

Rapporten är framtagen av SBU Alert i samarbete med professor **Olle Lindvall** (sakkunnig), neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund, och professor **Sten-Magnus Aquilonius** (granskare), neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

# Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom

■ Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom syftar till att ersätta hjärnceller som dött, vilket förorsakat kraftigt sänkta dopaminnivåer i vissa delar av hjärnan som är inkopplade i kontroll av rörelser [1]. I djurförsök har visats att omogna dopaminceller från mellanjärnan på foster, efter implantation, kan utvecklas så att frisättningen av dopamin kan återställas till normala nivåer. Studier har visat att transplantaten förbättrar rörelseförmågan hos djur med experimentellt framkallad Parkinsons sjukdom.

Vid de försök med celltransplantation på patienter med Parkinsons sjukdom som nu är aktuella används små fragment av hjärnvävnad från aborterade, 6–8 veckor gamla, människofoster. En suspension, innehållande dopaminproducerande celler, tillreds. För att få ett tillräckligt antal dopaminproducerande celler som överlever transplantationen krävs celler från 6–8 foster till varje patient. Vid behandling sätts en stereotaktisk ram på patientens huvud, och målpunkterna i hjärnan beräknas med hjälp av bilder från datortomografi eller MR-undersökning. Cellsuspensionen injiceras under lokalbedövning eller narkos på 3–10 ställen, först på ena sidan av hjärnan och vid ett senare operationstillfälle på den andra. Patienten läggs in på sjukhus två dagar före varje transplantation och kan skrivas ut efter en vecka. Immunhämmande behandling ges under ett år efter transplantationen för att minska risken för avstötning.

## Målgrupp

I Sverige finns 15 000–20 000 patienter med Parkinsons sjukdom. Varje år nyinsjuknar 1 000–2 000 personer. Medelåldern hos dem som insjuknar är 55 år. Vanliga symtom är tremor (darrningar), hypokinesi (förlängsammade och små rörelser) och rigiditet (muskstelhet). Läkemedelsbehandling med L-dopa är i de flesta fall framgångsrik initialt, men efter några år brukar symtomen förvärras; patienterna kommer in i komplikationsfasen. Denna karaktäriseras av hastiga svängningar mellan perioder med god rörlighet och perioder med uttalade symtom, så kallade on-off-fluktuationer. Vidare uppvisar patienterna ofta dyskinesier (ofrivilliga rörelser), dystonier (smärtsamma muskeltkramp) och försämrad balans.

Resultaten från genomförda studier talar för att de patienter som kommit in i komplikationsfasen, men som fortfarande får viss effekt av L-dopa, har mest nytta av transplantation med dopaminceller [2].

## SBU Alert-rapport

I rapporterna från SBU Alert redovisas kunskapsläget rörande nya betydelsefulla medicinska metoder med avseende på patientnytta, ekonomiska och etiska konsekvenser samt påverkan på sjukvårdens organisation och struktur. Rapporterna skrivs och publiceras i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Landstingsförbundet samt med en särskild rådsgrupp, knuten till SBU Alert. Rapporterna publiceras på SBUs webbplats, <http://alert.sbu.se>, och uppdatering sker när väsentliga fakta om metoden tillkommer.

## Relation till andra metoder

Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom är för närvarande en experimentell metod under utveckling. Om transplantationen visar sig ha önskade effekter kan metoden ha flera fördelar jämfört med andra behandlingsmetoder [1]. Det mest tilltalande med metoden är att den ersätter de nervceller som förstörts, vilket kan medföra att patienten återfår normala dopaminnivåer. I lyckade fall har detta lett till uttalade förbättringar och att patienten har kunnat sluta med L-dopabehandling. Till skillnad från patientens egna dopaminproducerande celler verkar transplantaten inte angripas av sjukdomsprocessen. Det talar för att den symtomlindrande effekten kan kvarstå under många år utan att behandlingen behöver upprepas. Ett stort problem med den teknik som nu används, och som gör det omöjligt att applicera den på ett stort antal patienter, är att cellernas överlevnad hittills varit otillfredsställande låg (5–20 procent). För att uppnå det minimum av cirka 100 000–150 000 överlevande dopaminceller, som sannolikt behövs på vardera sidan för att få ett välfungerande transplantat, krävs vävnad från 6–8 foster.

Förutom farmakologisk behandling finns idag flera kirurgiska metoder för symtomlindring vid Parkinsons sjukdom. Talamusstimulering och talamotomi för reduktion av tremor är väletablerade behandlingsmetoder. Även pallidotomi, pallidumstimulering och på senare år subthalmusstimulering utgör behandlingsalternativ för patienter i komplikationsfasen (se Alert-rapport »Pallidotomi vid Parkinsons

## ALERTS BEDÖMNING

**Metod och målgrupp:** Vid Parkinsons sjukdom dör de celler i hjärnan som producerar dopamin. I Sverige finns mellan 15 000 och 20 000 patienter med Parkinsons sjukdom. Under det tidiga stadiet kan sjukdomen ofta med framgång behandlas med läkemedel, men för majoriteten av patienterna övergår sjukdomen efter några år i en komplikationsfas då läkemedel inte längre ger tillräcklig effekt. Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom genomförs för att ersätta döda hjärnceller. En lösning, innehållande små fragment av hjärnvävnad, injiceras i patientens hjärna. Erfarenheterna hittills tyder på att celltransplantation främst gynnar patienter som fortfarande får positiv effekt av medicinering, men som börjat få komplikationer av sin sjukdom.

Storleken på denna patientgrupp är uppskattningsvis mellan 100 och 200 per år.

**Patientnytta:** I tre öppna studier, med totalt 15 patienter som genomgått celltransplantation, visades en värdefull symtomlindring. Denna kvarstod vid uppföljning efter två år. Det finns idag resultat från en pågående kontrollerad studie där effekterna av transplantation jämförts med ett placeboingrepp. Små, men statistiskt säkerställda, förbättringar noterades hos patienter yngre än 60 år. Överlevnaden av transplanterade dopaminneuron var emellertid klart sämre än vad som rapporterats i tidigare studier. Stereotaktisk kirurgi, som används vid transplantationen, kan medföra risk för blödning i hjärnan. Likaså

finns risk för immunologiska avstöttningsreaktioner. Erfarenheterna hittills talar dock för att dessa risker är små.

**Kunskapsläge<sup>1</sup>:** Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom är för närvarande en experimentell metod under utveckling. Det finns ringa dokumentation om effekterna av behandlingen (Evidensgrad 3). Det finns ingen dokumentation om metodens kostnadseffektivitet (Evidensgrad 4). Metoden bör tills vidare användas enbart inom ramen för vetenskapliga studier.

<sup>1</sup> Bedömningen av kunskapsläget görs utifrån en skala från 1 till 4, där 1 innebär att det finns god vetenskaplig dokumentation och 4 att det saknas vetenskaplig dokumentation av för frågeställningen godtagbart bevisvärde.

sjukdom«). Några direkt jämförande studier mellan subtalamusstimulering, som förefaller vara den mest effektiva av dessa kirurgiska metoder, och celltransplantation har inte gjorts.

### Patientnytta

I tre öppna studier från Lund och Tampa, USA, med totalt 15 patienter som genomgått transplantation fann man under andra året efter operationen en 30- till 40-procentig reduktion av Parkinsonsymtomen (mätt enligt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score) [2]. Det förelåg en minskning av off-fasernas längd med cirka 50 procent och minskning av L-dopadosen med 16–45 procent. I materialet från Lund, där 12 patienter transplanterats sedan 1989, har man i fyra fall kunnat sätta ut L-dopamedicinering i 0,5–6 år. Omkring 2/3 av de transplanterade patienterna har visat värdefull symtomlindring i form av förbättrad rörlighet och minskad stelhet. Förbättringar av gång, balans och tal har noterats i några fall. Även minskad förekomst av ofrivilliga abnorma rörelser har noterats hos några patienter, medan andra har visat ökade sådana. Mätningar av hälsorelaterad livskvalitet har visat tydliga förbättringar efter transplantationen [3].

Det finns idag resultat från en amerikansk kontrollerad studie, där man jämfört effekterna av transplantation med placebooperation. Transplantationstekniken i denna studie skilde sig i flera avseenden från de tekniker som använts av andra kliniska forskargrupper. Resultaten visade små men statistiskt säkerställda förbättringar på patienter yngre än 60 år [4]. Hos två patienter, vilka avled av andra orsaker 7 månader respektive 3 år efter operationen, var emellertid antalet överlevande transplanterade dopaminceller betydligt lägre än vad som rapporterats i tidigare studier [5]. Detta förklarar sannolikt den begränsade symtomlindringen.

Överlevnadsgraden hos transplanterade celler kan studeras med avancerade undersökningar (histopatologiska metoder och PET (positronemissionstomografi), som är en röntgenundersökning [5–7]). Med hjälp av PET-undersökning har man kunnat visa att transplantaten kan överleva mer än tio år

utan att angripas av sjukdomen, medan patientens egna dopaminceller fortsatt att dö [7]. Uppföljningar med PET-undersökningar tyder också på att transplantaten integreras funktionellt, dvs byggs in i nervkretsarna, i patientens hjärna [8].

### Risker och biverkningar

Den kliniska erfarenheten av cellterapi vid Parkinsons sjukdom är begränsad och tekniken varierar mellan olika centra, vilket försvårar utvärdering av riskerna. Publicerade studier har rapporterat få akuta risker för patienterna. Stereotaktisk kirurgi kan medföra blödning i hjärnan. Inget fall av blödning har noterats hos 18 patienter som transplanterats i Lund trots närmare 200 implantationsställen. Någon immunologisk avstöttningsreaktion har inte observerats.

Hos en del transplanterade patienter har man noterat en ökad grad av ofrivilliga rörelser i off-fas [4]. För några av dessa patienter ledde det till direkta rörelsesvårigheter. Hur stor andel som utvecklar denna biverkning är oklart. Likaså är de bakomliggande mekanismerna okända.

### Etiska aspekter

Användning av hjärnvävnad från aborterade foster har betydande etiska implikationer. Det är därför synnerligen angeläget att utveckla en teknik som kräver mindre mängd vävnad per transplanterad patient än idag. Transplantationslagen reglerar hur fostervävnad kan användas för olika ändamål. Denna kräver att verksamhetschefen vid den kvinnoklinik där vävnadsinsamling sker söker tillstånd från Socialstyrelsen och att varje forskningsprojekt godkänns av etikkommitté. Vävnad kan endast tillvaratas efter informerat medgivande av kvinnan som genomgår abort.

### Kostnader och kostnadseffektivitet

Celltransplantation vid Parkinsons sjukdom är för närvarande en experimentell metod. Utvecklingskostnaderna täcks till stor del av forskningsanslag. I Lund har totalkostnaden för bilateral (på båda sidor) transplantation beräknats till 150 000–200 000 kronor.

Även om kostnaden för enskilda patienter kan bli hög bör

de totala ekonomiska konsekvenserna för sjukvården bli små under de närmaste åren.

### Sjukvårdens struktur och organisation

Celltransplantation på patienter med Parkinsons sjukdom kräver en särskild organisation för insamling, preparation och implantation av fosterceller. För detta behövs nära samarbete mellan specialister i gynekologi, neurobiologi och neurokirurgi. Det krävs också en organisation för att välja ut och undersöka patienter före operationen och sedan sköta efterkontroller. Här behövs specialister i neurologi och även tillgång till avancerade undersökningar, exempelvis PET. Organisation för celltransplantation på patienter med Parkinsons sjukdom finns idag enbart vid Universitetssjukhuset i Lund.

Eftersom metoden är under utveckling och det fortfarande råder osäkerhet om effekter och kostnader samt de betydande etiska implikationerna bör den spridas långsamt.

### Utbredning i Sverige

I mars 2001 hade i Sverige sammanlagt 18 patienter med Parkinsons sjukdom behandlats med transplantation av fosterceller. Samtliga behandlingar var utförda vid Universitetssjukhuset i Lund.

### Pågående forskning

Flera nyckelproblem återstår att lösa innan celltransplantation vid Parkinsons sjukdom kan bli en användbar behandlingsmetod. Den fortsatta forskningen och utvärderingen av metoden fokuseras på följande frågor:

#### 1. Hur skall överlevnaden av de transplanterade cellerna ökas?

Det finns flera läkemedel som i djurförsök visat sig motverka den akuta celldöden och ge två- till trefaldig ökning av dopaminöverlevnaden. För att metoden ska bli kliniskt användbar måste dock cellöverlevnaden ökas 5 till 10 gånger så att vävnad från en donator räcker för att transplantera en patient.

#### 2. Finns det alternativ till att använda fosterceller från människa?

Det finns två utvecklingslinjer när det gäller att finna alternativ till att använda fosterceller från människa. Den ena är att använda transplantat från djur, i första hand dopaminceller från grisfoster. Den andra är att använda stamceller. Dessa har den fördelaktiga egenskapen att de kan förökas i stort antal i cellkultur. För att de ska kunna fungera i patienter med Parkinsons sjukdom krävs att stamcellernas utveckling kan styras så att de blir dopaminproducerande.

Forskare i USA har visat att embryonala stamceller kan fås att bilda dopaminneuron under inverkan av tillväxtfaktorer och signalmolekyler. Vid Karolinska institutet har en procedur utvecklats där omogna stamceller genmodifieras så att de kan utvecklas till dopaminneuron. Dessa försök har hittills gjorts på musceller. Det återstår att visa att cellerna kan överleva i tillräckligt stort antal efter transplantation och att de kan fungera i de djur hos vilka man framkallat Parkinsons sjukdom. Det återstår också att visa att stamceller från människor kan fås att differentiera och fungera på samma sätt.

#### 3. Hur ska transplantatens terapeutiska effekter förbättras?

Denna forskning syftar till att utveckla procedurer så att transplantaten kan förbättra funktionen i större delar av hjärnan. Vidare försöker man klarlägga var transplantaten ska placeras i patientens hjärna för att lindra olika symtom.

### Referenser

1. Björklund A, Lindvall O. Cell replacement therapies for central nervous system disorders [review]. *Nat Neurosci* 2000;3:537-44.
2. Lindvall O, Hagell P. Clinical observations after neural transplantation in Parkinson's disease [review]. *Prog Brain Res* 2000;127:299-320.
3. Hagell P, Crabb L, Pogarell O, Schrag A, Widner H, Brooks DJ, et al. Health-related quality of life following bilateral intrastriatal transplantation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15:224-9.
4. Freed CR, Greene PE, Breeze RE, Tsai WY, DuMouchel W, Kao RM, et al. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001;344:710-9.
5. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJ, Mufson EJ, Sanberg PR, et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995;332:1118-24.
6. Lindvall O, Brundin P, Widner H, Rehncrona S, Gustavii B, Frackowiak R, et al. Grafts of fetal dopamine neurons survive and improve motor function in Parkinson's disease. *Science* 1990;247:574-7.
7. Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, Gunn RN, Grasby PM, Rimoldi O, et al. Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's patient. *Nat Neurosci* 1999;2:1137-40.
8. Piccini P, Lindvall O, Björklund A, Brundin P, Hagell P, Ceravolo R, et al. Delayed recovery of movement-related cortical function in Parkinson's disease after striatal dopaminergic grafts. *Ann Neurol* 2000;48:689-95.