

Trombocyt-koncentrat mot tendinos tycks lovande

Randomiserade studier pågår – viktig invänta resultaten



PER ASPENBERG, professor, avdelningen för ortopedi, Linkö-

pings universitet
per.aspenberg@inr.liu.se

Om man söker på Google efter »platelet-rich plasma« kombinerat med »tendon« får man över 18 000 träffar. Samma sökning på PubMed ger 7 träffar. Det har uppstått ett stort intresse för tanken att behandla diverse åkommor och skador i senor och senfästen med injektioner av trombocyt-koncentrat (platelet-rich plasma), utan att detta stöds av kliniska data.

Bakom intresset ligger delvis en marknadsföringskampanj, som har att göra med att flera företag tillhandahåller bordsapparater för trombocytseparering. Det ökande intresset kommer att leda till ökad efterfrågan på hållbara data, men spridningen av behandlingsformen kommer nog inte att vänta på dessa data.

Inom internationell toppfotboll har behandling med trombocyt-koncentrat redan blivit vanlig under benämningen »tillväxtfaktorer« [Jan Ekstrand, Linköping, pers medd, 2007]. Det toppidrottarna får, vill sedan även motionärerna ha.

Även om idén bygger på bräckliga data behöver den inte vara dum. Det finns en del skäl att tro att trombocyt-koncentrat skulle kunna göra nytta.

Trombocyter frisätter vid aktivering ett stort antal tillväxtfaktorer, vilka var för sig, i rekombinant form, har visats stimulera celltillväxt och läkning i djurmodeller för sen- och ligamentskador. Bland dem finns även de i bensammanhang viktiga »bone morphogenetic proteins« (BMP), något som är mindre känt. Trombocyterna frisätter en komplicerad »soppa«, vars verkan i olika läkningssituationer nog är omöjlig att förutsäga; det återstår bara att pröva i olika in vivo-modeller. Det är märkligt att flera av de ingående proteinerna var för sig studerats mer omsorgsfullt än de lättillgängliga trombocyt-koncentraterna.

Trots att trombocyternas roll för läkningen varit känd i flera decennier och möjligheten att försöka använda dem i kliniken legat framför ögonen på oss sedan dess, har alltså inte mycket forskning gjorts på detta förrän på senare år.

Orsaken är nog en del nedslående djurförsöksresultat från benläkningsmodeller i kombination med att metoden inte kan patenteras. Även den kliniska forskningen är ju marknadsstyrd! Flera implantatföretag har dock utvecklat enkla bordsapparater för trombocytseparering, vilket lett till ett ökande intresse från kliniska forskare, trots att blodcentralerna ju re-

»Även om idén bygger på bräckliga data behöver den inte vara dum. Det finns en del skäl att tro att trombocyt-koncentrat skulle kunna göra nytta.«

dan tidigare kunnat tillhandahålla autogent trombocyt-koncentrat.

Trombocyt-koncentrat och benläkning

Idén att använda trombocyt-koncentrat i rörelseapparaten lanserades av maxillofacialkirurgen RE Marx, som behandlade 88 patienter med mandibeldefekt med bentransplantat med eller utan trombocyt-koncentrat. Blindade bedömare av röntgenbilderna bedömde att graften med trombocyt-koncentrat hade läkt in betydligt bättre.

Detta arbete har följts av ett stort antal, oftast okontrollerade, studier på olika käkkirurgiska indikationer med blandade resultat. Värdet av trombocyt-koncentrat har senare ifrågasatts [1], vilket lett till en livlig kontrovers som ännu inte är avgjord [2] (se även »letter to the editor« som följt på Marx översiktsartikel [2]).

Medan käkkirurgerna kallar trombocyt-koncentratet »platelet-rich plasma« (PRP) brukar det bland ryggkirurger kallas »autologous growth factors« (AGF), ett namn som måhända avslöjar en kreativ marknadsföring. Även här är värdet av behandlingen kontroversiellt och de randomiserade studierna få. En blindad jämförelse mellan 76 posterolaterala fusioner och retrospektivt matchade kontroller visade en icke-signifikant negativ effekt när AGF kombinerades med autogent ben [3]. Den enda prospektiva jämförande studien behandlar ryggfusioner där disken förstörts och man satt in en »korg« mellan kotorna med antingen allograft och AGF eller enbart autograft. Behandlingarna befanns »likvärdiga« [4]. Om detta är riktigt är det ju en bra sak, men resultaten kan också förklaras av att ingendera behandlingen behövdes; det hade kanske räckt med vilket osteokonduktivt material som helst.

Forskningen om trombocyt-koncentrat och ben har avstannat, eftersom det visat sig att apparaterna för trombocytseparering även kan användas för att separera fram kärnförande celler från benmärgsaspirat (»stamceller«), vilkas inverkan på benbildning med viss rätt nu tilldrar sig intresset.

I Lund gjorde jag på 1990-talet försök med humana trombocyter i immuninkompetenta, nakna råttor. Ett poröst, syntetiskt benersättningsmaterial testades med eller utan trombocyt-koncentrat inuti ihåliga implantat i benet (benkammare). I denna modell härrör alla celler som invaderar kammaren från benvävnad. Beninväxten i materialet förbättrades markant och signifikant av trombocyt-koncentratet [5].

I senare djurförsök med andra benmodeller, t ex frakturer, har trombocyt-koncentrat många gånger visat sig verkningslöst

SAMMANFATTAT

Djurförsök visar att autologa trombocyter kan påskynda läkning av skadade senor.
Anekdotiska data tyder på att tendinosliknande besvär kan lindras av autologa trombocyter.
Lokalbehandling med autologa trombocyter börjar bli populärt bland vissa idrottare.

Randomiserade studier av både senrupturer och tendinoser pågår.
Behandlingen är lätt att införa, men den är förmodligen svår att avskaffa om de randomiserade studierna skulle visa att den är värdelös. Det är alltså viktigt att vänta på resultaten.

[6]. Man kan dessutom räkna med att ytterligare studier med negativt utfall inte har publicerats.

Troligen stimulerar trombocytbehandlingen tidig proliferation på ett ospecifikt sätt. I en benkammare leder detta till mera vävnad, dvs mera ben inuti kammaren, men i de flesta andra situationer är kanske inte tidig proliferation någon begränsande faktor. I dessa bensammanhang är det oftare ben-specifika differentieringssignaler som verkar behövas. I princip skulle det till och med kunna vara så illa att trombocytbehandlingen ibland stimulerar en allmän fibroblasttillväxt och därmed ökar risken för ärrbildning (pseudartros!) i stället för den benkontinuitet som frakturläkningen innebär.

Trombocytkoncentrat och senläkning

I mjukdelar borde det vara lättare. Under läkning av t ex bröstna hälsenor är ökad fibroblasttillväxt inte något att vara rädd för. Min grupp kom därför att inrikta sig på senläkning i stället för ben. Doktoranden Olena Virchenko skar av hälsenan på råttor och lät den spontanläka. Detta går förvånansvärt lätt. Första tiden belastar rätten hela foten (alltså även hälen), men redan efter 1 vecka kan den gå utan någon synlig hälta. Trombocytkoncentrat sprutades i operationshematomet 6 timmar efter avskärningen. Detta ledde till att senan blev starkare under hela läkningsperioden. I stort sett normal hållfasthet uppnåddes efter cirka 3 veckor, i stället för kontrollsenornas 4–5 veckor [7].

Detta resultat låter för bra för att man ska kunna tro det. De av trombocytterna frisatta proteinerna är kortlivade, och stimuleringen borde vara borta efter någon dag!

Förklaringen kom när vi studerade hur mekanisk läkningsstimulering påverkade reaktionen på trombocytkoncentratet. Utan mekanisk belastning läker senan uselt. Trombocyter kunde inte kompensera för detta. Deras effekt försvann efter 5–7 dagar. Med belastning, däremot, blev effekten långvarig [8]. Detta talar för att trombocytbehandlingen har en tidig effekt, som skapar förutsättningar för den mekaniska läkningsstimuleringen att komma igång tidigt. De behandlade senorna får ett försprång, som de sedan behåller.

Behovet av mekanisk belastning är ett observandum vid behandling av t ex bröstna hälsenor hos människa. Det finns dock data som talar för att de flesta patienter med akillesruptur omedvetet belastar senan redan i gipsen [9].

Det finns en enda klinisk studie av trombocytbehandling vid hälseneruptur. Opererade och trombocytbehandlade patienter läkte utan komplikationer och återgick till idrottsaktiviteter tidigare än likvärdiga patienter som tidigare behandlats vid samma klinik [9]. Trots det låga evidensvärdet med historiska kontroller har denna studie fått en hel del uppmärksamhet i idrottssammanhang.

Vi har just startat en randomiserad studie av trombocytkoncentrat vid operationer av hälsenerupturer i Linköping, där den primära effektvariabeln är senans mekaniska egenskaper.

Trombocytkoncentrat och tendinoser

Tendinoser är smärtande tillstånd, där senan vanligen är uppdriven, och man kan se hypoekogena lesioner i sensubstansen med ultraljud. Ofta är de omgivande hinnorna mer eller mindre inflammerade, men själva sensubstansen uppvisar en varierande histologisk bild utan uppenbar inflammation, med nekrotiska områden omväxlande med cellproliferation och ökad kärl- och nervinväxt. Den kollagena substansen kan vara hyalint förändrad och uppvisa mikrorupturer, medan andra områden innehåller nybildat, dåligt organiserat kollagen. Smärtande senfästen som vid t ex tennisarmbåge tycks vara ett besläktat tillstånd.

Orsaken till tendinos är okänd, men långvarig belastning

»Det finns en del kongressrapporter om att trombocytkoncentratinjektioner hjälper mot tendioser och entesopatier, men inga publicerade studier av någorlunda kvalitet.«

spelar en tydlig roll. Den histologiska bilden gör att man kan gissa att tillståndet har börjat med mikrorupturer i kombination med ett oorganiserat läkningssvar, vilket lett till en lokalt ökad remodelering av senan, vilket orsakar en inhomogenitet i de mekaniska egenskaperna med nya mikrorupturer som följd, så att en ond cirkel etableras [10].

Märkligt nog finns inga bra djurmodeller för tendinos, som tillåter att man studerar effekten av tänkbara etiologiska faktorer och terapier. Kapplöpningshästar utvecklar dock ofta tendinoser, och en hel del av vad vi vet kommer från studier av dessa djur. Naturligt nog kan man dock inte bekosta några längre serier av systematiska experiment. De behandlingsförsök som görs på både hästar och människor kan sägas syfta till att bryta den onda cirkeln, antingen genom vila eller genom att tillföra ett kraftigare trauma med hjälp av kirurgi eller ultraljud. Tanken med ett ytterligare trauma är att hela lesionen ska stimuleras till ett samordnat läkningssvar (även om man syftar till att excidera eller devaskularisera lesionen blir resultatet en mera kraftigt traumatiserad sena!).

En ny verksam terapi bygger på »excentrisk« träning, vilket innebär att senan utsätts för dagliga upprepade, smärtsamt kraftiga belastningar, samtidigt som senans muskel långsamt släpper efter [11, 12]. Behovet av att belastningen ska vara kraftig och smärtande för att ha effekt antyder att man även med denna behandling tillför någon form av trauma.

I stället för att med ett trauma försöka få hela lesionen inställd på regeneration, kanske man skulle kunna få samma effekt genom att tillföra andra regenerativa signaler i form av tillväxtfaktorer. Ett flertal olika sådana kan påskynda regenerationen efter senavskärning i råttor. Att spruta rekombinanta tillväxtfaktorer i patienter förutsätter att man kan utesluta risken för skadeverkningar, vilket skulle betinga enorma utrednings- och forskningskostnader innan man ens kan börja pröva. Autologa trombocyter, däremot, kan kanske vara ett sätt att dra igång ett samordnat läkningssvar utan att tillföra främmande proteiner eller farmaka. Helt riskfritt är det förstås inte, men eventuella skadliga effekter kan knappast bli värre än med kirurgi i syfte att traumatisera.

Det finns en del kongressrapporter om att trombocytkoncentratinjektioner hjälper mot tendioser och entesopatier, men inga publicerade studier av någorlunda kvalitet. Den amerikanske ortopederna Allan Mishra publicerade nyligen den ovannämnda studien, där trombocytkoncentrat sprutades mot smärtande laterala armbågsepikondyler med förmodat gynnsam effekt [13]. Denna studie är rikligt citerad bland de 18 000 sidorna på Internet som nämndes inledningsvis.

Kan bli svårt rekrytera studiepatienter

Vid ett möte i Linköping i september 2007 med rubriken »Potential treatment of tendinosis with platelet-rich plasma« rapporterades ett stort antal fall med subjektivt goda resultat. Kontrollerade studier finns ännu inte, men Allan Mishra be-

»Det påpekades att det redan börjar bli svårt att rekrytera studiepatienter, åtminstone i USA, eftersom många patienter läst om behandling- en på Internet och begär att få den.«

ANNONS

skrev en pågående blindad och randomiserad multicenterstudie av patienter med tennisarmbåge i USA, där kontrollerna behandlades med endast lokalanestesi.

Taco Gosens från Nederländerna rapporterade en annan pågående, blindad randomiserad studie, där en preliminär titt på de första 40 patienterna efter ett halvår visade bättre resultat än kontrollerna, vilka fått steroider. Det är dock ett observandum att lokala steroider rapporterats ha en försämrande effekt vid denna tidpunkt [14].

Det påpekades att det redan börjar bli svårt att rekrytera studiepatienter, åtminstone i USA, eftersom många patienter läst om behandlingen på Internet och begär att få den. Åhörarna fick tydligt klart för sig att det finns en ökande entusiasm för denna behandling, men också att det saknas belägg för att den är verksamt. Resultaten av de kontrollerade studierna emotses med spänning.

Våra djurförsök i Linköping kan väl anses i någon mån ha satt igång hela processen med att pröva trombocyt koncentrat i sensammanhang hos patienter. Det vore illa om denna behandlingsprincip bleve vida spridd utan att resultaten av bra randomiserade studier analyserats. Jag tror också att det behövs fler, oberoende studier. Annars riskerar vi att få en efterfrågan på trombocytbehandling och en behandlingsrutin som kan bli svår att få bort, om den skulle visa sig överksam. Låt oss hoppas att den visar sig fungera.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):484-8.
2. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489-96.
3. Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM. Platelet gel (AGF) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine.* 2005;30(9):E243-6; discussion E247.
4. Jenis LG, Banco RJ, Kwon B. A prospective study of autologous growth factors (AGF) in lumbar interbody fusion. *Spine J.* 2006;6(1):14-20.
5. Siebrecht MA, De Rooij PP, Arm DM, Olsson ML, Aspenberg P. Platelet concentrate increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite. *Orthopedics.* 2002;25(2):169-72.
6. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Soballe K. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants. *Int Orthop.* 2005;29(2):67-72.
7. Aspenberg P, Virchenko O. Platelet concentrate injection improves Achilles tendon repair in rats. *Acta Orthop Scand.* 2004;75(1):93-9.
8. Virchenko O, Aspenberg P. How can one platelet injection after tendon injury lead to a stronger tendon after 4 weeks? Interplay between early regeneration and mechanical stimulation. *Acta Orthop.* 2006;77(5):806-12.
9. Benum P, Berg V, Fretheim OJ. The strain on sutured Achilles tendons in walking cast. An EMG analysis. *Eur Surg Res.* 1984;16 Suppl 2:14-21.
10. Arnoczky SP, Lavagnino M, Egerbacher M. The mechanobiological aetiopathogenesis of tendinopathy: is it the over-stimulation or the under-stimulation of tendon cells? *Int J Exp Pathol.* 2007;88(4):217-26.
11. Alfredson H, Pietila T, Jonsson P, Lorentzon R. Heavy-load eccentric calf muscle training for the treatment of chronic Achilles tendinosis. *Am J Sports Med.* 1998;26(3):360-6.
12. Ohberg L, Lorentzon R, Alfredson H. Eccentric training in patients with chronic Achilles tendinosis: normalised tendon structure and decreased thickness at follow up. *Br J Sports Med.* 2004;38(1):8-11; discussion 11.
13. Mishra A, Pavelko T. Treatment of chronic elbow tendinosis with buffered platelet-rich plasma. *Am J Sports Med.* 2006;34(11):1774-8.
14. Smidt N, van der Windt DA, Assendelft WJ, Deville WL, Korthals-de Bos IB, Bouter LM. Corticosteroid injections, physiotherapy, or a wait-and-see policy for lateral epicondylitis: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9307):657-62.