± 1.15	0.15	0.56 ± 1.15	0.07
WORMS Total	-11.38 ± 24.89	0.088	-15.44 ± 21.95	<0.05	12.81 ± 12.66	<0.01	15.50 ± 14.65	<0.01

Values are expressed as mean $\pm$ SD. WORMS, whole-organ magnetic resonance imaging score

Der Knorpel wird in der SVF Gruppe besser, in der Kontrollgruppe schlechter, weniger Punkte bedeutet weniger Arthrose.

Fazit

Die Grundlagen des InGeneron-Verfahrens sind sehr gut und detailliert untersucht. Die Anzahl der gewonnenen Zellen ist hoch und zeigt einen hohen Anteil an vitalen Zellen. Die bisherigen Studien zu dem Verfahren sind noch gering, wenn auch vielversprechend. Es gibt zudem eine Arbeit zu den Facettengelenken (35 Patienten), die 2016 durch Herrn PD Dr. Rothörl und Mitarbeiter lediglich auf einem Kongress vorgestellt wurde und bisher nicht publiziert wurde. Die Ergebnisse sind beeindruckend, nachdem alle(!) Patienten schon nach sechs Monaten eine deutliche Verbesserung der VAS hatten.

Zu den ASCs gibt es für die Injektion in das Knie eine gewisse Evidenz. Die Verfahren zur Zellgewinnung unterscheiden sich zwischen den sechs Studien. Auch hier sind die Ergebnisse nach 6-zwölf Monaten aber jeweils beeindruckend. Zu den ADRCs (SVF) am Kniegelenk gibt es nur eine Studie, welche jedoch ebenfalls gute Ergebnisse liefern konnte. Mit dem InGeneron-Verfahren sollten ca. 7×10^5 Zellen pro ml zu gewinnen sein. Nachdem in der Regel ca. 4-5 ml gewonnen werden, kann man von 3×10^6 Zellen ausgehen. Dies entspricht der Anzahl an Zellen, mit denen in den ASCs Studien in den low-dose Gruppen die Infiltrationen erfolgten und eine Effektivität nachgewiesen werden konnte. Vorteil des InGeneron-Verfahrens ist, dass keine Kultivierung auf der Zellkultur für einige Wochen erfolgt mit der Gefahr von mechanischen Schäden.

Das Verfahren ist wirksam und vor allem sicher und mit einer gewissen Evidenz belegt, auch wenn die klinischen Daten zur Wirksamkeit noch gering sind. Es gibt zum InGeneron-Verfahren aktuell vier laufende Studien mit einer höheren Patientenanzahl (Rotatorenmanschette, Facetten-, Knie- und Fingergelenke).