



Studieretningsprojekt – 2019/20

Elev: _____

Fag:

BT A

DA A

Vejleder:

Område/emne: Stamcelleterapi som behandlingsform til sklerose

Opgaveformulering

Du skal undersøge, hvilke muligheder er der ved stamcelleterapi som behandlingsform i dag og hvordan kan man formidle disse muligheder til læsere af *Illustreret Videnskab*.

I besvarelsen skal du:

- Redegøre for hvad multiple sklerose er, samt hvordan sygdommen påvirker kroppens funktioner.
- Forklare hvilke behandlingsmuligheder der findes, herunder stamcelleterapi.
- Diskutere fordele og ulemper ved stamcelleterapi som behandlingsform af multiple sklerose.
- Kort karakterisere sprog, layout og vinkling i typiske, naturvidenskabeligt formidlende artikler i *Illustreret Videnskab*.
- Producere en artikel til *Illustreret Videnskab*, hvor du formidler bioteknologisk viden om emnet.
- Præsentere og begrunde de virkemidler, du har valgt i din formidling; og herunder komme ind på, hvordan din artikel kommer modtageren i møde.
- Inddrage nedenstående bilag relevante steder i din besvarelse.

Bilag: Jespersen, Freja, Fischer-Nielsen, Anna, Lykke Petersen, Morten & Blinkenberg, Morten: *Autolog stamcellebehandling til patienter med multipel sklerose*, *Ugeskriftet.dk*, 2019.

Opgavens omfang: 15-20 sider à 2400 tegn inkl. mellemrum – men ekskl. forside, indholdsfortegnelse, fodnoter, litteraturliste og eventuelle bilag.

Denne side skal indsættes som forsiden i besvarelsen
 Besvarelsen afleveres i **Netprøver.dk** senest **fredag d. 3. april kl. 15:15**

Resumé

Dette projekt undersøger hvilke muligheder der er ved stamcelleterapi som behandlingsform af multipel sklerose og hvordan man kan formulere disse muligheder til læsere af Illustreret Videnskab. Normalt behandles sklerose med sygdomsmodificerende medicin (DMT), som kan give generende bivirkninger og ikke altid have en god effekt. Men siden 2011 har man i Danmark tilbudt stamcelleterapi som en mulig engangsbehandling af sygdommen. Udfordringen ved behandlingen er dog, at den er meget hård ved patienten samtidig med at der herskes tvivl om effekten. I opgaven analyseres derfor et forsøg, der sammenligner effekten af behandlingen med effekten af normal medicinsk behandling. Med udgangspunkt i analysen diskuteres det hvilke muligheder og begrænsninger der er ved behandlingen. Der produceres en populærvidenskabelig artikel som formidler disse muligheder i henhold til læsere i Illustreret Videnskab og valg af virkemidler begrundes i en metaopgave. Det konkluderes, at det tyder på, at HSCT er en mere effektiv behandling end DMT, men at behandlingen også afgrænser sig til en meget specifik patientgruppe og er meget hård, hvorfor den ikke er førstevalg. Derudover, at man kan formidle mulighederne til læsere af Illustreret Videnskab ved at anvende illustrationer og sproglige virkemidler såsom sammenligninger, så artiklen kommer læseren i møde og budskabet står klart.

Indholdsfortegnelse:

Resumé	1
Indledning	3
Nervesystemet	4
<i>Opbygning og funktion</i>	4
<i>Nervesystemets celler</i>	4
<i>Nerveimpuls og kommunikation mellem nerveceller</i>	5
Multipel sklerose	6
<i>Hvad er multipel sklerose?</i>	6
<i>Sygdomsforløb</i>	6
<i>Årsager og symptomer</i>	7
<i>Behandling</i>	7
Medicinsk behandling	7
<i>Introduktion</i>	8
<i>Hvad er stamceller?</i>	8
Princippet bag stamcelleterapi	9
Fordele og ulemper ved stamcelleterapi	10
<i>Effekten af blodstamcelleterapi</i>	10
<i>Forsøgsdesign</i>	10
<i>Resultater</i>	11
<i>Fordele, ulemper og fremtidsaspekter ved behandlingen</i>	14
Formidlende artikel	16
Metaopgave af artiklen ”Stamceller skal kurere sklerose”	21
<i>Modtager</i>	21
<i>Afsender</i>	21
<i>Emne</i>	22
<i>Omstændigheder</i>	22
<i>Sprog</i>	23
Konklusion	25
Litteraturliste	26
Bilag	30

Indledning

Forestil dig at vågne op, hvor du ikke kan bevæge din højre arm, men tre dage senere er du fuldt funktionsdygtig indtil det næste attack rammer. Uvisheden om, hvad den næste dag vil bringe og hvor lang tid det næste attack vil vare. I Danmark lever over 16.000 mennesker hver dag med sygdommen multipel sklerose¹. Multipel sklerose er en autoimmun sygdom, hvor immunsystemet går til angreb på det isolerende materiale, der ligger rundt om nervetrådene, kaldet myelin. Dette fører til en dårlig kommunikation mellem nervecellerne, og herved kan der opstå symptomer som føleforstyrrelser, lammelser, koncentrationsbesvær og voldsom træthed. Der findes hidtil kun sygdomsmodificerende og symptomdæmpende midler², som har en meget svingende effekt. Dog, har man i de seneste år forsket i stamcelleterapi som en mulig behandlingsform, herunder især blodstamcelleterapi (HSCT)³. Her nulstilles det defekte immunforsvar, hvorefter et nyt og raskt bygges op ved hjælp af blodstamceller. Herved helbredes sygdommen gennem én behandling. Men nulstillingen af immunforsvaret har også sine bekostninger, for i den hårde periode, hvor patienten modtager kemoterapi bliver patienten sårbar over for infektioner og sygdomme. Desuden kan behandlingen ikke gå ind og reparere de skader, sygdommen allerede har forårsaget og der hersker også tvivl om, hvor effektiv behandlingen er. På denne måde giver stamcelleterapien både muligheder og udfordringer i forhold til en mulig behandlingsform af multipel sklerose. Derfor er det netop disse, som vil afdækkes i denne opgave.

Først redegøres der for nervesystemets og neuroners opbygning, idet forståelse for disse spiller en stor rolle i at forklare, hvad multipel sklerose er og hvordan sygdommen kommer til udtryk. Dernæst forklares det hvad multipel sklerose er og de mulige behandlingsformer, herunder stamcelleterapi. Med udgangspunkt i en analyse af forsøget *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis* og bilag *Autolog stamcellebehandling til patienter med multipel sklerose* diskuteres fordele og ulemper ved stamcelleterapi som behandling. Denne viden formidles herefter i en populærvidenskabelig artikel til Illustreret Videnskabs læsere, hvorefter valg af retoriske virkemidler præsenteres og begrundes i en metaopgave ud fra Ciceros pentagram.

¹ Scleroseforeningen. Få alle tallene om sclerose.

² Scleroseforeningen. Der er forskellige muligheder for medicinsk behandling hvis du har sclerose

³ Scleroseforeningen. Eksperimentel behandling.

Nervesystemet

Opbygning og funktion

Nervesystemet er et af de signalsystemer, der sørger for, at kroppen fungerer som én enhed. Signalsystemerne har til formål at varetage en effektiv og målrettet kommunikation mellem kroppens mange milliarder af celler⁴. Nervesystemets signaler er kortvarige og sørger for hurtig spredning af information. Det bearbejder vores sanseindtryk og sørger for, at vi reagerer hensigtsmæssigt. Nervesystemet opdeles grundlæggende i det centrale nervesystem (CNS) og det perifere nervesystem (PNS)⁵. CNS består af hjernen og rygmærven, mens PNS består af nervetråde mellem CNS og resten af kroppen. Det perifere nervesystem kan yderligere inddeles i det autonome nervesystem, som vi ikke har kontrol over, det sensoriske nervesystem og det motoriske nervesystem⁶. Det autonome system består af det sympatiske nervesystem, der gør kroppen klar til flugt og kamp, og det parasympatiske nervesystem, der aktiveres ved hvile. Det sensoriske nervesystem registrerer alle vores sanser og sender signal videre til CNS, mens det motoriske står for bevægelser mellem CNS og skeletmuskler og er under vores viljes kontrol. Nervesystemet består altså af det centrale nervesystem og det perifere nervesystem, herunder det autonome, sensoriske og motoriske system.

Nervesystemets celler

Nervesystemet indeholder to slags celler; neuroner og gliaceller⁷. Der findes over en milliard neuroner i nervesystemet. Neuroner kan leve gennem et helt liv, hvis de får den rette næring og dioxygen. Neuroner har mistet deres evne til at dele sig, og kan derfor ikke erstattes, hvis de ødelægges. De varetager kommunikation i nervesystemet i form af deres opbygning, som gør dem i stand til at sende elektriske impulser gennem cellen⁸. Neuroner består af en cellekrop, soma, hvor cellekernen, mitochondrier, ER⁹ og ribosomer findes (se bilag 1). Ud fra soma går forgreninger, dendritter, hvor neuroner modtager de fleste nerveimpulser fra andre neuroner. Fra soma udgår et akson, hvori nervesignalerne fra dendritterne samles. For enden af aksonet forgrener cellen sig yderligere og ender ud i en præsynaptisk endeknop. Endeknoppen ligger lige over for det efterfølgende neurons endeknop. Her omdannes det elektriske signal til et kemisk signal, der kan overføres til modtagercellerne. Det område, hvor neuronerne mødes, kaldes for synapsen og spalten mellem dem for synapsespalten. Det er netop i synapsen, at impulsen fra det præsynaptiske neuron overføres til det efterfølgende postsynaptiske neuron. I CNS er de fleste aksoner omgivet af oligodendrocytter, der danner

⁴ Egebo, Lone Als, m.fl, 2018, s. 209

⁵ Ibid., s. 210

⁶ Ibid., s. 211

⁷ Wolf, Troels, 2012, s. 11

⁸ Ibid.

⁹ Endoplasmatisk reticulum

myelinsker. De er en form for gliaceller, støtteceller, og det er deres udvækster med fedtholdige membraner, som former myelinet. Der findes flere former for gliaceller, som dog ikke vil gennemgås, men de står generelt for sekundære funktioner¹⁰. Myelinskerne er 1-2 mm brede, og er placeret som perler på en snor langs aksonet. Herved opstår små mellemrum, kaldet ranvierske indsnøringer, hvor aksonet er blottet. Myelinskerne beskytter de enkelte neuroner og virker som isolering på aksonet. Derudover øges hastigheden også af det elektriske signal, der sendes gennem aksonet. Nervesystemet indeholder altså neuroner, som står for nervesystemets kommunikation samt gliaceller, der er støtteceller for neuronerne.

Nerveimpuls og kommunikation mellem nerveceller

Neuronerne kommunikerer gennem nerveimpulser. Nerveimpulsen skal passere flere neuroner på sin vej. Neuronerne modtager stimuli på dendritterne eller soma, og gennem aksonet sendes impulsen videre til de næste neuroner. På vejen skifter nerveimpulsen karakter idet den starter som elektrisk impuls, og herefter omsættes til kemisk signal der igen omsættes til elektrisk impuls eller cellulær respons¹¹. Neuroner danner nemlig en spændingsforskel mellem indersiden og ydersiden af membranen grundet forskelle i ionkoncentrationer. Neuronet har en større koncentration af negative ioner end omgivelserne, og denne spændingsforskel gør, at der bliver skabt et *membranpotentiale*. Når neuroner ikke sender nerveimpulser, har de et hvilemembranpotentiale på -70 mV ¹². Dette negative indre opretholdes af $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -pumpen¹³. Når soma eller dendritter på neuronet bliver påvirket i så høj grad, at der skal videresendes en nerveimpuls, så skal der skabes et aktionspotentiale. Aktionspotentialet er en kortvarig ændring i spændingsforskellen. Nerveimpulsen starter ved at neuronet påvirkes i en sådan grad, at spændingsstyrede natriumion-kanaler i cellemembranen åbnes og natriumioner strømmer ind i cellen ved triggerområdet. Idet positive natriumioner strømmer ind, ændres spændingsforskellen og neuronet depolariseres¹⁴. Hvis stimuleringen er stor nok, vil indstrømningen af natriumioner ændre spændingsforskellen fra -70 mV til -55 mV , hvorved tærskelværdien¹⁵ overskrides og aktionspotentialet udløses (se bilag 2). Dette medfører, at endnu flere natriumionkanaler åbnes og membranpotentialet ændres til omkring 30 mV . Her lukkes natriumkanalerne og der åbnes for spændingsstyrede kaliumionkanaler, hvorved der sker en udstrømning af kaliumioner indtil neuronet repolariseres. Det sker i løbet af 2-3 millisekunder. Aktionspotentialet bevæger sig på denne måde langs aksonet og ud i endeknopperne, hvor det til sidst omsættes til kemisk signal, hvorved det kan overføres til modtagerceller. Aktionspotentialet sendes hurtigere gennem aksoner med myelinsker end aksoner uden¹⁶. Dette skyldes, at de fleste spændingsafhængige ionkanaler og $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -pumper er placeret i de ranvierske indsnøringer mellem

¹⁰ Wolf, Troels, 2012, s. 11

¹¹ Egebo, Lone Als, m.fl, 2018, s. 216

¹² Ibid.

¹³ Protein, der pumper natriumioner ud af og kaliumioner ind i neuronet.

¹⁴ Ibid., s. 217

¹⁵ Skal overskrides, for at aktionspotentialet kan udløses.

¹⁶ Wolf, Troels, 2012, s. 20

myelinskederne¹⁷. Dermed kan aktionspotentialerne springe med høj hastighed fra den ene indsnævring til den anden og hurtigere udbredes til endeknopperne, mens aktionspotentialerne i aksoner uden myelin, vil sprede sig ud til naboområder i hele aksonet med det resultat, at hastigheden af signalet sænkes.

Multipel sklerose

Hvad er multipel sklerose?

Multipel sklerose er en kronisk autoimmun¹⁸ sygdom i centralnervesystemet, der er karakteriseret ved inflammation og nedbrydning af myelinnet rundt om neuronernes aksoner, også kaldet demyelinisering¹⁹. Nedbrydning af myelin sker ved, at kroppens immunforsvar angriber oligodendrocytterne i CNS, hvorved der opstår betændelse. Nedbrydningen af myelin fører til ardannelse, såkaldt plak²⁰ og dette ses som læsioner i hjernens hvide substans ved MR-scanninger²¹. Ardannelsen fremkommer når inflammationen ophører, og den nedbrudte myelin fagocytteres²². Herved opstår et ar med indvækst af gliaceller. Nedbrydningen af myelinnet bevirker, at aksonerne leder nerveimpulsen dårligt. Herudover, kan aksonerne tage skade. Dette forårsager svind af hjerne og rygmarg.²³ Aksonerne kan også være delvist bevarede og demyeliniserede. I visse plak ses der nemlig tegn på remyelinisering. Men de nydannede myelinskeder er meget tynde og leder derfor stadig ikke nerveimpulsen optimalt. Derudover følger remyeliniseringen ikke med den hastighed, hvorved myelinnet bliver nedbrudt. Multipel sklerose skyldes altså nedbrydning af myelin i CNS, og dette medfører gentagne anfald af neurologiske udfaldssymptomer.

Sygdomsforløb

Multipel sklerose findes i tre forskellige typer: Attakvis, sekundær progressiv og primær progressiv²⁴. Hos 80% af patienterne starter sygdommen ud som attakvis. Attakvis MS er karakteriseret ved angreb²⁵ hvor eksisterende symptomer forværres eller nye opstår i en periode, hvorefter man oplever fuldstændig eller delvis remission af symptomerne²⁶. Angrebet kommer med varierende intervaller med en varighed på mindst 24 timer. Efterhånden kan der udvikles mere permanente skader. Hos de fleste patienter²⁷ vil dette forløb efter 10-15 år erstattes af sekundær progressiv MS, hvor der sker en konstant gradvis forværring af symptomerne og tiltagende permanente skader. Her kan der også

¹⁷ Wolf, Troels, 2012, s. 21

¹⁸ Sygdom, hvor kroppens immunforsvar angriber kroppens egne celler.

¹⁹ Gade, Anders, Christian Gerlach, Randi Starfelt og Palle Møller Pedersen, 2009, s. 280

²⁰ Dansk sygeplejeråd. Neurologi og neurokirurgi, 2000, s. 99

²¹ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 387

²² Forklaring: Bliver opslugt af en fagocyt, som er en celle, der kan udføre fagocytose, hvorved det nedbrudte myelin fjernes.

²³ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 382

²⁴ Gade, Anders, Christian Gerlach, Randi Starfelt og Palle Møller Pedersen, 2009, s. 280

²⁵ Sygdomsangreb

²⁶ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 382

²⁷ Omtrentlig 65%

komme attackvise forværringer. De resterende 20% af patienterne har forløbsformen primær progressiv MS, hvor sygdommen fra start er langsomt fremadskridende uden klare attacker. Denne form debuterer i en senere alder end den attackvise.²⁸ Multipel sklerose findes altså i tre forskellige typer; attackvis, sekundær progressiv og primær progressiv, hvoraf størstedelen af patienterne har den attackvise og sekundære type.

Årsager og symptomer

Årsagen til multipel sklerose er endnu ukendt, men man ved at sygdommen opstår i det centrale nervesystem og skyldes nedbrydning af neuroners myelin. Da CNS består af hjernen og rygmarven fremkommer der derfor forskellige neurologiske symptomer, såsom kognitive forstyrrelser, kraftnedsættelse, føleforstyrrelser, svimmelhed, dobbeltsyn og betændelse i synsnerven²⁹. Når myelinet nedbrydes vil kemiske signalers hastighed sænkes, og derfor opstår der føleforstyrrelser. Inflammationen, der fremkommer ved nedbrydningen af myelin, medfører kognitive forstyrrelser, såsom koncentrationsbesvær, manglende overblik eller ændringer i personlig adfærd³⁰. Mange oplever også spasticitet, fordi neuronerne i rygmarven ikke får tilstrækkelig med stimulering, hvorfor der ikke kan dannes et aktionspotentiale. Derudover nævner mange sclerosepatienter overvældende træthed som et af de mest generende symptomer³¹. Til slut oplever otte ud af ti patienter vandladningsforstyrrelser. Dette skyldes, at kommunikationen mellem hjernen og rygmarven er svækket og derfor overtages af andre centre i rygmarven. Dog reagerer centrene som en refleks, selv ved små mængder i blæren, hvorved der opstår sammentrækninger. Dette fører til ufrivillige eller hyppige vandladninger og dårlig blæretømning³². Dermed er nogle af de hyppigste symptomer ved MS føleforstyrrelser, kognitive forstyrrelser, træthed, vandladnings- og synsforstyrrelser.

Behandling

Medicinsk behandling

Da årsagen til MS ikke er kendt, findes der ingen helbredende medicin, men derimod symptomdæmpende- og sygdomsmodificerende lægemidler³³. De sygdomsmodificerende lægemidler kan bremse sygdommens udvikling, og det er et udpluk af disse midler, som følgende afsnit vil omhandle. Da multipel sklerose er en autoimmun sygdom virker de sygdomsmodificerende lægemidler ved at dæmpe immunsystemet på forskellige måder. Herunder findes lægemidlerne Avonex og Rebif, også kaldet interferon β -1a, der gives hhv. én og tre gange ugentligt. Avonex indsprøjtes i en muskel, Rebif under huden³⁴. Man er dog usikker på om lægemidlerne virker på alle

²⁸ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 383

²⁹ Ibid., s. 384

³⁰ Scleroseforeningen. Disse symptomer og følger virkninger kan du opleve ved sclerose.

³¹ Gade, Anders, Christian Gerlach, Randi Starfelt og Palle Møller Pedersen, 2009, s. 286

³² Ibid., s. 281

³³ Scleroseforeningen. Sygdomsbremsende behandling kan hjælpe mod sclerose.

³⁴ Minmedicin. Avonex.

stadier af sygdommen. Almindelige bivirkninger³⁵ er influenzalignende symptomer, kvalme og hudreaktion på injektionsstedet³⁶. Ved Rebif kan der også opstå øget infektionsrisiko grundet mangel på hvide blodlegemer, leverpåvirkning, øget tendens til blødning og hovedpine³⁷. Interferon- β kan reducere forekomsten af attacker med ca. 30% og nedsætte risikoen for varige skader i CNS. Et tredje lægemiddel er Tecfidera (dimethylfumarat), der bl.a. reducerer aktivering af immunceller og frigørelse af inflammationsfremmende³⁸ cytokiner. Tecfidera gives to gange i døgnet som kapsel. Nogle af de mest almindelige bivirkninger er kvalme, mavesmerter, diarré og *flushing*³⁹. Bivirkningerne opstår tidligt i behandlingen og hos 85% mindskes symptomerne inden for 6 måneder. Behandlingen reducerer attackhyppigheden med ca. 50% og forhindrer udviklingen i permanente hjerneskader med 1/3⁴⁰. Til slut nævnes Copaxone (Glatirameracetat), som virker betændelseshæmmende og har samme effekt som Interferon- β . Det gives typisk 1 gang i døgnet og injiceres under huden. Udover influenzasymptomer og reaktion på injektionsstedet, er almindelige bivirkninger også kraftsløshed, led- og muskelsmerter, infektioner og psykiske bivirkninger som angst og depression⁴¹. Nogle af de sygdomsmodificerende lægemidler, der anvendes som behandlingsform af multipel sklerose er altså Interferon- β , dimethylfumarat og Glatirameracetat.

Stamcelleterapi

Introduktion

En anderledes behandlingsform, som man i de seneste år har forsket i, er blodstamcelleterapi. Siden 2011 har stamcelleterapi været anvendt som eksperimentel behandlingsform til sklerosepatienter i Danmark⁴². For at forstå stamcelleterapi som behandlingsform vil der i det følgende blive gennemgået hvad stamceller er, hvordan deres egenskaber udnyttes i stamcelleterapi og hvordan behandlingen forløber, for derefter at diskutere effekten af behandlingen.

Hvad er stamceller?

Alle menneskets celler stammer fra stamceller. De er kendetegnet ved at være uspecialiserede celler⁴³. De har altså ikke udviklet særlige strukturer eller egenskaber til at udføre en bestemt funktion i kroppen. Dog kan de gennem celledelinger danne nye celler, som kan specialiseres til at udføre en bestemt funktion i kroppen. Dette kaldes differentiering. Denne sker gennem flere celledelinger, hvor

³⁵ Almindelige bivirkninger forekommer ved flere end eller 10 ud af 100 personer

³⁶ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 388

³⁷ Minmedicin. Rebif.

³⁸ Proinflammatoriske

³⁹ Minmedicin. Tecfidera.

⁴⁰ Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris, 2016, s. 388

⁴¹ Minmedicin. Copaxone.

⁴² Scleroseforeningen. Ni spørgsmål til scleroseforeningens direktør om stamcellebehandling af sclerose i Danmark, 21.08.16.

⁴³ Egebo, Lone Als, m.fl, 2019, s. 288

signal-molekyler dirigerer cellen⁴⁴. Signalmolekylerne skaber et bestemt mønster af gener, som skal udtrykkes, hvorved der igennem flere celledelinger vil opbygges en ny kombination af gener. Nogle gener slukkes, andre aktiveres. Derved udvikler cellen nye egenskaber og mister andre. Stamceller kan altså fornyes gennem celledelinger og give ophav til nye specialiserede celler. De kan grupperes efter hvor mange celletyper, de kan danne ophav til eller efter hvilket væv de stammer fra⁴⁵. Inddeles de efter førstnævnte, er det i hhv. toti-, pluri-, multi-, oligo-, og unipotente. Her er totipotente stamceller de ultimative stamceller, som kan udvikle sig til alle kendte celletyper i mennesket, mens de unipotente kun kan udvikles til én celletype⁴⁶. Når man inddeler stamceller efter væv, skelnes der mellem embryonale og somatiske stamceller. Embryonale stamceller udgør de tidligste stadier af fosterudviklingen, mens de somatiske stamceller er voksenstamceller, der findes i forskellige vævstyper i voksne. Somatiske stamceller er mere specialiserede end de embryonale, og er derfor enten multi-, oligo- eller unipotente⁴⁷. Somatiske stamceller har til opgave at erstatte gamle og udslidte celler med nye og friske, samt erstatte syge eller beskadigede celler. De kan kun danne celletyper de er beslægtede med⁴⁸. Ved blodstamcelleterapi (HSCT) anvender man hæmatopoietiske stamceller, som er multipotente stamceller, der findes i knoglemarven og danner udgangspunkt for røde og hvide blodceller⁴⁹. Stamceller er altså uspecialiserede celler, som kan differentiere sig til bestemte celletyper.

Princippet bag stamcelleterapi

Ved stamcelleterapi udnytter man netop at stamceller er uspecialiserede, for at kunne erstatte et beskadiget eller sygt område med raske celler. Sklerose er en autoimmun sygdom, og derfor vil man gerne sætte det eksisterende immunforsvar ud af funktion, for derefter at opbygge et nyt ud fra stamcellerne. Hos MS er det kun den attackvise fase der er immunmedieret, mens de progressive former er degenerative, så behandlingen kan kun tilbydes i den attackvise fase⁵⁰. Der skelnes overordnet mellem to typer af stamcelletransplantationer; alloge⁵¹ og autoge⁵² transplantation. Ved behandling af sklerose benyttes autogen stamcelletransplantation, hvor stamceller fra patientens rygmarv høstes. Først sikres det, at patienten fysisk kan klare behandlingen. Herefter indlægges patienten og får kemoterapi, der renser stamcelleproduktet for overflødige celler og modvirker bivirkninger, patienten senere kan få af vækstfaktoren⁵³. Efter 1 døgn tager patienten hjem. Et par

⁴⁴ Egebo, Lone Als, m.fl, 2019, s. 288

⁴⁵ Ibid, s. 289

⁴⁶ Hyttel, Poul. Stamceller.

⁴⁷ Ibid.

⁴⁸ Afhænger af kimlag. Herunder findes ektoderm, hvorfra hud og nervesystemet dannes. Mesoderm, hvor muskelceller og røde blodceller dannes, og endoderm, som lunger og fordøjelsessystemets kanaler dannes fra.

⁴⁹ Egebo, Lone Als, m.fl, 2019, s. 291

⁵⁰ Scleroseforeningen. Video: Revolutionerende behandling af sclerose med blodstamceller, 28.10.2016, 24:34-24:38

⁵¹ Stamceller fra donor

⁵² Stamceller fra patienten selv

⁵³ Scleroseforeningen. *Sådan forløber en blodstamcellebehandling (HSCT)*.

dage senere gives vækstfaktoren, som får knoglemarvscellerne til at vandre ud i blodet. Stamcellerne indsamles via et venekateter ud i en centrifuge, hvor stamcellerne suges fra og blodet løber tilbage i patienten. Dette kan man gøre med alt patientens blod 2-3 gange på cirka 3 timer⁵⁴. Stamcellerne nedfryses og efter 3-4 uger gives der kemoterapi igen samt immunsvækkende midler. Efter 5 dage får patienten stamcellerne tilbage, der selv finder vej til knoglemarven og sætter sig fast. Patienten har på dette tidspunkt et lavt blodtal, men det vil stige efter 8-12 dage efterhånden som stamcellerne deler sig til blodceller.⁵⁵ Herefter kan patienten komme hjem og opfølges med ugentlige blodprøver i tre måneder, samt forebyggende medicin i et år. Herefter indlægges patienten til et genoptræningsforløb og bliver revaccineret⁵⁶. Man kan altså udnytte blodstamceller til at genopbygge det defekte immunforsvar, der forårsager multipel sklerose.

Fordele og ulemper ved stamcelleterapi

Effekten af blodstamcelleterapi⁵⁷

For at kunne vurdere fordele og ulemper ved stamcelleterapi som behandling af multipel sklerose undersøges det, hvor effektiv behandlingen er sammenlignet med de allerede eksisterende behandlinger. Dette gøres ud fra analyse af forsøget Burt et al, 2019 fra bilag 3⁵⁸. Formålet med forsøget er at undersøge effekten af nonmyeloablative⁵⁹ autolog HSCT sammenlignet med sygdomsmodificerende behandling (DMT) hos patienter med meget aktiv atakvis MS, på sygdomsprogression⁶⁰. Tidligere studier viste nemlig, at man kunne opnå en sygdomsfri remission på 70%, mens DMT resulterede i 19% efter 4 års behandling.

Forsøgsdesign

Forsøget er et open-label randomiseret studie udført med ialt 110 patienter fordelt på 4 behandlingssteder; USA i 2005, England i 2014, Sverige i 2011 og Brasilien i 2009⁶¹. Den sidste dato for follow-up var den 31. januar, 2018. Patienterne er i aldersgruppen 18-54 år. For at komme i betragtning til forsøget, var det et krav, at man inden for de seneste 12 måneder havde haft 2 eller flere kliniske tilbagefald, eller 1 tilbagefald samt læsioner selvom man har modtaget behandling med

⁵⁴ Scleroseforeningen. *Sådan forløber en blodstamcellebehandling (HSCT)*.

⁵⁵ Ibid.

⁵⁶ Ibid.

⁵⁷ Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis*. National Center of Biotechnology og JAMA Network. 15.01.2020

⁵⁸ Ibid.

⁵⁹ Form for lægemidler, som er mindre hårde end myeloablative, som bl.a. kræftpatienter får.

⁶⁰ Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis*. National Center of Biotechnology og JAMA Network.

⁶¹ Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis*. National Center of Biotechnology og JAMA Network.

DMT⁶². Derudover skulle patienterne have en EDSS⁶³ score mellem 2-6. Eksklusionskriterier var faktorer såsom primær- eller sekundær progressiv MS, arvelige neurologiske sygdomme, aktive infektioner, lavt indhold af blodplader eller hvide blodlegemer eller forudgående behandling med bestemte præparater⁶⁴. Patienterne fik tilfældigt uddelt, hvem der modtog hvilken behandling. DMT-gruppen modtog en DMT med en bedre effekt end den de modtog før⁶⁵. Ydermere kunne de modtage andre immunmodulerende eller immunsuppressive midler. Efter mindst 1 års behandling, kunne de krydse over i HSCT-gruppen, hvis de oplevede sygdomsforværring. Ved HSCT-gruppen blev brugen af DMT afbrudt og herefter kom de igennem en udvaskningsperiode af varierende længde. De modtog interferoner og glatirameracetat indtil mobilisering⁶⁶. Efter HSCT modtog patienterne ingen immunbaserede behandlinger, medmindre de oplevede klinisk tilbagegang eller nye læsioner.

Resultater

Sygdomsprogression defineres som en forværring af EDSS på mindst 1 point, i løbet af to evalueringer med 6 måneders mellemrum, efter mindst 1 års behandling hos de patienter, som har en EDSS-score på mellem 2-6⁶⁷. I de tilfælde, hvor EDSS>6, kan forværring også måles som en score på 0,5 point. En neurolog dokumenterede EDSS-evalueringerne. Derudover blev der målt NRS⁶⁸, læsionsvolumen, Short Form 36 quality life score⁶⁹, MSFC⁷⁰ som indeholder en 25-ft gåtest⁷¹, 9-Hole Peg⁷² test samt PASAT⁷³. Tilbagefald vurderes som neurologiske symptomer med en varighed på mindst 24 timer. Først kigges der på ændringen i EDSS for hver patient i løbet af det første år⁷⁴:

⁶² Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis. National Center of Biotechnology og JAMA Network.*

⁶³ Måler neurologisk funktionsnedsættelse på en skala fra 0-9, hvor 9 er sengeliggende og 0 er fuldt funktionsdygtig.

⁶⁴ Eksempelvis Alemtuzumab, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod, teriflunomid inden for bestemte tidsintervaller forinden forsøget.

⁶⁵ Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis. National Center of Biotechnology og JAMA Network.*

⁶⁶ Ibid.

⁶⁷ Ibid.

⁶⁸ Neurologic Rating Scale på 0-100, hvor 0 er høj invaliditet og 100 er ingen invaliditet.

⁶⁹ Spørgeskemaundersøgelse om livskvalitet. Skala fra 1-100, hvor 100 betegner en bedre helbredstilstand

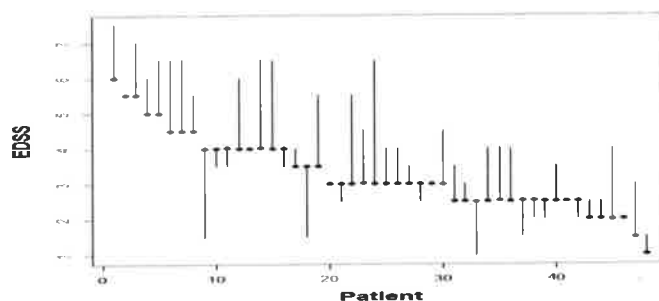
⁷⁰ Multiple Sclerosis Functional Composite

⁷¹ Hvor det måles, hvor lang tid patienten er om at gå 25 ft.

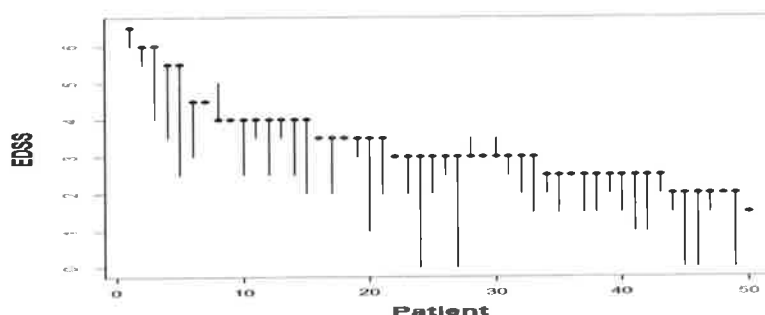
⁷² Hvor hurtigt man kan sætte ni pinde i jorden og tage dem op igen

⁷³ Pace Auditory Serial Addition Test, der måler kognitiv funktion ud fra evnen til at lægge tal sammen inden for bestemt tid.

⁷⁴ Graf: Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis. National Center of Biotechnology og JAMA Network.*



Grafen viser EDSS-ændring for hver patient i DMT-gruppen i løbet af det første år. På x-aksen ses patientnummeret, mens y-aksen angiver EDSS-scoren. Cirklen angiver startscoren. Der er i alt 48 patienter. Det ses, at størstedelen af patienterne oplever en forværring i løbet af året. Omtrentlig 6 patienter bliver på den samme score, mens 12 patienter oplever en forbedring i EDSS-scoren. Især patient nr. 9, 18 og 33 oplever en forbedring af deres symptomer på næsten 2 point. Derudover fremgår det, at 30 patienter oplever en forværring af deres symptomer. Her har DMT-behandlingen ikke virket. Grafen sammenlignes med den samme for HSCT-gruppen⁷⁵:



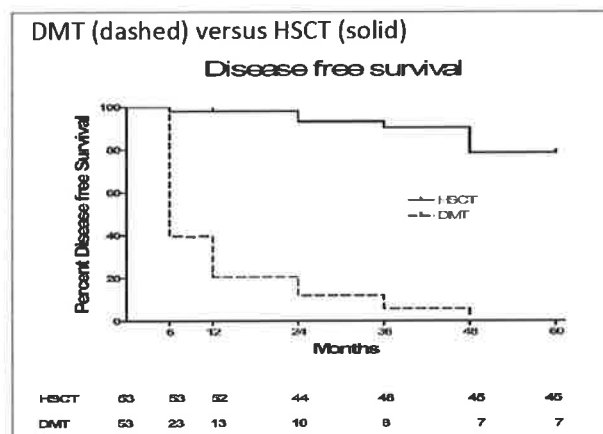
Der er i alt 50 patienter. Det ses, at der kun er 3 patienter, som oplever en forværring af symptomerne. Forværringen er også meget mindre sammenlignet med DMT-gruppen, hvor forværringen i EDSS-scoren i gennemsnit var på mindst ét point, mens det kun er patient 8, der oplever en forværring tæt på 1 point. Sygdomsprogression defineres som en forværring af EDSS-score på 1 point, og derfor er det kun patient 8, der regnes for at have sygdomsprogression. Der er 6 patienter der bliver på den samme score, ligesom i DMT-gruppen. Derudover er der 5 patienter, som opnår en EDSS-score på næsten 0 og dermed næsten er helbredt for sygdommen. Der er altså 41 patienter ud af 50, som oplever en forbedring af symptomerne. I bilag 6 fremgår det yderligere, at medianen for HSCT-gruppen var 3 ved baseline og faldt til 2, mens den i DMT-gruppen gik fra 3-4 på ét år. Af NRS-værdien fremgår det⁷⁶, at medianen gik fra 80-92 i HSCT-gruppen, mens den gik fra 82-83 i DMT-gruppen. Der er altså en klar forbedring i HSCT-gruppen i forhold til DMT-gruppen. Læsionsvolumen i HSCT-gruppen gik fra 79,2-70,2 og i DMT-gruppen fra 123,8-123,7. Patienterne i DMT-gruppen har altså næsten ikke haft effekt af behandlingen sammenlignet med HSCT. Ved 25-ft gå-testen ses det, at

⁷⁵ Graf: Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis*. National Center of Biotechnology and JAMA Network.

⁷⁶ Se bilag 6 for resultater

medianen går fra 5,8-4,6 i HSCT-gruppen og 4,9-6,2 i DMT-gruppen. Der sker en forværring i DMT-gruppen. Det samme mønster tegner sig i 9-hole-peg-testen, hvor HSCT-gruppen forbedrer sig fra 22,5-21, mens der sker en lille forværring i DMT-gruppen efter 1 år, hvor de går fra 22,9-23. I PASAT-testen går medianen fra 70-83,3 i HSCT-gruppen og fra 70-75,4 i DMT-gruppen. Her sker der altså stadig en forbedring i DMT-gruppen, men ikke lige så markant som i HSCT-gruppen. Til slut kigges der på resultatet af Short Form 36 Quality of Life score. Her er det tydeligt, at livskvaliteten i HSCT-gruppen bliver meget højere, idet den går fra 50,12-76, mens den falder fra 47 til 44 i DMT-gruppen. Det kan altså overordnet set konkluderes, at HSCT er en meget mere effektiv behandling end DMT inden for det første år, idet der både ses kognitive og fysiske forbedringer samtidig med, at patientens livskvalitet forbedres.

For at undersøge den mere langvarige effekt af forsøget, kigges der på sygdomsfri overlevelse⁷⁷ i løbet af 5 år:



Her angiver x-aksen antallet af måneder efter behandlingen op til 60 måneder, mens y-aksen angiver andelen af patienter med sygdomsfri overlevelse i procent⁷⁸. Den stiplede linje angiver DMT-gruppen, mens den anden angiver HSCT-gruppen. Derudover ses antallet af patienter, som har medvirket til evalueringen under grafen. Det ses, at efter de første 6 måneder er der kun omkring 40% af DMT-gruppen, som er sygdomsfri, mens næsten 100% af HSCT-gruppen er det. Dog, er der også 30 patienter i DMT-gruppen, der er faldet fra. Efter 12 måneder er andelen i DMT-gruppen nede på 20%, mens HSCT-gruppen stadig er meget tæt på de 100%. Efter 24 måneder er andelen i DMT-gruppen nede på 15%, så faldet er ikke så markant som tidligere, mens HSCT-gruppen er på 90%. Efter 48 måneder er andelen af sygdomsfrie i DMT-gruppen nede på 0%, mens den i HSCT-gruppen er på 80%. Dog skal det også påpeges, at der i DMT-gruppen sker et stort frafald af deltagende patienter⁷⁹ samtidig med, at patienter fra DMT-gruppen har haft mulighed for at skifte over til HSCT-gruppen.

⁷⁷ Forstås som ingen tilbagegang, ingen sygdomsprogression eller nye læsioner.

⁷⁸ Graf: Burt, Richard m.fl. *Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis*. National Center of Biotechnology og JAMA Network.

⁷⁹ Se bilag 5 for årsager til frafald.

Dette påvirker sammenligneligheden mellem de to grupper. Hvis man dog kigger på bilag 3, peger resultater fra andre forsøg, hvor man også har undersøgt behandlingseffekten af HSCT, i samme retning som dette forsøg. Derudover fremgår det også af bilag 6, at p-værdierne ligger på under 1%, undtagen ved PASAT, og dermed øges reliabiliteten af forsøget. Overordnet set tyder det altså på, at HSCT er en mere effektiv behandling end DMT, men dette bør stadig påvises gennem flere undersøgelser.

Fordele, ulemper og fremtidsaspekter ved behandlingen

Selvom det umiddelbart tyder på, at stamcelleterapi er en mere effektiv behandlingsform end normal medicinsk behandling, så er der stadigvæk udfordringer ved behandlingen. Behandlingen virker kun på en meget specifik patientgruppe med et forholdsvist aggressivt sygdomsforløb med en varighed på under 10 år. Dette hænger sammen med, at behandlingen kun har en effekt på de patienter, som har atakvis MS, som er inflammatorisk modsat de progressive faser. Samtidig findes der heller ikke lægemidler, som virker på de progressive former af multipel sklerose, men kun symptomdæpende lægemidler. Da de fleste sygdomsforløb starter med atakvis multipel sklerose, er det også en fordel at kunne bremse sygdommen hurtigst muligt. Behandlingen er også meget hård ved patienterne, selvom der anvendes non-myeloablative HSCT-lægemidler. Derfor tilbydes behandlingen også først, når ingen andre sygdomsmodificerende midler har haft en effekt. Behandlingen beror på nedbrydning af immunforsvaret, som gør patienten udsat for infektioner, der ofte fører til feber, som viser sig at have en meget stor betydning på effekten af behandlingen. Derudover nedsætter feber nerveledningen, som i forvejen er dårlig hos sklerosepatienterne og derfor bliver generne større⁸⁰. Fordelen ved stamcelleterapi er, at det er en éngangsbehandling modsat de sygdomsmodificerende midler, som man er afhængig af i meget længere tid. Herudover opstår der også bivirkninger ved DMT-midlerne (se "Medicinsk behandling"), som kan være vedvarende. DMT-midlerne er også dyrere, da de skal gives over en længere periode og nogle flere gange i ugen. I 2013 kostede DMT-midler \$65.000 pr. patient⁸¹. HSCT er også en dyr behandling, som i USA koster \$125.000 pr. patient⁸², men da den er mere effektiv og er en engangsbehandling kan det måske bedre betale sig i længden. Udover at HSCT har en bedre effekt på sygdomsprogressionen, så forbedres patienternes livskvalitet også markant (se resultater), som er en vigtig faktor i patientbehandling. Dette hænger både sammen med, at deres kognitive og fysiske evner bliver bedre, men måske også, at de ikke er afhængige af at tage medicin hver uge, som fører til daglige bivirkninger. Behandlingen er dog stadigvæk forholdsvis ny og derfor er der stadig behov for flere undersøgelser af effekten og sikkerheden af behandlingen ift. DMT samt

⁸⁰ Scleroseforeningen. Problemer med danske blodstamcellepatienter. 11.02.2020

⁸¹ Burt, Richard m.fl., Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Continued Disease Modifying Therapy against Relapsing-Remitting Sclerosis. National Center of Biotechnology og JAMA Network. 15.01.2020

⁸² Scleroseforeningen. Video: Revolutionerende behandling af sclerose med blodstamceller, 28.10.2016, 58:07

hvornår man kan tilbyde behandlingen⁸³. Til sidst bør det pointeres, at HSCT og DMT har det tilfælles, at de er sygdomsmodificerende behandlinger. Dette betyder, at de kan stoppe sygdommen, men ikke reparere permanente skader. De seneste år har man derfor forsket i mesenkymale stamceller⁸⁴, som har regenerative egenskaber, der potentielt kan genskabe myelinet og reparere skader forårsaget af sygdommen⁸⁵. Hvis dette lykkes, vil de sandsynligvis også kunne anvendes som behandling af personer med progressive former for MS. Dermed tyder det på, at HSCT er en mere effektiv form for behandling af attackvis MS end DMT og billigere på længere sigt, men dette kræver fortsatte undersøgelser. Bagsider ved behandlingen er, at den er hård og kan føre til infektioner, kun virker ved særlige sygdomsforløb og ikke kan reparere permanente skader, men dette potentiale har mesenkymale stamceller.

⁸³ Bilag 3

⁸⁴ Steen-Andersen, Anne Mette, 3. november 2017, s. 22

⁸⁵ Steen-Andersen, Anne Mette. Stamceller har potentiale til at kurere sklerose. Dagens medicin nr. 20, 3. november 2017

STAMCELLER SKAL KURERE SKLEROSE



At Melanie Smidt Paaske

Kuren til den invaliderende sygdom findes i patienten selv - nemlig i stamcellerne, der gemmer sig i rygmarven. Forsøg med blodstamceller har vist sig værende et effektivt våben mod sklerose og forskere er nu kommet ét slag længere i kampen om at finde en kur.



Ellen Rosdahl, 55, kiggede på kalderen med rynkede bryn og talte igen ugerne fra krydset hun havde sat i 2014. Hun kunne ikke tro det - der var nu gået 2 år siden hun oplevede sit sidste attack. Før i tiden kunne der gå alt fra fire til otte uger mellem hendes attacker, der medbragte lammelser og

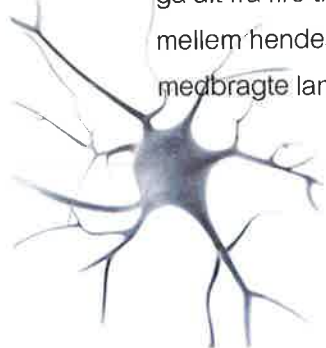
føleforstyrrelser. I dag er hun attackfri. Alt sammen grundet den blodstamcelleterapi, hun gennemgik i januar 2014.



Foto: Skleroseforeningen

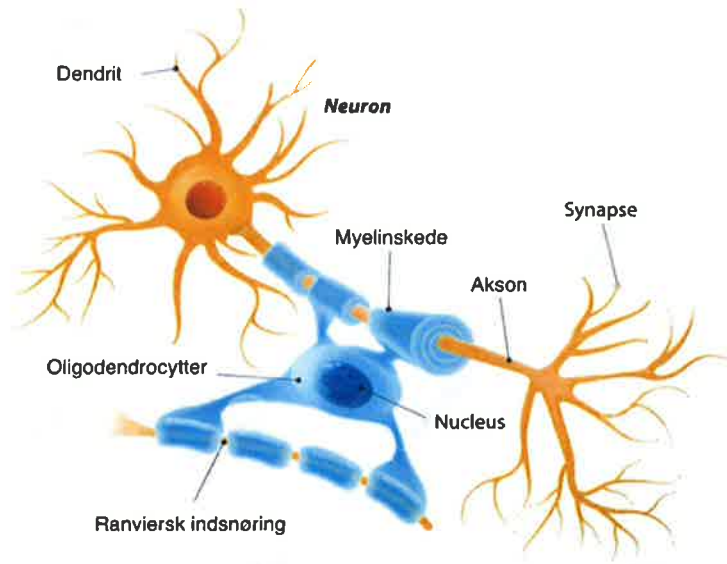
Hjernen bag strategien

Hele idéen om at anvende blodstamceller til behandling af sklerose, stammer fra den amerikanske læge, Dr. Richard Burt. Allerede i 1995 udførte han forsøg på mus med behandlingen med succes. Siden da har han behandlet flere hundrede sklerosepatienter på



Hvad er multipel sklerose?

- Der findes tre former:
- **Attakvis:** Tilbagevendende anfald med symptomer i kortere eller længere perioder
- **Sekundær progressiv:** Attakvis sklerose kan blive til sekundær med gradvist tab af funktioner uden forbedring
- **Primær progressiv:** Ingen anfald, men gradvist tab af funktioner gennem årene.
- Sygdommen skyldes et overreaktivt immunforsvar, der sætter ind mod *myelin* hos nervecellerne i det centrale nervesystem
- Derved kan nerveimpulser ikke ledes optimalt
- Der kan blandt andet opstå lammelser, føleforstyrrelser og problemer med koncentration, motorik og nedsat indlæringssevne



Opbygning af en nervecelle - neuron

Neuronet modtager nervesignaler på dendritterne eller soma. Nervesignalet går derefter gennem aksonet, hvor det omsættes til et kemisk signal. Signalet kan springe med høj hastighed fra indsnævring til indsnævring og hurtigt udbredes i endeknoppe. Uden myelin vil signalet sprede sig ud i hele aksonet og signalets hastighed bliver langsommere.

Northwestern University i Chicago. Sidenhen har han oplært læger fra hospitaler i Sverige, Brasilien og England i behandlingen. I et studie ført på tværs af behandlingsstederne, fandt Burt og hans kollegaer frem til flere positive resultater. Studiet sammenlignede den normale medicinske behandling med stamcelleterapien og der viste det sig, at stamcelleterapien på mange parametre er mere effektiv

end den hidtidige behandling.

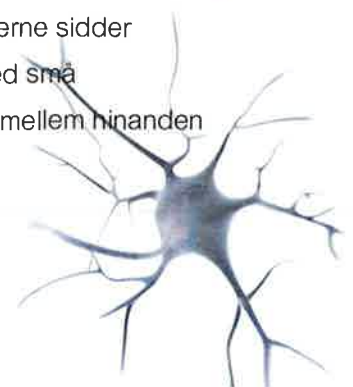
"Grundtanken er forsigtigt at ophæve eller dæmpe det afvigende immunforsvar og bruge immunstamceller til at opbygge et nyt immunforsvar" - Dr.

Richard Burt



Fjenden findes i dig

Multipel sklerose skyldes en nedbrydning af nervecellernes isolerende materiale *myelin*. Dette sker i det centrale nervesystem, som består af hjerne og rygmarv. Her er nervecellernes aksoner omgivet af nogle støtteceller, kaldet for *oligodendrocytter*. Disse besidder evnen til at danne myelinskede. Myelinskederne sidder placeret med små mellemrum mellem hinanden



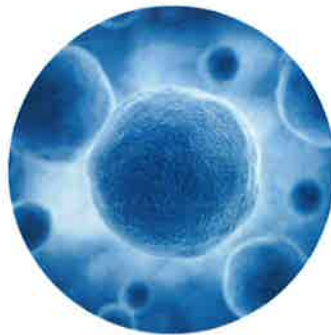
Stamceller

- Uspecialiserede celler. Dette betyder, at de kan udvikle sig til forskellige celletyper
- Udviklingen til en specifik celle sker gennem flere celledelinger
- Kroppens byggesten
- Der findes flere forskellige typer afhængigt af antal celletyper, de kan udvikle sig til og hvilket væv, de stammer fra
- Kan selv finde frem til området, hvor der er behov for dem

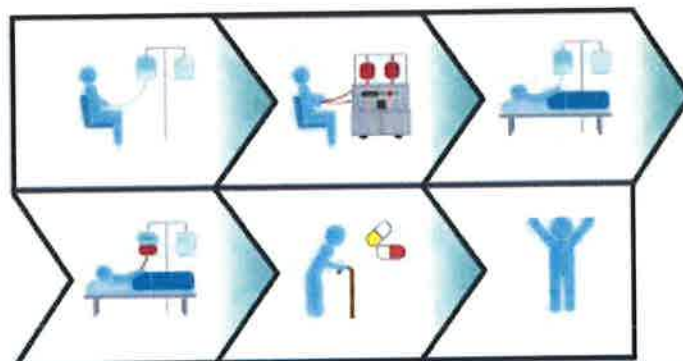
ligesom perler på en perlekæde. Dette øger hastigheden af det signal, som skal sendes igennem aksonet. Signalet kan nemlig hoppe fra perle til perle, i stedet for at brede sig ud til alle sider i én lang kæde. Udover at øge hastigheden af nerveimpulserne, så virker myelin også som beskyttelse af nervecellen, som en fodboldspillers benskiner. Når immunforsvaret derfor lige pludselig går til angreb på oligodendrocyterne, så medfører det massive ødelæggelser. Når



den nedbrudte myelin ikke kan gendannes, efterlades nervecellerne blottet. Dette både forsinker hastigheden af signalerne, men kan også forhindre dem i, overhovedet opstå.



Kommunikationen mellem nervecellerne bliver langsom og ineffektiv. Dette kommer til udtryk i kroppen som lammelser, koncentrationsbesvær og føleforstyrrelser. Det er altså kroppens egne forsvarsmekanismer der går til angreb på rask væv, og derfor kan kroppen ikke genkende fjenden.



Forløb af stamcellebehandling

Ud med det gamle, ind med det nye

For at forhindre nedbrydningen af myelin, må det defekte immunforsvar nedkæmpes og et nyt opbygges. Og det er netop her at behandlingen adskiller sig fra

standardbehandlingen:

Sklerosemedicin bekæmper det gamle immunforsvar, mens stamcellerne opbygger et nyt.

Nulstillingen af immunforsvaret foregår ved kemoterapi. Et par dage

efter kemoterapien gives en vækstfaktor, som får stamcellerne fra knoglemarven til at vandre ud i blodet. Det er netop her blodstamcellerne befinder sig. Herefter samles stamcellerne og nedfryses. Dernæst gives kemoterapi igen. 5 dage efter får patienten stamcellerne tilbage. Stamcellerne



finder selv vej til knoglemarven og sætter sig fast. Så begynder arbejdet med at opbygge et nyt immunforsvar og patienten modtager forebyggende medicin.

En hård kamp

Nulstillingen af



immunforsvaret kommer

ikke uden konsekvenser. Når

immunforsvaret dæmpes,

bliver kroppen mere

modtagelig over for

infektioner. Dette oplevede

Ellen også: "På et tidspunkt

var jeg så dårlig, at jeg lå

med kateter i både blæren

og tarmen i næsten 10

dage. Jeg havde lyst til at

dø og var også ved det."

Derfor er behandlingen med

blodstamceller heller ikke

førstevalg, understreger Dr.

Burt: "Man skal jo veje for

og imod. Det er kun hvis

Copaxone (lægemiddel red.)

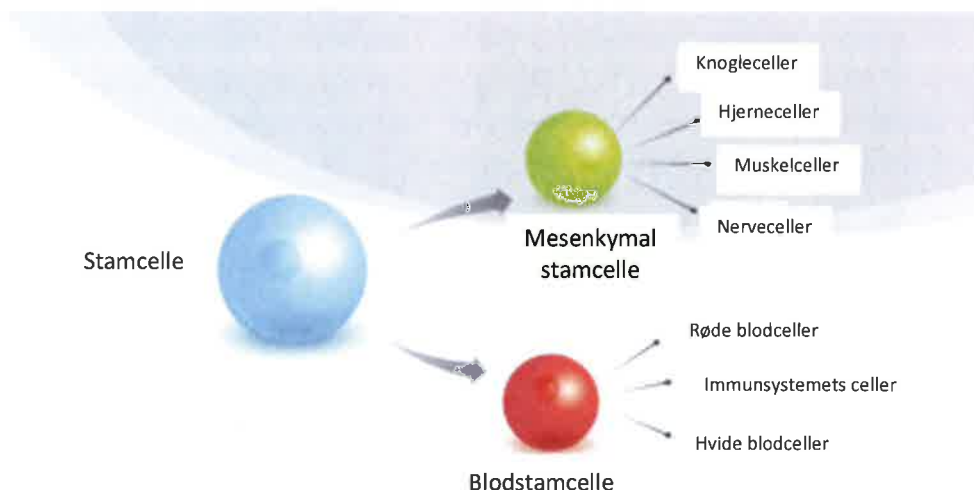
og interferon ikke virker."

Derfor tilbydes behandlingen

kun, hvis sygdoms-

bremsende lægemidler ikke

virker.



Mesenkymale stamceller har potentiale til at kurere sklerose og reparere permanente skader

Ikke alle er egnede

Blodstamcelleterapi egner

sig kun til bestemte

patientgrupper. Man skal

eksempelvis befinde sig i

den attakvise fase af

sygdommen og helst en

aggressiv af slagsen. De

fleste sklerosetilfælde starter

ud som attakvise, men efter

10-15 års sygdom overgår

mange til den

sekundære progressive

fase. Her vil behandlingen

dog ikke have en effekt: "I

sygdommens sene fase er

den ikke længere inflam-

matorisk," forklarer Burt:

"Den er degenerativ, og det

er for sent at give immun-

baseret behandling

og til at stamcellerne virker."

Derfor virker behandlingen

kun ved attakvise multipel

sklerose.

Nye våben

Blodstamcelleterapi og

sklerosemedicin, kan begge

ikke gå ind og reparere de

skader, som sygdommen

allerede har forårsaget.

Men nye studier i såkaldte

mesenkymale stamceller kan

vise sig at være det rette

middel til netop denne

reparation. De har nemlig

egenskaber der gør, at de

kan trænge ind i områder,

hvor de ellers ikke hører til

uden at blive udstødt. På

den måde kan man få dem

til at dæmpe



betændelsestilstande. Men det vigtigste er, at de også kan have evne til at fungere som transportceller, der kan bringe vækstfaktorer ind i hjernen. Det kunne eksempelvis være faktorer som stimulerer gendannelse af myelin. Med mesenkymale stamceller er det ikke nødvendigt at dæmpe immunforsvaret og risikoen for livstruende infektioner er derfor mindre. Hvis dette lykkedes, vil det være muligt at behandle de progressive former for sklerose og måske endda andre hjerne-sygdomme, såsom Parkinsons syndrom.

VIL DU VIDE MERE?

Om sklerose:

[https://www.scleroseforening
en.dk](https://www.scleroseforening
en.dk)



Metaopgave af artiklen ”Stamceller skal kurere sklerose”

I det følgende vil de virkemidler, der er anvendt i artiklen, præsenteres og begrundes i forlængelse med en karakterisering af sprog, layout og vinkling i populærvidenskabelige artikler fra Illustreret Videnskab. Dette gøres ud fra Ciceros Pentagram⁸⁶, som artiklen er bygget op omkring, idet pentagrammet sikrer en god formidling.

Modtager

Det er vigtigt, at indholdet er tilpasset til modtageren. Illustreret Videnskab blev grundlagt med idéen om, at *”selv det sværeste kan formidles, så det bliver spændende og vedkommende for den nysgerrige menigmand.”*⁸⁷ Illustreret Videnskab har derfor en bred målgruppe. Magasinet henvender sig primært til 25-59-årige med interesse for teknologi⁸⁸, men også til endnu yngre og ældre. Da modtageren blot skal have en interesse for teknologi, så kræves det ikke, at de har nogle særlige kvalifikationer for at kunne læse artiklerne. Til at understøtte formidlingen, anvendes der derfor mange illustrationer og figurer. Derfor har dette været et stort fokus i min artikel, hvor jeg har inddraget illustrationer af neuroners opbygning, stamceller og behandlingsforløbet af en stamcelletransplantation. Dette illustrerer de abstrakte begreber, der anvendes i artiklen og samtidig skaber dette også forskellige indgange til artiklen. Populærvidenskabelige artikler læses af lyst og skimmes derfor ofte til at starte med⁸⁹. De forskellige figurer og faktabokse giver på denne måde forskellige indgange til artiklen, samtidig med at de kan læses separat. De skulle dog gerne give læseren lyst til at læse hele artiklen. Sproget er også tilpasset til modtagerens niveau, se under ”Sprog”. Artiklens modtagere er altså menige folk med interesse for teknologi, og derfor anvendes mange illustrationer og et sprog, som er tilpasset modtageren, idet det ikke er et krav, at de har viden om emnet inden de læser.

Afsender

Det er vigtigt at man som afsender fremstår troværdig, ellers mister man modtagerens interesse. Illustreret Videnskab har en høj forventningsetos, idet de har eksisteret lige siden 1984 og generelt er et magasin, som menige danskere kan tilgå, når de søger forklaring på et komplekst naturvidenskabeligt fænomen. Derfor har det været vigtigt at styrke min egen troværdighed gennem artiklen. Jeg har derfor fokuseret på at få opbygget en situationsetos. Dette har jeg gjort ved at inddrage en ekspert, Dr. Richard Burt, idet han er den ledende forsker inden for blodstamcelleterapi. Derfor gives der også en introduktion til hans arbejde, så læseren får et indblik i, hvem han er.

⁸⁶ Håndbogen til dansk, s. 204

⁸⁷ Illustreret Videnskab. Om Illustreret Videnskab.

⁸⁸ Gallup Index DK. Mediekit. Illustreret Videnskab. Halvår 2019.

⁸⁹ Hyldgård, Peter, 2013

Forskere er en af de grupper med højst troværdighed, mens journalister er dem med mindst⁹⁰, og derfor styrker citater og forklaringer fra Burt min argumentation. Der er blandt andet fremhævet et citat, der forklarer hele princippet bag behandlingen: *“Grundtanken er forsigtigt at ophæve eller dæmpe det afvigende immunforsvar og bruge immunstamceller til at opbygge et nyt immunforsvar.”* Min etos styrkes også gennem brugen af faktabokse og en god disponering af artiklen, idet modtagerne føler sig taget ved hånden og talt med frem for til. Dermed styrkes min troværdighed som afsender gennem inddragelse af eksperter, brug af illustrative elementer og disponeringen af artiklen.

Emne

Da artiklen har til formål at docere⁹¹, er det vigtigt at afgrænse emnet, så tilhørerne ikke mister overblik og til dette anvendes relevanskriterierne⁹². Emnet er et alvorligt emne, idet det omhandler sygdom. Fokus i artiklen har været behandlingen, og derfor lagt på den positive forskning, hvor der er håb for fremtiden, frem for det dårlige ved sygdommen. Derfor er der også anvendt grønne faktabokse, som symboliserer håb⁹³ samtidig med farven forbindes med militæret, som vækker kampgejst. I de seneste år har man forsket rigtig meget i forskellige former for stamceller, og derfor øges emnets aktualitet, når behandlingen fokuserer på netop denne terapi. Det væsentlige i emnet er, at behandlingen måske er mere effektiv end de nuværende behandlinger, og derfor særligt interessant for pårørende eller syge. Identifikation skabes ved at tage udgangspunkt i Ellen, da modtageren på denne måde får et ansigt på og i langt højere grad kan identificere sig med sygdommen. Derfor har jeg også valgt at inddrage et citat, hvor hun beskriver, hvor hård behandlingen har været: *“På et tidspunkt var jeg så dårlig, at jeg lå med kateter i både blæren og tarmen i næsten 10 dage. Jeg havde lyst til at dø og var også ved det.”* Sensationen ligger i selve behandlingen, men også i de fremtidige behandlinger, som man arbejder på at kunne udnytte. Dette lægger også op til fascinationen og fremtiden, hvor stamceller sættes i et større perspektiv i form af, at de måske kan anvendes til at helbrede andre neurologiske sygdomme end sklerose. Emnet er altså formidlet efter relevanskriterierne for at sikre en interessant formidling og afgrænse emnet.

Omstændigheder

Da artiklen skal kunne publiceres i Illustreret Videnskab opstilles der visse krav og begrænsninger til formatet. Artiklen skal blandt andet udformes efter Illustreret Videnskabs målgruppe, og dette sætter helt andre krav end hvis artiklen skulle udgives i Ekstra Bladet. Illustreret Videnskab har en bred målgruppe, med læsere der er interesserede for teknologi, mens Ekstra Bladets ikke nødvendigvis har denne interesse, men i højere grad drives af underholdning. Derudover skal artiklen kunne publiceres i et magasin, hvor illustrationer og billedtekster spiller en stor rolle. Undersøgelser har vist, at det første

⁹⁰ Ibid.

⁹¹ Borup, Helle, 2011, s. 71

⁹² Udvidet model af nyhedskriterierne, så de også indeholder fascination, mytedræber, fremtiden og rekorder.

⁹³ Olesen, Jacob. Grøn. Farvesymbolik.

mange læser i en avis, er billedtekster⁹⁴ og derfor er der også billedtekster til billederne i artiklen. For at fastholde læserens opmærksomhed er artiklen derfor også opbygget efter "Hey-you-see-so"-modellen. "Hey" i form af manchetten, hvor behandlingen beskrives som værende "et effektivt våben mod sklerose". Herved fanges læserens opmærksomhed. Dernæst kommer narrativet med Ellen, som øger relevansen, idet læseren kan identificere sig med hende og håber, at den forhåbentlig kan gentages hos andre syge. Dette er altså "You". Så kommer hovedafsnittet "See", hvor baggrunden for og behandlingen i sig selv beskrives. Til slut sættes det op i et større perspektiv "So", hvor det *breakes* at der er mere forskning på vej. Gennem modellen fastholdes læserens opmærksomhed. Derudover, er teksten længere, idet den skal kunne publiceres i et magasin. Hvis den skulle publiceres på nettet, ville den have været kortere og haft et anderledes layout, idet internetlæsere generelt er mere utålmodige⁹⁵ og skimmer tekster igennem. Således udformes artiklen efter Illustreret Videnskabs principper ved at have fokus på teknologi gennem "Hey-you-see-so"-modellen for at imødekomme læseren og fastholde opmærksomheden.

Sprog

For at skrive en god formidlende artikel er det vigtigt, at sproget i høj grad tager læseren ved hånden. Derfor har der været fokus på at møde modtageren i øjenhøjde. Til dette har jeg anvendt sammenligninger: "*ligesom perler på en perlekæde*". På denne måde bliver abstrakte beskrivelser omvendt til nogle dagligdagsting, alle har kendskab til. I stedet for "sygdomsmodificerende midler" anvendes "sygdomsbremsende midler", så mængden af fremmede og tunge ord mindskes. Der er for så vidt muligt forsøgt i sætninger, hvor fagbegreber introduceres at lave dem korte, så de ikke er for informationstunge. Desuden understøtter illustrationerne hovedteksten, samtidig med at de kan ses selvstændigt grundet billedteksten. Derudover, har jeg anvendt en kamp-diskurs. Dette har jeg valgt, idet man er i krig med sygdommen og gerne vil nedkæmpe den. Diskursen ses blandt andet i ækvivalenskæden "våben - slag - kampen - fjenden". Ydermere, er der gennem artiklen primært brugt logos. Illustreret Videnskab anvender primært logos som appellform, idet de beskæftiger sig med naturvidenskabelige emner og anvender figurer, statistikker og fakta. Derudover er der en logisk disponering, der er let og klar og understøtter logos⁹⁶. Denne er forsøgt gennem "Hey-You-See-So"-modellen. Samtidig anvender de også patos. Dette skal forstås som at de skaber en følelse af virkeliggørelse, *evidentia*⁹⁷. Mange af artiklerne starter ud med et lille narrativ⁹⁸, for eksempel den dag, en forsker gjorde et banebrydende fund. Dog er artiklerne ikke personbårne, der holdes stadig et videnskabeligt fokus. Dette er også forsøgt i min artikel, idet jeg har taget udgangspunkt i Ellens historie. Sproget i artiklen skal altså tilpasses til modtagerne, samtidig med at det skal understøtte

⁹⁴ Hyldgård, Peter, 2013

⁹⁵ Borup, Helle, s. 80

⁹⁶ Ibid, s. 50

⁹⁷ Ibid, s. 51.

⁹⁸ Rienecker m.fl., 2008, s. 136

afsenderens troværdighed, og dette gøres i artiklen gennem appelformerne, især logos og gennem sproglige virkemidler såsom sammenligninger.

Konklusion

Multipel sklerose er en autoimmun sygdom, hvor myelinet omkring aksonerne i det centrale nervesystem nedbrydes. Dette fører til forskellige neurologiske symptomer, herunder føleforstyrrelser, lammelser og kognitive problemer. Hidtil har man anvendt medicinsk sygdomsmodificerende behandling, men nyere undersøgelser viser, at blodstamcelleterapi kan have en bedre effekt på sygdommen. Dog er det nødvendigt med flere undersøgelser, for at bekræfte dette. Der findes også udfordringer ved behandlingen, idet den kun er effektiv på patienter med et særligt aggressivt forløb med en varighed på under 10 år. Derudover er behandlingen meget hård, når immunforsvaret nulstilles og dette mindsker patientgruppen, der kan modtage behandlingen yderligere. Behandlingen kan desuden heller ikke reparere de permanente skader, som sygdommen har forårsaget. Som løsning på dette, forskes der derfor i en ny og mildere form for stamcelleterapi med mesenkymale stamceller. Illustreret Videnskabs artikler er præget af mange illustrationer, figurer og et sprog, som i høj grad understøtter, at deres målgruppe ikke behøver at have baggrundsviden, inden for de emner, som mediet behandler. Deres fokus ligger på det teknologiske aspekt, samtidig med at de skaber identifikation. Derfor er mulighederne ved stamcelleterapi formidlet med et særligt fokus på illustrationer, som understøtter emnet, let sprog og brug af sammenligninger som sprogligt virkemiddel til at komme modtageren i møde.

Litteraturliste

Borup, Helle. Ud med sproget: Grundbog i retorik for gymnasiet og HF. Frydenlund, 2. udgave, 1. oplag 2011

Dansk sygeplejeråd. Neurologi og neurokirurgi. Nyt nordisk forlag Arnold Busck København, 2000.

Egebo, Lone Als, Jane Sundbæk Johansen, Frank Grønlund Jørgensen, Tine Schroeder Mantoni og Hanne Wolff: Bioteknologi A, bind 2. Nucleus, 1. oplag, 1. udgave 2018.

Egebo, Lone Als, Jane Sundbæk Johansen, Frank Grønlund Jørgensen, Tine Schroeder Mantoni og Hanne Wolff: Bioteknologi A, bind 3. Nucleus, 1. oplag, 1. udgave 2019.

Gade, Anders, Christian Gerlach, Randi Starfelt og Palle Møller Pedersen. Klinisk neuropsykologi. Frydenlund, 2009.

Hyldgård, Peter. Slip din viden løs: Håndbog i faglig formidling. e-bog. Videnskab.dk, 2013.

Hyttel, Poul. Stamceller - biologi, potentialer og risici. Københavns Universitet. Besøgt d. 13.03.2020
https://www.science.ku.dk/oplev-science/gymnasiet/undervisningsmaterialer/boeger/bog_biotek_forsk/filer/14_stamceller.pdf

Håndbogen til dansk I-bog. Dansk lærerforening / Systime A/S 2020
<https://hbdansk.systime.dk/index.php?id=204&L=0>

Larsen, Ole Schultz. Håndbog til dansk. Systime A/S, iBog

Reinecker, m.fl. Skriv en artikel. Samfundslitteratur, 2008.

Steen-Andersen, Anne Mette. Stamceller har potentiale til at kurere sklerose. Dagens medicin nr. 20, 3. november 2017.

Sørensen, Per Soelberg, Olaf B. Pausen og Flemming Gjerris. Nervesystemets sygdomme: Neurologi for fysioterapeuter, ergoterapeuter og andet neurologisk personale. Gads forlag, 2016. 4. udgave, 1. oplag.

Wolf, Troels. Husk hjernen! Gyldendal, 1. udgave, 1. oplag, 2012

Hjemmesider

Burt, Richard K. m.fl. Effect of Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell transplantation vs Continued Disease-Modifying Therapy on Disease Progression in Patient with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Jama Network. Publiceret 15.01.2019. Besøgt d. 12.03.2020
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6439765/#note-JPC180011-1-s>

Illustreret Videnskab. Om Illustreret Videnskab. Besøgt d. 28.03.2020

<https://illvid.dk/om-illustreret-videnskab/illustreret-videnskab>

Gallup Index DK. Illustreret Videnskab. Mediekit. Halvår 2019. Besøgt d. 30.03.2020

<https://mediekit.dk/print/illustreret-videnskab/>

Minmedicin. Avonex. Besøgt d. 25.03.2020

<https://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2091>

Minmedicin. Copaxone. Besøgt d. 25.03.2020

<https://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2889>

Minmedicin. Rebif. Besøgt d. 25.03.2020

<https://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2184>

Minmedicin. Tecfidera. Besøgt d. 25.03.2020.

<https://min.medicin.dk/Medicin/Praeparater/7399>

Olesen, Jacob. Grøn. Farvesymbolik. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.farvesymbolik.dk/groen/>

Scleroseforeningen. Der er forskellige muligheder for medicinsk behandling, hvis du har sclerose.

Besøgt d. 12.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/der-er-forskellige-muligheder-medicinsk-behandling-hvis-du-har>

Scleroseforeningen. Der findes tre former for sclerose. Besøgt d. 13.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/hvad-er-sclerose/der-findes-tre-former-sclerose>

Scleroseforeningen. Disse symptomer og følgevirkninger kan du opleve ved sclerose. Besøgt d.

25.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/hvad-er-sclerose/disse-symptomer-og-foelgevirkninger-kan-du-opleve-ved-sclerose>

Scleroseforeningen. Eksperimentel behandling. Besøgt d. 12.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/eksperimentel-behandling>

Scleroseforeningen. Få alle tallene om sclerose. Besøgt d. 12.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-og-nyt/hvad-er-sclerose/fa-alle-tallene-om-sclerose>

Rudbeck, Gitte. Ni spørgsmål til Scleroseforeningens direktør om stamcellebehandling af sclerose i Danmark, 21. august 2016. Besøgt d. 13.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyhed/ni-spørgsmål-til-scleroseforeningens-direktør-om-stamcellebehandling-af-sclerose-i-danmark>

Scleroseforeningen. Problemer med danske blodstamcellepatienter, 11.01.2015. Besøgt d. 27.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyheder/problemer-med-danske-blodstamcellepatienter>

Scleroseforeningen. Sygdomsbremsende behandling kan hjælpe mod sclerose. Besøgt d. 25.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/viden-om/diagnose-og-behandling/medicinsk-behandling/sygdomsbremsende-behandling-kan-hjaelpe-mod>

Scleroseforeningen. Sådan forløber en blodstamcellebehandling (HSCT), 27.07.2017. Besøgt d. 27.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyheder/sadan-forlober-en-blodstamcelle-behandling-hsct>

Scleroseforeningen. Video: Revolutionerende behandling af sclerose med blodstamceller, 28.10.2016. Besøgt d. 23.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyheder/video-revolutionerende-behandling-af-sclerose-med-blodstamceller>

Formidlende artikel:

Biogen Idec Denmark. En bog om multipel sklerose. Biogen Idec Denmark, 2014.

Figurer

Billede af Ellen: Scleroseforeningen. Stamcellebehandling har stoppet Ellens angreb - "Jeg har det simpelthen så godt!", 21.08.16. Besøgt d. 27.03.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyheder/stamcellebehandling-har-stoppet-ellens-angreb-jeg-har-det-simpelthen-saa-godt>

Blodcelle: Pngfuel. Red blood cell. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.pngfuel.com/free-png/nqvbz>

Blodceller: Pngfuel. Blood cell. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.pngfuel.com/free-png/uvjyf>

Blå stamcelle: Pngfuel. Stem cell. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.pngfuel.com/free-png/rrnfg>

Dr. Burt: Medscape. Chemotherapy for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis? 16.01.19. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.medscape.com/viewarticle/907414>

Hjerne: Pngfuel. Brain 3D model. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.pngfuel.com/free-png/dhoee>

Figur over mesenkymale stamceller: Scleroseforeningen. Hæmato - hvad - for - noget? 18.08.16. Besøgt d. 01.04.2020

<https://www.scleroseforeningen.dk/nyheder/hæmato-hvad-noget>

Forløb af stamcellebehandling: Jespersen, Freja, Fischer-Nielsen, Anna, Lykke Petersen, Morten & Blinkenberg, Morten: Autolog stamcellebehandling til patienter med multipel sklerose, Ugeskriftet.dk, 2019. (Bilag 3)

Forsidebillede af neuroner: Pngfuel. Neuron. Besøgt d. 01.04.2020 <https://www.pngfuel.com/free-png/ahypp>

Neuron: Pngfuel. Blue nerve. Besøgt d. 01.04.2020

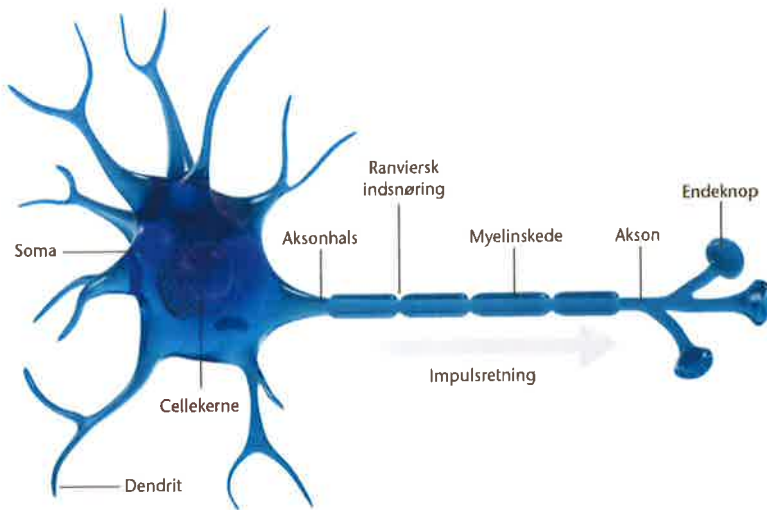
<https://www.pngfuel.com/free-png/oeagn>

Opbygning af neuron: Dreamstime. Oligodendrocyte or oligodendroglia. Besøgt d. 01.04.2020

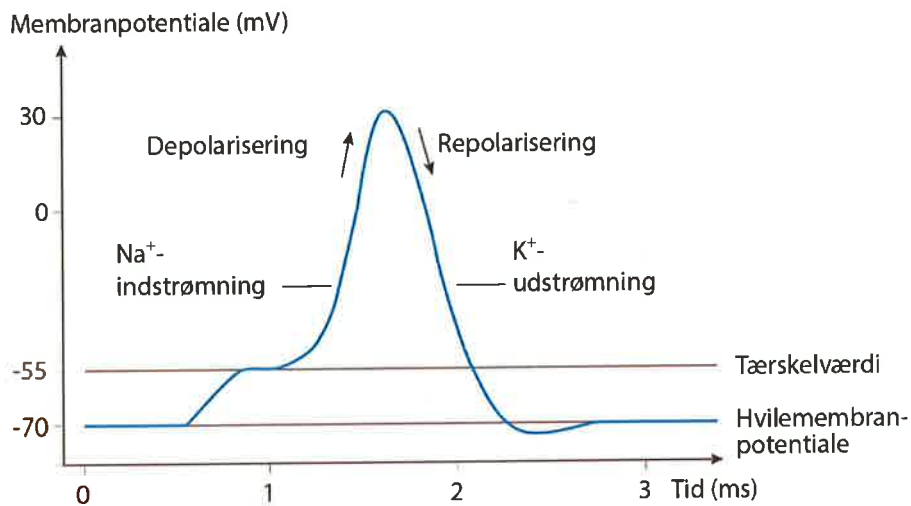
<https://www.dreamstime.com/stock-illustration-oligodendrocytes-oligodendroglia-to-provide-support-to-axons-to-produce-myelin-sheath-which-insulates-axons-form-image47562577>

Bilag

Bilag 1: Figur over neuronets opbygning¹.



Bilag 2: Graf over ændringen af membranpotentialer når aktionspotentialer udløses². Her ses blandt andet depolarisering, repolarisering og hvilemembranpotentialer.



¹ Nucleus. Bioteknologi A, bind 2, figur 325.

<https://www.nucleus.dk/component/productfiguremanager/figuregroup/?id=56:3%20-%20Lunger%20og%20åndedræt>

² Ibid., figur 331

<https://www.nucleus.dk/component/productfiguremanager/figuregroup/?id=56:3%20-%20Lunger%20og%20åndedræt>

Bilag 3

Autolog stamcellebehandling til patienter med multipel sklerose

Freja Jespersen¹, Anne Fischer-Nielsen², Søren Lykke Petersen³ & Morten Blinkenberg¹

STATUSARTIKEL

- 1) Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet
- 2) Stamcellesektionen, Blodbanken, Rigshospitalet
- 3) Klinik for Blodsygdomme, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2019;181:V03190186

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, autoimmun, demyeliniserende sygdom i centralnervesystemet. Det er den hyppigst forekommende neurologiske sygdom hos yngre voksne, og ca. 16.000 mennesker lever med sygdommen i Danmark. Sygdomsudviklingen kan i varierende grad bremses ved en række medicinske behandlingstilbud [1].

I mere end 20 år har man behandlet MS med autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (AHST). Det første pilotforsøg blev offentliggjort i 1997 [2], og adskillige studier er siden blevet publiceret. I Danmark udføres AHST ved MS på Rigshospitalet i et samarbejde mellem Dansk Multipel Sclerose Center, Blodbankens stamcellesektion og Klinik for Blodsygdomme.

Formålet med denne artikel er at fremlægge de nuværende behandlingsprincipper ved autolog stamcellebehandling, indikation, effektivitet, samt bivirkninger og sikkerhed.

RATIONALET BAG STAMCELLEBEHANDLINGEN

Ud over genetisk disposition menes flere eksterne faktorer at initiere de endnu ukendte mekanismer bag udviklingen af MS. Særligt har man mistanke om Epstein-Barr-virus [3], D₃-vitaminmangel [4], rygning [5] og fedme [6]. Disse faktorer antages at medvirke til initieringen af en abnorm regulering og migration over blodhjerne-barrieren af proinflammatoriske CD4⁺-T-celler, cytotoxiske CD8⁺-T-celler, B-celler og makrofager [7]. Rationalet bag AHST er således at stoppe denne udvikling ved ablation af det abnorme og autoreaktive

immunsystem med efterfølgende udvikling af et tilsigtet naivt immunsystem og genudviklet selvtoletrans.

PROCEDUREN BAG AUTOLOG STAMCELLETRANSPLANTATION

Proceduren består overordnet af høst og nedfrysning af patientens blodstamceller, kemoterapi, som slår immunsystemet ned, og tilbageindgift af patientens blodstamceller for at genudvikle det nye immunsystem (Figur 1). For at kunne høste stamcellerne mobiliseres de fra knoglemarven til blodet ved hjælp af kemoterapi (cyclophosphamid (CY)) efterfulgt af granulocytokolonistimulerende faktor [8]. Herefter høstes cellerne fra blodet ved hjælp af leukaferese, hvorefter de nedfryses. Efter 3-6 uger startes konditioneringsregimet, den egentlige højdosiskemoterapi, som kan have varierende intensitet (høj, intermediær eller lav intensitet). Det lavintense regime er sædvanligvis CY og antithymocytglobulin (ATG), det intermediære regime udgøres af bis-chloroethylnitrosourea, Ara-C, etoposid og melphalan (BEAM) + ATG og det højintense regime består typisk af busulfan og CY. Lavt eller intermediært intenst regime er anbefalet af European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ved behandling af MS [8]. Efter afsluttet kemoterapi får patienten reinfunderet blodstamcellerne.

Som følge af behandlingen bliver patienten neutropen med risiko for infektioner og i værste fald sepsis med en betydelig mortalitetsrisiko. Patienten er derfor under forløbet indlagt i ca. tre uger og får bredspektret antibiotisk, antifungal og antipyretisk profylakse, indtil immunforsvaret er genopbygget. Under behandlingen er der risiko for behandlingsrelateret toksicitet og sene komplikationer, såsom sekundær autoimmunitet, maligne sygdomme og sene endokrine effekter [9-12]. Efter udskrivelsen henvises patienten til specialiseret genoptræning.

KLINISKE STUDIER

I denne artikel er der inkluderet 14 publicerede kliniske studier [13-26], der omhandler AHST af patienter med MS siden 2010 (Tabel 1 og Tabel 2).

Behandlingseffekt

Effekten af AHST vurderes typisk på følgende parame-

HOVEDBUDSKABER

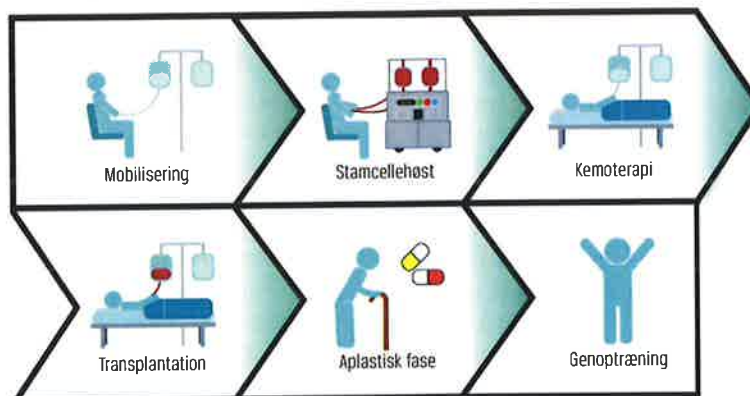
- ▶ Autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation (AHST) har gennem de seneste 20 år vist sig som en potentielt overlegen og effektiv behandling af multipel sklerose (MS) hos yngre patienter med recidiverende-remitterende MS samt kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet.
- ▶ Øget intensitet af konditioneringsregime er associeret med flere komplikationer og muligvis også øget mortalitet, hvorfor man i Danmark har valgt lavintensitetsregi med cyclophosphamid, hvor effekten ikke er dokumenteret at være dårligere.
- ▶ Yderligere forskning forventes at besvare væsentlige spørgsmål om, hvor effektivt og sikkert AHST er i forhold til eksisterende medicinske behandlingstilbud og placeringen af AHST i MS-behandlingsalgoritmen.

tre: progressionsfri andel af patienter vurderet ved Expanded Disability Status Scale (EDSS), hvor man angiver neurologisk funktionsnedsættelse på en skala fra 1 til 10, attackfri andel vurderet ved kliniske angreb, MR-skanningsaktivitetsfri andel vurderet på antal nye læsioner set på MR-skanning samt eventfri andel, hvilket er den samlede andel af patienter, som er fri for sygdomsaktivitet målt på de første tre parametre. Opfølgingsperioden varierer fra studie til studie, hvilket komplicerer sammenligning på tværs af studierne. Den mest anvendte parameter er progressionsfri andel efter fem år, der de seneste ti år har ligget på 66-91% (Tabel 2) [14, 17, 22, 23, 26].

Der er indtil nu publiceret to prospektive studier, hvor man har sammenlignet AHST med standard MS-behandling. Det seneste er et randomiseret fase 2-forsøg, hvor man har sammenlignet AHST med behandling med standard sygdomsmodificerende medicin (DMT) [26]. I gruppen, som fik AHST, opnåede man en progressionsfri andel efter fem år på 99% mod en progressionsfri andel efter fem år på 38% i gruppen, som fik DMT. I løbet af det første år forbedrede AHST-gruppen EDSS fra gennemsnitlig 3,4 til 2,4, hvor der skete en forværring fra 3,3 til 4,0 i DMT-gruppen. I et andet fase 2-forsøg sammenlignede man AHST med behandling med mitoxantron (MT), hvilket er en kemoterapeutisk behandling, der anvendes ved højaktiv MS

FIGUR 1

Behandlingsforløb.



[19]. AHST viste sig at være MT-behandling overlegen med ingen nye læsioner set på MR-skanning i AHST-gruppen mod nye læsioner hos 56% af patienterne i MT-gruppen.

Prognostiske faktorer

En række faktorer påvirker effekten af AHST ved MS, herunder MS' forløbsform, EDSS, sygdomslængde, al-

TABEL 1

Patientdemografi

Reference	Populationsstørrelse, n: MS-type	Alder, år, median (interval)	EDSS, median (interval)	Sygdomslængde, år, median (interval)	MR-skanningsaktivitet, n (%)	Intensitetsniveau
Hamerschlag <i>et al</i> , 2010 [20]	41: 4 RR + 33 SP + 4 PP	42 ^a (27-53)	6,5 (4,0-7,0)	- (2-22)	8 (22,9) ^c	Intermediært-lavt
Krasulova <i>et al</i> , 2010 [21]	26: 11 RR + 15 SP	33 (19-44)	6,0 (2,5-7,5)	7 (2-19)	-	Intermediært
Fassas <i>et al</i> , 2011 [18]	35: 1 RR + 19 SP + 11 PP + 4 RP	40 (19-54)	6,0 (4,5-8,0)	7 (1-18)	12 (34,3)	Højt-intermediært
Xu <i>et al</i> , 2011 [25]	36: 36 SP	35 (20-51)	6,5 (4,5-9,0)	6 (0,6-28)	-	Intermediært
Chen <i>et al</i> , 2012 [16]	25: 3 RR + 19 SP + 1 PP + 2 RP	37 (15-64)	8,0 (3,0-9,5)	4 (0,6-12,25)	14 (56,0)	Højt-intermediært
Mancardi <i>et al</i> , 2012 [22]	74: 33 RR + 41 SP	35,7 ^a (16-53)	6,5 (3,5-9)	11,2 ^a (1-28)	32 (71,1) ^b	Intermediært
Burman <i>et al</i> , 2014 [14]	48: 40 RR + 5 SP + 2 PP + 1 PR	31 ^a (9-52)	6,0 (1,0-8,5)	6,25 ^a (0,33-25)	25 (52,1)	Intermediært-lavt
Burt <i>et al</i> , 2015 [15]	145: 118 RR + 27 SP	37 (18-60)	4,0 (3,0-5,5)	5 (0,75-22)	84 (57,9)	Lavt
Curro <i>et al</i> , 2015 [17]	7: 7 RR	28 (23-38)	6,0 (5,0-7,0)	5 (4-12)	-	Lavt
Mancardi <i>et al</i> , 2015 [19]	9: 2 RR + 7 SP	36 ^a (22-46)	6,5 (2,5-7,5)	10,5 (5-20)	-	Intermediært
Shevchenko <i>et al</i> , 2015 [24]	99: 43 RR + 35 SP + 18 PP + 3 PR	34,6 ^a (18-54)	3,5 (1,5-8,5)	5 (0,5-24)	40 (40,4)	Lavt
Atkins <i>et al</i> , 2016 [13]	24: 12 RR + 12 SP	34 (24-45)	5,0 (3,0-6,0)	5,8 (1,3-11,2)	-	Højt
Nash <i>et al</i> , 2017 [23]	24: 24 RR	37 (26-52)	4,5 (3-5,5)	4 (1-12)	10 (41,7)	Intermediært
Burt <i>et al</i> , 2019 [26]	55: 55 RR	34 (18-54)	3,0 (1,5-6,5)	4,67 (0,75-14)	-	Lavt

EDSS = Expanded Disability Status Scale; MS = multipel sklerose; PP = primær progressiv; RR = recidiverende-remitterende; SP = sekundær progressiv.

a) Mean.

b) n = 45.

c) n = 35.

der og aktivitet set på MR-skanning. Disse faktorer har alle betydning for omfanget af aktiv inflammation i centralnervesystemet (CNS).

MS har tre forløbsformer, som responderer forskelligt på AHST: recidiverende-remitterende MS (RRMS), sekundær progressiv MS (SPMS) og primær progressiv MS (PPMS). I 2010 fandt *Krasulova et al* signifikant forskel på andelen af progressionsfrie patienter ved RRMS og SPMS på hhv. 84% og 60% efter tre år [21]. Dette er siden blevet reproduceret [22, 24]. I 2015 viste *Burt et al* i et stort studie med 145 patienter, at patienter med RRMS faktisk forbedrede EDSS efter AHST, hvilket ikke lykkedes hos patienter med SPMS [15]. *Fassas et al* fandt desuden, at gruppen med PPMS kun havde 1,5 år til sygdomsprogression efter AHST mod 5,4 år hos grupperne med RRMS og SPMS [18]. Tolkningen af disse resultater er, at effekten af AHST er begrænset

ved PPMS, da denne form er domineret af kronisk CNS-inflammation og degeneration [27].

En højere EDSS har vist sig at være signifikant forbundet med en ringere prognose efter AHST. *Hamerschlak et al* fandt i 2010, at patienter med EDSS over 7 i højere grad oplevede progression og forværret EDSS efter AHST end patienter med en EDSS under end 7 [20]. Dette er siden blevet reproduceret [17]. Endelig fandt *Atkins et al* i 2016, at flertallet af de patienter, som opnåede forbedring af EDSS, havde en relativt lav Multiple Sclerosis Severity Score (EDSS normaliseret i forhold til sygdomslængde) [13].

Ved sygdomslængde under fem år er der fundet en signifikant forbedret prognose efter AHST [14, 18, 21, 22]. Tilsvarende fandt *Burt et al* en signifikant forskel på prognosen ved sygdomslængde over eller under ti år [15]. Den forbedrede prognose ved lavere EDSS og

TABEL 2

Opfølgning og behandlingseffekt.

	Opfølgingsperiode		Progressionsfri andel, %	Attakfri andel, %	MR-skannings-aktivitetsfri andel, %	Eventfri andel, %	Behandlingsrelaterede dødsfald, n
	mdr., median (interval)	år					
<i>Hamerschlak et al</i> , 2010 [20]	CY-ATG: 24	2	-	-	100	70	3
	BEAM: 36	3	-	-	100	48	
<i>Krasulova et al</i> , 2010 [21]	66 (11-132)	3	71	-	-	-	
		5	-	-	-	-	
		6	29	-	-	-	
<i>Fassas et al</i> , 2011 [18]	135,6 (19,2-176,4)	15	25	-	-	-	2
<i>Xu et al</i> , 2011 [25]	48,92 (10-91)	7,5	83	63	-	-	
<i>Chen et al</i> , 2012 [16]	59,6 (4,5-111)	3	74	-	-	-	8
		5	-	-	-	-	
		6	65	-	-	-	
		9	48	-	-	-	
<i>Mancardi et al</i> , 2012 [22]	48,3 (0,8-126)	5	66	-	-	-	2
<i>Burman et al</i> , 2014 [14]	47,4* (12-108)	5	77	87	85	68	-
<i>Burt et al</i> , 2015 [15]	24 (6-60)	4	87	80	-	-	-
<i>Curro et al</i> , 2015 [17]	60 (60-60)	3	-	-	14	-	-
		5	71	86	-	-	-
<i>Mancardi et al</i> , 2015 [19]	48 (36-48)	3	-	-	-	-	-
		4	43	-	100	-	-
<i>Shevchenko et al</i> , 2015 [24]	48,9	4	-	-	-	80	-
		5	-	-	-	-	-
		6	-	-	-	-	-
		8	83	-	-	-	-
<i>Atkins et al</i> , 2016 [13]	80,4 (46,8-152,4)	3	-	100	100	70	1
<i>Nash et al</i> , 2017 [23]	62 (12-72)	5	91	87	86	69	
<i>Burt et al</i> , 2019 [26]	24 (6-60)	2	98	92	-	93	
		3	95	90	-	90	
		4	90	85	-	79	
		5	90	85	-	79	

a) Mean = bis-chloroethylnitrosourea, Ara-C, etoposid, melphalan; CY-ATG = cyclophosphamid-antithymocytglobulin.

kortere sygdomsvarighed skyldes formentlig reduceret inflammatorisk byrde i CNS [28] og lavere risiko for kronisk sygdomsudvikling [21].

Alder over 35 år har vist sig at være associeret med en dårligere prognose efter AHST end alder under 35 år [18, 21]. *Krasulova et al* fandt i deres studie, at alle patienter, der var ældre end 35 år, oplevede sygdomsprogression inden for fire år [21], hvilket er bekræftet i senere studier [18, 22].

Sygdomsaktivitet set på MR-skanning ved *baseline* er i flere studier blevet undersøgt som en prognostisk faktor. *Fassas et al* fandt i 2011, at andelen af progressionsfrie patienter efter 15 år var fire gange større i gruppen med aktive læsioner set på MR-skanning inden AHST end i gruppen uden [18]. Den progressionsfrie andel efter fem år har tilsvarende vist sig at være fordoblet hos patienter med MR-skanningsaktivitet ved *baseline* i forhold til patienter uden [14, 22]. Disse resultater tyder på, at aktiv CNS-inflammation påvist ved MR-skanningsaktivitet, er en vigtig prognostisk faktor ved AHST.

Patienter, der er udvalgt på forløbsform, EDSS, sygdomslængde, alder og aktivitet på MR-skanning har øget udbytte af behandlingen, da sygdommen primært vil være domineret af akut inflammation frem for degeneration, som præger den sene fase af sygdommen [29]. Dette blev understreget af *Nash et al* i 2017, hvor udelukkende patienter med RRMS og kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet blev inkluderet. De kunne efter en opfølgingsperiode på gennemsnitligt fem år præsentere en progressionsfri andel på 91%, en attackfri andel på 87%, en MR-skanningsaktivitetsfri andel på 86% og en samlet eventfri andel på 69% [23], hvilket siden er blevet reproduceret [26].

Komplikationer og mortalitet

Komplikationer i forbindelse med AHST inddeles i tidlige (< 100 dage efter AHST) og sene (> 100 dage efter AHST) (Tabel 3). De tidlige komplikationer opstår oftest i den neutropene fase, hvor patienten er sårbar over for infektioner og i risiko for at udvikle sepsis. Omfanget af komplikationer har vist sig at være associeret til behandlingsregimet [12]. I *Hamerschlak et al's* studie havde hhv. 40% og 35% tidlige og sene komplikationer i gruppen, der fik lav intensitet (CY), hvorimod de tilsvarende tal for gruppen, der fik intermedier intensitet (BEAM) var hele 71% og 63% [20].

Den største bekymring ved AHST er mortaliteten, som dog har været dalende, siden de første behandlingsforsøg blev udført [12]. En stor metaanalyse har vist, at før 2005 lå mortaliteten på 3,6%, men den er faldet til 0,3% efter 2005 [30]. Denne reduktion skyldes forbedret praksis med færre komplikationer, øget behandlingserfaring og en væsentlig patientselektion. Metaanalysen viste desuden, at patienter med EDSS

TABEL 3

Komplikationer.

Tidlige
Neutropen feber
Mukositis
Diarré
Sepsis
Bakterielle infektioner
ATG-feber/allergi
Cytopeni
Bakteriæmi
Varicella zoster-reakivering
Svampeinfektion
Viral infektion
Amenoré
CMV- og/eller EBV-reakivering
Anæmi
Gastrointestinale problemer
Herpes simplex-reakivering
Elektrolytforstyrrelser
Hypertension
Eleverede leverenzymniveauer
Sene
Tilbagevendende infektioner
Herpes zoster
Neoplasi
Sekundær autoimmunitet
Thyroideasygdomme

ATG = antithymocytglobulin; CMV = cytomegalovirus;
EBV = Epstein-Barr-virus.

over 5,5 havde en mortalitetsrisiko på 3,2% mod kun 0,3% for patienter med lavere EDSS [12].

Valg af regime har betydning for mortalitet. Behandlingsrelaterede dødsfald er ofte beskrevet i studier med intermedier eller højintensiv behandlingsregime [13, 16, 18, 20, 22]. *Atkins et al* viste i 2016 overbevisende effekt ved højintensiv regime med busulfan, hvor ingen patienter oplevede attack i løbet af de tre års opfølgning. Dog døde en ud af 24 patienter af levernekrose forårsaget af busulfan [13]. Tilsvarende havde *Fassas et al* brugt højintensiv regime med busulfan og registrerede i denne gruppe to behandlingsassocierede dødsfald ud af ti patienter [18].

Den rigtige behandlingskandidat

Patientselektion er essentiel for at opnå den bedste mulige prognose og den mindste risiko for behandlingsrelaterede dødsfald. EBMT beskrev i 2012 den ideelle patient som en patient med RRMS med kliniske og radiologiske tegn på høj inflammatorisk aktivitet og forværring af symptomerne trods en eller flere godkendte behandlinger [8]. I Danmark er behandlingsindikationen (Tabel 4) formuleret i henhold til dette, og

TABEL 4

Danske behandlingsindikationer.

Alder	10-50 år
Sygdomslængde	< 10 år
Forløb	Aggressiv RRMS Alvorlige attacker trods MS-behandling Aktivitet på MR-skanning
EDSS	3,0-6,0

EDSS = Expanded Disability Status Scale; MS = multipel sklerose;
RR = recidiverende-remitterende.

patienterne tilbydes som standard lavintensitet (CY), hvorved den bedst mulige effekt opnås med mindst risiko for komplikationer og dødsfald.

FREMIDIGE UDSIGTER

Effekt og komplikationer ved AHST er overvejende baseret på retrospektive og ikke-randomiserede studier fraset enkelte etarms- [13, 23] og toarms- [19, 26] fase 2-forsøg siden 2010. Der er derfor fortsat behov for større, longitudinelle, randomiserede studier, hvor man sammenligner effekt og sikkerhed ved AHST med andre medicinske behandlingstilbud mod MS.

Danmark deltager i et samarbejde med Norge og Sverige i et randomiseret kontrolleret studie, hvor man undersøger effekt og sikkerhed ved AHST vs. behandling med alemtuzumab, cladribin eller ocrelizumab, som skønnes at være nogle af de mest effektive medicinske behandlinger ved MS. Flere lignende randomiserede studier er på vej fra USA, Italien og Storbritannien. Resultaterne herfra vil have stor indflydelse på AHST-procedurer og -behandlingskriterier.

KONKLUSION

AHST er et effektivt behandlingsalternativ til de nuværende godkendte MS-behandlinger. Ved AHST er der risiko for alvorlige komplikationer, hvorfor et behandlingsregime med lav risiko og høj effekt benyttes i Danmark. Det størst mulige udbytte af behandlingen opnås hos yngre patienter med MS og kort sygdomsvarighed samt kliniske og radiologiske tegn på høj sygdomsaktivitet i RRMS-fasen.

Det er fortsat nødvendigt med flere prospektive og randomiserede studier, hvor man kan bekræfte tidligere resultater og klarlægge, hvor effektivt og sikkert AHST er i forhold til eksisterende medicinske behandlingstilbud mod MS samt placeringen af AHST i behandlingsalgoritmen.

SUMMARY

Freja Jespersen, Anne Fischer-Nielsen, Søren Lykke Petersen & Morten Blinkenberg:

Autologous haematopoietic stem cell transplantation of patients with multiple sclerosis

Ugeskr Læger 2019;181:Vo3190186

Immunosuppression with chemotherapy followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation has proven to be an effective long-term treatment for younger patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and clinical as well as radiological evidence of high disease activity. The conditioning regimen can be of either high, intermediate or low intensity. Due to the safety profile and favourable efficacy measures, the low intensity regimen cyclophosphamide + anti-thymocyte globulin is currently used in Denmark as standard regimen.

KORRESPONDANCE: Morten Blinkenberg.

E-mail: morten.blinkenberg@regionh.dk

ANTAGET: 26. juni 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 2. september 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Montalban X, Gold R, Thompson AJ et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:96-120.
- Fassas A, Kazis A, Kapinas K et al. Peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of progressive multiple sclerosis: first results of a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:631-8.
- Gerald N, DeLorenzo PKLM, Evelyn T et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis evidence of association from a prospective study with long-term follow-up. *Arch Neurol* 2006;63:839-44.
- Mokry LE, Ross S, Ahmad OS et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2015;12:e1001866.
- Hedstrom AK, Olsson T, Alfredsson L. Smoking is a major preventable risk factor for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:1021-6.
- Mokry LE, Ross S, Timpson NJ et al. Obesity and multiple sclerosis: a mendelian randomization study. *PLoS Med* 2016;13:e1002053.
- Yadav SK, Mindur JE, Ito K et al. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2015;28:206-19.
- Snowden JA, Saccardi R, Allez M et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:770-90.
- Daikeler T, Tichelli A, Passweg J. Complications of autologous haematopoietic stem cell transplantation for patients with autoimmune diseases. *Pediatr Res* 2012;71:439-44.
- Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL et al. Long-term outcomes after autologous haematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74:459-69.
- Swart JF, Delemarre EM, van Wijk F et al. Haematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:244-56.
- Mancardi G, Sormani MP, Muraro PA et al. Intense immunosuppression followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation as a therapeutic strategy in aggressive forms of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:245-55.
- Atkins HL, Bowman M, Allan D et al. Immunoablation and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: a multicentre single-group phase 2 trial. *Lancet* 2016;388:576-85.
- Burman J, Iacobaeus E, Svenningsson A et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for aggressive multiple sclerosis: the Swedish experience. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1116-21.
- Burt RK, Balabanov R, Han X et al. Association of nonmyeloablative haematopoietic stem cell transplantation with neurological disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *JAMA* 2015;313:275-84.
- Chen B, Zhou M, Ouyang J et al. Long-term efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis at a single institution in China. *Neurol Sci* 2012;33:881-6.
- Curro D, Vuolo L, Gualandri F et al. Low intensity lympho-ablative regimen followed by autologous haematopoietic stem cell transplantation

- in severe forms of multiple sclerosis: a MRI-based clinical study. *Mult Scler* 2015;21:1423-30.
18. Fassas A, Sakellari I, Kapinas K et al. Long-term results of stem cell transplantation for MS: a single-center experience. *Neurology* 2011;76:1066-70.
 19. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. *Neurology* 2015;84:981-8.
 20. Hamerschlak N, Rodrigues M, Moraes DA et al. Brazilian experience with two conditioning regimens in patients with multiple sclerosis: BEAM/horse ATG and CY/rabbit ATG. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:239-48.
 21. Krasulova E, Trnny M, Kozak T et al. High-dose immunoablation with autologous haematopoietic stem cell transplantation in aggressive multiple sclerosis: a single centre 10-year experience. *Mult Scler* 2010;16:685-93.
 22. Mancardi GL, Sormani MP, Di Gioia M et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation with an intermediate intensity conditioning regimen in multiple sclerosis: the Italian multi-centre experience. *Mult Scler* 2012;18:835-42.
 23. Nash RA, Hutton JH, Racke MK et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous HCT for relapsing-remitting MS. *Neurology* 2017;88:842-52.
 24. Shevchenko JL, Kuznetsov AN, Ionova TI et al. Long-term outcomes of autologous hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in multiple sclerosis: physician's and patient's perspectives. *Ann Hematol* 2015;94:1149-57.
 25. Xu J, Ji BX, Su L et al. Clinical outcome of autologous peripheral blood stem cell transplantation in optico-spinal and conventional forms of secondary progressive multiple sclerosis in a Chinese population. *Ann Hematol* 2011;90:343-8.
 26. Burt RK, Balabanov R, Burman J et al. Effect of nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation vs continued disease-modifying therapy on disease progression in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:165-74.
 27. Lassmann H, van Horsen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:647-56.
 28. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain* 2009;132:1175-89.
 29. Muraro PA, Martin R, Mancardi GL et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2017;13:391-405.
 30. Sormani MP, Schiavetti I, Signori A et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2017;88:2115-22.

Bilag 4: Demografi og sygdomskaraktistika for patienterne, der deltog i forsøget ved baseline.

Table 1.
Baseline Demographics and Disease Characteristics

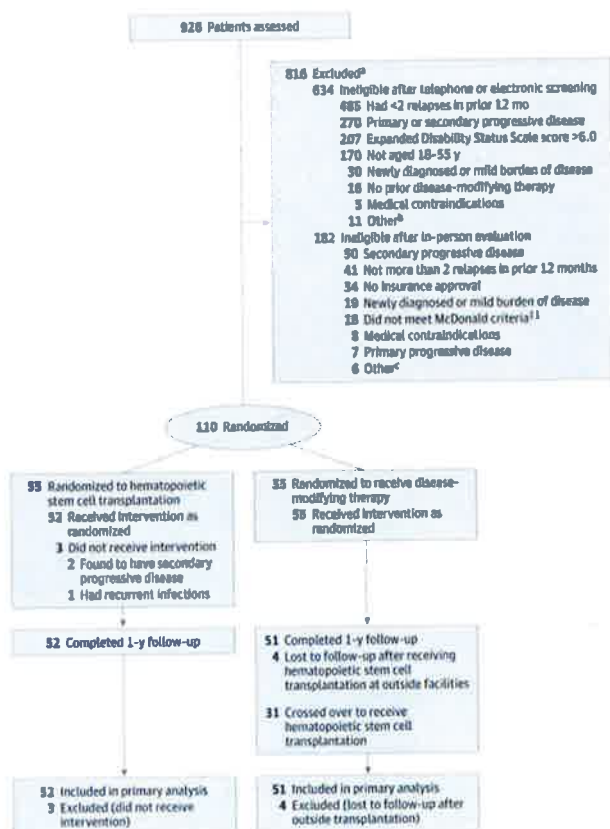
Characteristics	Hematopoietic Stem Cell Transplantation (n = 55)	Disease-Modifying Therapy (n = 55)
Sex, No. (%)		
Men	21 (38)	16 (34)
Women	34 (62)	39 (66)
Age, y		
Mean (SD)	35.6 (8.4)	35.6 (8.2)
Median (range)	34 (18-54)	36 (19-52)
Duration of disease, mo		
Mean (SD)	63.1 (44.8)	84.8 (61.2)
Median (range)	56 (9-168)	65 (8-255)
Prior immune modulation/suppression history, No.		
Corticosteroids	53	54
Glatiramer acetate	30	28
Interferon beta-1a (Rebif)	17	27
Interferon beta-1a (Avonex)	20	23
Dimethyl fumarate	12	12
Interferon beta-1b	15	11
Natalizumab	7	11
Intravenous immunoglobulin	3	3
Fingolimod	6	3
Teriflunomide	1	1
Plasmapheresis	0	1
Azathioprine	1	1
No. of different immune modulation/suppression treatments before hematopoietic stem cell transplantation		
Mean (SD)	3.2 (1.1)	3.2 (1.2)
Median (range)	3 (1-7)	3 (1-7)
Baseline disability on Expanded Disability Status Scale ^a		
Mean (SD)	3.4 (1.2)	3.3 (1.0)
Median (range) ^b	3.0 (1.5-6.5)	3.0 (1-6)
No. of gadolinium-enhancing lesions on baseline MRI		
Mean (SD)	4.5 (8.2)	4.9 (8.4)
Median (range)	2 (0-50)	2 (0-41)
MRI T2-weighted lesion volume, cm ³		
Mean (SD)	16.4 (19.4)	12.5 (13.6)
Median (range)	8.2 (0.2-95)	8.6 (0.1-58)

Abbreviation: MRI, magnetic resonance imaging.

^aScore range, 0-10 in 0.5-point increments; higher scores indicate higher neurologic disability.¹⁰ An EDSS score of 3 indicates fully ambulatory but with moderate disability in 1 functional system or mild disability in 3 or 4 functional systems.

^bThe EDSS scores at the time of enrollment were 2.0 to 6.0 in all patients.

Bilag 5: Patientudvælgelse for forsøget. Her fremgår det, at der var 31 fra DMT-gruppen der skiftede over til HSCT og andre fra gruppen søgte behandlingen andetsteds.



Bilag 6: Forsøgsresultater efter første forsøgsår

Table 2.

Secondary Outcomes for Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Disease-Modifying Therapy During the First Year of the Trial

Outcomes	Hematopoietic Stem Cell Transplantation			Disease-Modifying Therapy			Between-Group Difference in Means (95% CI)	P Value	Between-Group Difference In Differences From Baseline to 1 y (95% CI)	P Value ^a
	No. of Participants	Mean (SD)	Median (IQR)	No. of Participants	Mean (SD)	Median (IQR)				
EDSS score^b										
Baseline	52	3.4 (1.2)	3 (2.5-4)	54	3.3 (1.0)	3 (2.5-4)	0.07 (-0.35 to 0.49)	.97		
6 mo	52	2.5 (1.4)	2.5 (2-3)	54	3.7 (1.5)	3.5 (3-4)	-1.17 (-1.76 to -0.58)	<.001		
1 y	50	2.4 (1.4)	2 (1.5-3.4)	48	4 (1.7)	4 (2.5-5.5)	-1.62 (-2.24 to -0.99)	<.001	-1.7 (-2.03 to -1.29)	<.001
NRS score^c										
Baseline	53	79.5 (10.2)	80 (74-88)	54	81.1 (10.9)	82 (75-89)	-1.6 (-4.48 to 3.66)	.56		
6 mo	53	87.5 (9.2)	86.5 (81-96)	53	78.2 (11.6)	80.5 (69-86)	9.28 (5.02 to 13.53)	<.001		
1 y	50	88.3 (9.15)	92 (83-96)	48	79.5 (11.8)	83 (72-87)	9.8 (6.26 to 14.72)	<.001	11.2 (8.08 to 14.29)	.001
MRI T2-weighted lesion volume, %										
Baseline	53	100		52	100					
6 mo	51	75.5 (16)	79.2 (67-86)	46	129 (53.9)	123.8 (98-126)	-53.11 (-62.6 to -43.6)	<.001		
1 y	48	68.3 (20.7)	70.2 (61-82)	49	134.3 (45.6)	123.7 (105-123)	-66.19 (-75.17 to -57.21)	<.001	-66 (-70.6 to -61.3)	<.001
Timed 25-ft walk, s										
Baseline	51	6.5 (3.16)	5.8 (4.4-7.3)	55	5.6 (1.7)	4.9 (4.3-6.6)	0.89 (-0.06 to 1.84)	.35		
6 mo	49	5.9 (3.6)	4.6 (4-5.5)	43	7 (4)	6 (4.2-8.8)	-1.13 (-2.68 to 0.42)	.04		
1 y	49	6 (4.5)	4.6 (3.9-6.2)	48	8 (6.2)	6.2 (4.7-8.5)	-1.95 (-4.09 to 0.19)	.001	-2.85 (-3.92 to -1.77)	<.001
9-Hole Peg Test, s^d										
Baseline	50	30.8 (23.2)	22.5 (20.6-30.7)	55	24.7 (6.3)	22.9 (20.7-26.3)	6.12 (-0.27 to 12.51)	.72		
6 mo	43	26 (19.2)	21 (18.5-25.6)	44	26.3 (8.1)	23.7 (20.7-29.9)	-0.28 (-6.46 to 5.92)	.05		
1 y	49	24 (9.5)	21 (18.9-24.7)	49	25.6 (8.2)	23 (20.8-27)	-1.64 (-5.43 to 1.61)	.01	-8.03 (-11.3 to -4.76)	<.001
PASAT, %^e										
Baseline	54	67.4 (20.9)	70 (50.4-85.9)	54	65.2 (21.5)	70 (51.5-81.3)	2.17 (-6 to 10.3)	.68		
6 mo	48	73.3 (20.2)	79.2 (57.7-90)	42	73.5 (20.8)	80 (64.2-90)	-0.24 (-8.74 to 8.26)	.97		
1 y	48	77.8 (21.1)	83.3 (69-94)	48	75.4 (22.5)	81.7 (62-89)	2.39 (-5.65 to 10.4)	.36	0.22 (-72.4 to 72.9)	.61

Short Form 36 quality-of-life score [†]										
Baseline	51	50.5 (20.1)	50.12 (32.8- 64.9)	51	49.5 (18)	47 (38.2- 60.9)	1.04 (-6.36 to 8.44)	.92		
6 mo	49	68 (21.3)	73 (50.7- 86.1)	42	45.2 (19.4)	42.8 (31.8- 54.6)	22.71 (14.28 to 31.14)	<.001		
1 y	49	70 (21.3)	76 (58.7- 87.3)	49	46.1 (22.5)	44 (28.8- 57.4)	23.9 (16.63 to 33.03)	<.001	23 (17.6 to 28.9)	<.001

Abbreviations: IQR, interquartile range; MRI, magnetic resonance imaging.

[†]Between-group *P* value calculated by Wilcoxon rank sum test.

[‡]The Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ranges from 0 to 10 in 0.5-increments; higher scores indicate worse neurologic disability.¹⁰

[§]The Neurologic Rating Scale (NRS) score ranges from 0 (worst) to 100 (best) in 1-point increments.

^{||}The 9-Hole Peg Test is a measure of arm function.

[¶]The Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) is scored as the total number correct out of 60 possible, and data shown are percentage of correct answers.

^{**}The Short Form 36 score ranges from 1 to 100; higher scores indicate more favorable health state.

