



Stamcellsterapi efter akut hjärtinfarkt

SBU KOMMENTERAR | KOMMENTAR OCH SAMMANFATTNING AV UTLÄNDSKA KUNSKAPSÖVERSIKTER

8 SEPTEMBER 2016 | WWW.SBU.SE/2016_05

Hjärtinfarkt är en av våra stora folksjukdomar. År 2014 drabbades 27 500 personer av akut hjärtinfarkt i Sverige. Av dessa avled 26 procent på grund av hjärtinfarkten (Socialstyrelsens statistikdatabas). Hos de som överlever kan den genomgångna infarkten, beroende på lokalisering och storlek, ha olika konsekvenser för individens hälsa och livskvalitet.

I försök att återställa hjärtats kapaciteter hos patienter efter en hjärtinfarkt pågår kliniska studier där patienter genomgår stamcellsterapi. I dessa kliniska studier har till exempel patientens egna benmärgsceller, vilka har stamcellsegenskaper, injicerats i kranskärnen eller direkt i hjärtmuskeln hos patienter med akut hjärtinfarkt med förhoppningen att de ska utvecklas till hjärtmuskelceller som ersättning till de celler som förlorats genom infarkten. På senare tid har konceptet att benmärgsceller kan utvecklas till hjärtmuskelceller blivit ifrågasatt och numera är den generella konsensusen att så inte är fallet. Det utesluter inte att benmärgsceller eller stamceller från benmärgen skulle kunna ha en indirekt effekt på nybildning av hjärtmuskelceller. I så fall borde det samlade intrycket från de studier som genomförts vara att man såg en förbättring av hjärtfunktionen.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk översikt, vilken utgår från individuella patientdata, som utvärderar effekten av stamcellsterapi, hos patienter efter en akut hjärtinfarkt.

Kommenterad rapport

Gyöngyösi M, Wojakowski W, Lemarchand P, Lunde K, Tendera M, Bartunek J, et al. [Meta-Analysis of Cell-based Cardiac Studies \(ACCRUE\) in patients with acute myocardial infarction based on individual patient data](#). *Circ Res* 2015;116:1346-60.
Publicerad: 2015-08-27

SBU:s sammanfattning

Studieresultat har inte visat några kliniskt relevanta effekter eller förbättring av patientens vänsterkammarmfunktion (surrogatmått). Stamcellsterapi för patienter efter en hjärtinfarkt är inte, med den metod och de data som finns idag, ett behandlingsalternativ i rutinsjukvård.

SBU:s kommentarer

- ▶ Denna metaanalys som är en poolad analys av individuella patientdata (den första i sitt slag inom detta fält) som sedan re-analyserats är ett starkt argument för att behandling med benmärgsderiverade celler i samband med hjärtinfarkt för att förbättra hjärtfunktionen saknar vetenskapligt stöd idag. Behandlingarna som använts i de olika studierna var dock högst varierande i till exempel celldos, tidpunkt m m. Det går därför inte att säkert utesluta att en optimalt utförd cellterapi kan ha en kliniskt relevant effekt. Detta måste i så fall demonstreras i en eller flera stora, välgjorda randomiserade studier. Avsaknad av effekt gäller över ett brett spektrum av olika patientgrupper och situationer.
- ▶ Översiktens syfte med att använda individuella patientdata var att studierna publicerade inom detta område har haft mycket olika upplägg och datapresentation, vilket har både försvårat bedömning och jämförelse vid metaanalyser och därmed gett skilda resultat. Dessutom har en tidigare genomgång visat att ju större effekt man redovisat i de enskilda studierna desto större antal felaktigheter var studien behäftad med [1].
- ▶ I de enskilda studier där en statistiskt signifikant effekt setts har denna varken varit av klinisk relevans eller medfört någon patientnytta. Om man använt MRI (magnetisk resonanstomografi) för bedömning av hjärtfunktionen tenderar resultaten dessutom att vara negativa.

Sammanfattning av originalrapporten

Om studierna i originalrapporten

I översikten redovisas individuella patientdata från totalt 12 **randomiserade studier** (1 252 deltagare). I översikten hade de identifierat alla studier med fokus på stamcellsbehandling för patienter med hjärtinfarkt och erbjudit studieledarna att registrera sina data i en internationell databas med syfte att kunna göra metaanalyser baserat på poolade individuella patientdata. Av de 55 publicerade artiklarna, svarade 39 av de tillfrågade korresponderande författarna på förfrågan och patientdata från 28 studier (**både kohorter** och **randomiserade studier**) rapporterades in i databasen. Av dessa var 15 randomiserade varav 12 på patienter med akut hjärtinfarkt vilka ingår i denna översikt. Det fanns totalt 19 randomiserade studier på denna population och behandling, med sammanlagt 486 patienter som inte registrerade sina data i databasen.

De 12 randomiserade studierna var från USA, Belgien, Tyskland, Schweiz, Norge, Finland och Polen. Populationens medelålder var 57 år och >80 % var män, omkring 15 % hade diabetes, 50 % hade hypertoni, och drygt 50 % hade hyperlipidemi. Patienterna i kontrollgruppen skilde sig inte från de behandlade i dessa aspekter. Däremot hade de signifikant lägre slutdiastolisk (EDV) och slutsystolisk (ESV) volym innan behandling. Efter behandling var det ingen signifikant förändring av vare sig EDV eller ESV. Hjärtinfarktens storlek var endast rapporterad för 19 procent av deltagarna och användes inte i denna metaanalys. De flesta studier hade använt sig av celler från patientens egen benmärg. Cellantalet varierade stort; median $150 \cdot 10^6$ (25 % och 75 % interkvartil; 6 respektive $294 \cdot 10^6$ celler) men även celltypen som använts varierade. Tid för celltransplantation det vill säga antal dagar efter hjärtinfarkten varierade också mellan studierna, från mindre än en vecka till över tre månader. Uppföljningstiden var tre till tolv månader. Själva ingreppet, det vill säga injektion, verkade vara relativt patientsäkert då komplikationsfrekvensen endast var 2,2 procent.

De flesta av de ingående studierna bedömdes av författarna till översikten att ha låg risk för systematiska fel.

Resultat

Det primära utfallsmåttet var avsaknad av allvarliga/negativa hjärt- och cerebrovasculära händelser, (MACCE, major adverse events of cardiac and cerebrovascular events), ett kompositmått. De sekundära utfallsmåtten var mortalitet, mortalitet eller recidiv av hjärtinfarkt eller stroke (dvs något av dessa tre

utfall), revaskularisering av drabbat kranskärl (TVR), vänster hjärtkammares ejektionsfraktion, slutsystolisk volym och slutdiastolisk volym. MRI-skanning användes för de flesta patienterna för att mäta vänster hjärtkammarfunktion. Vid multipla jämförelser krävdes ett $p < 0,01$ för att det skulle anses statistisk signifikant.

Metaanalysen kunde inte påvisa någon signifikant skillnad mellan de som fick cellterapi jämfört med kontrollgruppen för det primära utfallet avsaknad av allvarliga hjärt- eller cerebrovasculära händelser (MACCE), **hazard kvot** 0,86 (95 % KI, 0,63 till 1,18). Detta var oberoende om författarna analyserade data avseende variationen mellan studierna respektive variationen inom studierna. Det var även oberoende av uppföljningstid eller antalet injicerande celler. Man kunde inte heller påvisa någon effekt i subgruppsanalyserna (ålder, kön rökare, högt blodtryck m m).

Det påvisades heller inga skillnader mellan dem som fick cellbehandling jämfört med kontrollgruppen för de tre utfallsmåtten mortalitet (1,4 % respektive 2,1 %, $p=0,5$), mortalitet/stroke/recidiv av hjärtinfarkt (2,9 % vs 4,7 %, $p=0,1$) och revaskularisering av drabbat kranskärl (TVR) (11,3 % respektive 13,4 %, $p=0,3$). Detta gällde även för utfallsmåtten för vänster hjärtkammares funktion (ejektionsfraktion, slutsystolisk volym och slutdiastolisk volym).

Författarna identifierade inga prognostiska faktorer som eventuellt skulle kunna identifiera subgrupper av patienter som skulle kunna ha nytta av behandlingen (ålder, kön rökare, högt blodtryck m m). Detta trots att hela 11 subgrupper analyserats.

Originalrapportens slutsatser

- Stamcellsterapi med benmärgsderiverade celler innebär inga kliniska förbättringar eller förbättring av patientens vänsterkammarfunktion.

Originalrapportens diskussion

- Det fanns inga prediktiva faktorer eller patientkarakteristiska som identifierade ”lämplig” patient.
- Risken för komplikationer verkar vara liten (2,2 procent).
- De studier som har gjorts har använt olika celltyper, cellmängd och tid för injektion dvs hur lång tid efter hjärtinfarkten som cellterapi ges. Detta kan eventuellt påverka resultaten, det vill säga för att se effekt krävs optimal celltyp, cellantal och val av tidpunkt för behandling.

Behov av framtida forskning enligt originalrapporten

Denna rapport antyder att begränsningen framför allt ligger i antalet patienter som studerats och att en randomiserad klinisk studie såsom den pågående BAMIS-studien ClinicalTrials.gov fortfarande är nödvändig.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR [2]. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

Faktaruta 1 Hjärtinfarkt – orsak och konsekvens.

En hjärtinfarkt utlöses vanligen av en akut blodproppsbildning i ett kranskärl. Hjärtmuskelceller som får sin blodförsörjning genom detta kärl skadas och dör om blodflödet inte snabbt kan återställas genom propplösende mediciner eller mekaniskt (katetersprängning eller kranskärlskirurgi). De hjärtmuskelceller som dör inom infarktområdet ersätts av bindväv, vilket innebär en minskning av hjärtats muskelmassa och därmed pumpförmåga. Efter en mer utbredd hjärtmuskelskada kan hjärtat inte längre ge tillräcklig blodförsörjning till kroppens organ, det vill säga att hjärtsvikt har utvecklats. Hjärtinfarkt är också en av de vanligare orsakerna till folksjukdomen hjärtsvikt vilken drabbar ett par procent av vår befolkning.

Faktaruta 2 Begreppsförklaringar.

Hazard kvot: Risk uttryckt som antalet händelser per enhet persontid.

Kontrollerade studier/kohortstudier: Studier där man inte slumpmässigt fördelar studiedeltagarna mellan intervention- och kontrollgrupp. Viktigt med avgränsad och noggrant beskriven grupp, (kohort).

Randomiserade kontrollerade studier: Studier där man slumpmässigt fördelar studiedeltagarna mellan interventions- och kontrollbehandlingen.

Referenser

1. Nowbar AN, Mielewczik M, Karavassilis M, Dehbi H-M, Shun-Shin MJ, Jones S, et al. Discrepancies in autologous bone marrow stem cell trials and enhancement of ejection fraction (DAMASCENE): weighted regression and meta-analysis. *BMJ* 2014;348.
2. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Projektgrupp

Sakkunnig

Stefan Jovinge, professor, Fredrik Meijer Heart & Vascular Institute, USA

SBU

Jenny Odeberg, projektledare

Anna Edemo, projektadministratör

Jenny Stenman, projektadministratör

Granskare

David Erlinge, professor, Skånes universitetssjukhus, Lund

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU Kommenterar och sammanfattar utländska kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

Innehållsdeklaration

- Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
 - Sammanvägning av resultat
 - Evidensgradering gjord av SBU
 - Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturoversikt
 - Konsensusprocess
- ✓ Tas fram i samarbete med sakkunniga
 - Patienter/brukare medverkar
 - Etiska aspekter
 - Ekonomiska aspekter
- ✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
 - Godkänd av SBU:s nämnd

SBU Kommenterar nr 2016_05

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, tf GD SBU
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU
Grafisk produktion: Anna Edling, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
08-412 32 00 • registrator@sbu.se • www.sbu.se