

Effekten af cellebehandling hos patienter med kronisk iskæmisk hjertesygdom – en gennemgang af et Cochranereview

Anders Bruun Mathiasen, Abbas Ali Qayyum & Jens Kastrup

EVIDENSBASERET MEDICIN

Kardiologisk Laboratorium, Kardiologisk Stamcellecenter, Hjertecentret, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2015;177:V08140433

Iskæmisk hjertesygdom (IHD) er en af de hyppigste årsager til hospitaliseringer og død i den vestlige verden og er hovedårsagen til udvikling af hjertesvigt. Tidlig behandling med medicin og revaskularisering har reduceret dødeligheden betydeligt, men en større gruppe patienter responderer dog ikke tilfredsstillende på de nævnte terapiformer. Derfor er svær angina og post infarkt-hjerteinsufficiens et stigende klinisk problem.

Cellebehandling er en relativt ny terapiform, som potentielt kan regenerere det syge myokardievæv. Flere igangværende studier har til formål at undersøge effekten af behandling med en lang række forskellige celletyper hos patienter med både akut og kronisk IHD [1, 2].

I dette Cochranereview blev effekten af autolog cellebehandling med primært mononukleære celler fra knoglemarven undersøgt på venstre ventrikels udrykningsfraktion (LVEF), bivirkninger og mortalitet hos patienter med kronisk IHD [3].

METODE

Randomiserede, placebokontrollerede studier, hvor patienter med kronisk IHD blev behandlet med celler, blev inkluderet i Cochranenalyse.

I alt blev 23 studier med en samlet population på 1.255 patienter inkluderet. Af disse kunne resultaterne fra 1.137 patienter (659 cellebehandlede og 478, der fik placebo) bruges til analyse af de primære

endepunkter, som var LVEF, bivirkninger og mortalitet.

Af de 23 studier var der syv, hvor patienterne havde kronisk IHD med hjertesvigt, og seks, hvor patienterne havde kronisk IHD med refraktær angina. I de resterende ti studier havde patienterne alene kronisk IHD.

Der blev anvendt mononukleære celler fra knoglemarven i 18 studier. I de resterende fem studier blev knoglemarvsceller isoleret fra perifert blod efter mobilisering med *granulocyt colony-stimulating factor*. CD34⁺-celler blev isoleret fra de øvrige cirkulerende celler ved magnetisk separation i tre studier, i ét studie brugte man aldehyddehydrogenase til selektion af en særlig gruppe celler (aldehyddehydrogenasepositive hæmatopoietiske progenitorceller), og i det sidste studie dyrkede man isolerede mononukleære celler for at isolere og opformere mesenkymale stamceller (Figur 1).

I halvdelen af studierne blev cellerne indgivet intrakoronart og i den anden halvdel ved direkte injektion i hjertevæggen intramyokardialt via et kateter fra lysken.

Mængden af de indgivne celler varierede fra 2 mio. til ca. 200 mio. Opfølgningstiden var fra tre måneder til fem år.

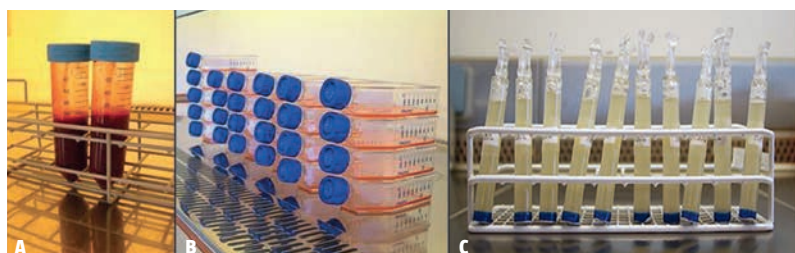
HOVEDRESULTATER

Cellebehandlingen resulterede i en signifikant forbedring i LVEF i forhold til placebo efter både kort tid (< 12 mdr.) på 4,22% (95% konfidens-interval (KI): 3,47-4,97%; $p < 0,00001$, 18 studier) og efter lang tid (> 12 mdr.) på 2,62% (95% KI: 0,50-4,73%; $p = 0,02$; seks studier).

Der var ingen bivirkninger i relation til selve cellebehandlingen. Der blev rapporteret om få procedurerelaterede komplikationer. I ét studie var der ét tilfælde af hæmatom efter knoglemarvsaspiration, og i et andet studie var der tre tilfælde af lungeødem efter behandlingen. Derudover så man i et studie to tilfælde af kortvarigt grenblok og et tilfælde af ikke-betydende perikardieffusion efter intramyokardial injektion af cellerne.

FIGUR 1

A. Knoglemarv. B. Celledyrkning. C. Celler klar til behandling.





ABSTRACT

Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure

Sheila A Fisher¹, Susan J Brunskill¹, Carolyn Doree¹, Anthony Mathur², David P Taggart³ & Enca Martin-Rendon⁴

- 1) Systematic Review Initiative, NHS Blood and Transplant, Oxford, UK.
- 2) Department of Clinical Pharmacology, William Harvey Research Institute, London, UK.
- 3) Oxford Heart Centre, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.
- 4) StemCell Research Department, NHS Blood and Transplant, Oxford, UK

Contact address: Enca Martin-Rendon, Stem Cell Research Department, NHS Blood and Transplant, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, OX3 9BQ, UK. Enca.Rendon@ndcls.ox.ac.uk.

Editorial group: Cochrane Heart Group.

Publication status and date: New, published in Issue 4, 2014.

Review content assessed as up-to-date: 22 May 2013.

Citation: Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.: CD007888. DOI: 10.1002/14651858.CD007888.pub2.

Copyright © 2014 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

A promising approach to the treatment of chronic ischaemic heart disease (IHD) and heart failure is the use of stem cells. The last decade has seen a plethora of randomised controlled trials (RCTs) developed worldwide which have generated conflicting results.

OBJECTIVES

The critical evaluation of clinical evidence on the safety and efficacy of autologous adult bone marrow-derived stem cells (BMSC) as a treatment for chronic ischaemic heart disease (IHD) and heart failure.

SEARCH METHODS

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library, 2013, Issue 3), MEDLINE (from 1950), EMBASE (from 1974), CINAHL (from 1982) and the Transfusion Evidence Library (from 1980), together with ongoing trial databases, for relevant trials up to 31st March 2013.

SELECTION CRITERIA

Eligible studies included RCTs comparing autologous adult stem/progenitor cells with no autologous stem/progenitor cells in participants with chronic IHD and heart failure. Co-interventions such as primary angioplasty, surgery or administration of stem cell mobilising agents, were included where administered to treatment and control arms equally.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently screened all references for eligibility, assessed trial quality and extracted data. We undertook a quantitative evaluation of data using fixed-effect meta-analyses. We evaluated heterogeneity using the I² statistic; we explored considerable heterogeneity (I² > 75%) using a random-effects model and subgroup analyses.

MAIN RESULTS

We include 23 RCTs involving 1255 participants in this review. Risk of bias was generally low, with the majority of studies reporting appropriate methods of randomisation and blinding. Autologous bone marrow stem cell treatment reduced the incidence of mortality (risk ratio (RR) 0.28, 95% confidence interval (CI) 0.14 to 0.53, P = 0.0001, 8 studies, 494 participants, low quality evidence) and rehospitalisation due to heart failure (RR 0.26, 95% CI 0.07 to 0.94, P = 0.04, 2 studies, 198 participants, low quality evidence) in the long term (≥12 months). The treatment had no clear effect on mortality (RR 0.68, 95% CI 0.32 to 1.41, P = 0.30, 21 studies, 1138 participants, low quality evidence) or rehospitalisation due to heart failure (RR 0.36, 95% CI 0.12 to 1.06, P = 0.06, 4 studies, 236 participants, low quality evidence) in the short term (< 12 months), which is compatible with benefit, no difference or harm. The treatment was also associated with a reduction in left ventricular end systolic volume (LVESV) (mean difference (MD) -14.64 ml, 95% CI -20.88 ml to -8.39 ml, P < 0.00001, 3 studies, 153 participants, moderate quality evidence) and stroke volume index (MD 6.52, 95% CI 1.51 to 11.54, P = 0.01, 2 studies, 62 participants, moderate quality evidence), and an improvement in left ventricular ejection fraction (LVEF) (MD 2.62%, 95% CI 0.50% to 4.73%, P = 0.02, 6 studies, 254 participants, moderate quality evidence), all at longterm follow-up. Overall, we observed a reduction in functional class (New York Heart Association (NYHA) class) in favour of BMSC treatment during short-term follow-up (MD -0.63, 95% CI -1.08 to -0.19, P = 0.005, 11 studies, 486 participants, moderate quality evidence) and long-term follow-up (MD -0.91, 95% CI -1.38 to -0.44, P = 0.0002, 4 studies, 196 participants, moderate quality evidence), as well as a difference in Canadian Cardiovascular Society score in favour of BMSC (MD -0.81, 95% CI -1.55 to -0.07, P = 0.03, 8 studies, 379 participants, moderate quality evidence). Of 19 trials in which adverse events were reported, adverse events relating to the BMSC treatment or procedure occurred in only four individuals. No long-term adverse events were reported. Subgroup analyses conducted for outcomes such as LVEF and NYHA class revealed that (i) route of administration, (ii) baseline LVEF, (iii) cell type, and (iv) clinical condition are important factors that may influence treatment effect.

AUTHORS' CONCLUSIONS

This systematic review and meta-analysis found moderate quality evidence that BMSC treatment improves LVEF. Unlike in trials where BMSC were administered following acute myocardial infarction (AMI), we found some evidence for a potential beneficial clinical effect in terms of mortality and performance status in the long term (after at least one year) in people who suffer from chronic IHD and heart failure, although the quality of evidence was low.

Der forekom dødsfald i ni af studierne, og mortaliteten blev rapporteret i otte af dem, hvor man fandt, at cellebehandlingen reducerede mortaliteten signifikant i forhold til placebo (relativ risiko (RR): 0,28; 95% KI: 0,14-0,53; p = 0,02).

Desuden fandt man en signifikant reduktion i ho-

spitaliseringer for hjertesvigt, i de to studier, hvor man rapporterede om det (RR: 0,26; 95% KI: 0,07-0,94; p = 0,04).

Man fandt desuden signifikante forbedringer i arbejdskapacitet og funktionel klassificering (New York Heart Association (NYHA)).

DISKUSSION

Cellebehandling af patienter med kronisk IHD er et relativt nyt behandlingsprincip. I de fleste kliniske cellebehandlingsstudier har man hidtil primært inkluderet patienter med akut myokardieinfarkt. Der er derfor fortsat kun udført få mindre, randomiserede, placebokontrollerede studier med cellebehandling til patienter med kronisk IHD.

Af reviewet fremgår det, at der er stor variation mellem studierne, hvad angår den anvendte celletype og bearbejdningen af cellerne inden behandling. Herudover er cellerne i halvdelen af studierne injiceret intrakoronart og i de resterende intramyokardialt. Der er ligeledes forskelle på, hvad man i de enkelte studier har valgt som endepunkter. Det faktum, at kun få af studierne har over 50 inkluderede patienter, gør, at Cochraneanalysen ikke har den styrke, som man kunne ønske sig.

Trods heterogeniteten i studierne var det dog muligt at påvise en signifikant forbedret pumpekraft af hjertet efter både kort tids og lang tids opfølgning hos de patienter, der fik cellebehandling i forhold til placebogruppen. Der var ingen bivirkninger af stamcellebehandlingen og kun få procedurerelaterede komplikationer. Derudover var der blandt de cellebehandlede patienter signifikant færre hospitaliseringer og en signifikant reduktion i mortaliteten. Endvidere fandt man forbedret arbejdskapacitet og funktionel klassificering (NYHA) hos de cellebehandlede.

Resultaterne af dette Cochranereview er meget positive og inspirerende. Det viser, at der er god grund til at fortsætte med at forske i cellebehandling til patienter med kronisk IHD.

I Danmark har man på Rigshospitalet gennemført adskillige kliniske studier med gen- og stamcellebehandling til patienter, der har kronisk IHD med og uden samtidigt hjertesvigt [4-9]. Resultaterne af et større randomiseret studie, der blev udført på Rigshospitalet, hvor patienter med iskæmisk hjertesvigt blev behandlet med intramyokardiale injektioner med mesenkymale stamceller fra knoglemarven er for nylig blevet præsenteret på en stor hjertekongres i Washington i USA [7]. Data fra studiet er endnu ikke publiceret, men resultaterne var positive og viste samme tendens som dette Cochranereview. Der planlægges nu i Danmark to multicenterstudier: et nationalt studie, hvor flere danske hjerteafdelinger skal medvirke, og et større internationalt studie, hvor seks europæiske centre skal medvirke. Begge studier organiseres fra Rigshospitalet, hvor allogene mesenkymale stamceller fra fedtvæv vil blive klargjort og sendt ud til de øvrige medvirkende sygehuse. Hvis disse studier viser samme positive resultater, som de tidligere studier har gjort, vil behandlingen forhå-

bentlig kunne godkendes som standardbehandling og dermed tilbydes til flere patienter.

KORRESPONDANCE: Anders Bruun Mathiasen, Kardiologisk Laboratorium 2014, Hjertecenteret, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.
E-mail: abbe@dadlnet.dk

ANTAGET: 4. december 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 9. februar 2015

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

LITTERATUR

1. Kastrup J. Stem cells therapy for cardiovascular repair in ischemic heart disease: how to predict and secure optimal outcome? *EPMA J* 2011;2:107-17.
2. Mathiasen AB, Haack-Sørensen M, Kastrup J. Mesenchymal stromal cells for cardiovascular repair: current status and future challenges. *Future Cardiol* 2009;5:605-17.
3. Fisher SA, Brunskill SJ, Doree C et al. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD007888.
4. Friis T, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB et al. Mesenchymal stromal cell derived endothelial progenitor treatment in patients with refractory angina. *Scand Cardiovasc J* 2011;45:161-8.
5. Haack-Sørensen M, Friis T, Mathiasen AB et al. Direct intramyocardial mesenchymal stromal cell injections in patients with severe refractory angina: one-year follow-up. *Cell Transplant* 2013;22:521-8.
6. Kastrup J, Jørgensen E, Ruck A et al. Direct intramyocardial plasmid vascular endothelial growth factor-A165 gene therapy in patients with stable severe angina pectoris: a randomized double-blind placebo-controlled study: the Euroinject One trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:982-8.
7. Mathiasen AB, Jørgensen E, Qayyum AA et al. Rationale and design of the first randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intramyocardial injection of autologous bone-marrow derived Mesenchymal Stromal Cells in chronic ischemic Heart Failure (MSC-HF Trial). *Am Heart J* 2012;164:285-91.
8. Mathiasen AB, Haack-Sørensen M, Jørgensen E et al. Autotransplantation of mesenchymal stromal cells from bone-marrow to heart in patients with severe stable coronary artery disease and refractory angina – final 3-year follow-up. *Int J Cardiol* 2013;170:246-51.
9. Qayyum AA, Haack-Sørensen M, Mathiasen AB et al. Adipose-derived mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia (MyStromalCell Trial): study design. *Regen Med* 2012;7:421-8.