

Vad innehåller egentligen den kliniska översikten?

Kommentar till artikeln »Benmärgs-celler ger kanske bättre hjärtfunktion efter hjärtinfarkt« (Läkartidningen 41/2006, sidorna 3088-9), författad av professor Christer Sylvén:

Det vore intressant att erfara vem eller vilka som varit referenter för detta arbete. Redan rubriken att benmärgs-celler *kanske* ger effekt väcker intresse. Det är ju sällan man i en klinisk översikt meddelar något som kanske äger rum.

När jag sedan går vidare i artikeln inser jag jag att *kanske* innebär alla spekulationer.

I fjärde stycket, första spalten står:

»Dubbelblinda, placebokontrollerade studier har också rapporterats det senaste året. För intrakoronar tillförsel av benmärgsderivat har fyra studier rapporterats och för G-CSF-stimulering två studier [6-11]. Gemensamt och oväntat för dessa studier är att det i kontrollgruppen under observationstiden (3-18 månader) inte sker någon sig-

nifikant försämring av vänsterkammarmfunktionen mätt som vänsterkammardimension eller som ejektionsfraktion. Medelejektionsfraktionen i de studerade grupperna har legat omkring 50 procent.«

Något resultat av behandlingen i de kontrollerade studierna meddelas icke. Där-
emot står i nästa stycke, mitten:

»Marginella, signifikanta förbättringar av vänsterkammardimension eller ejektionsfraktion har rapporterats« (utan referens).

I vilka studier, alla eller några?

Därefter förs ett allmänt resonemang med hänvisning till andra undersökningar, tills man kommer till mellanrubriken i sista stycket: »Fortsatt forskning på två fronter«.

Där meddelas att »Medan de två studierna med G-CSF-behandling varit helt negativa har intrakoronar infusion av benmärgsderivat givit en viss förbättring av vänsterkammarmfunktionen i åt-

minstone två studier« (utan referens). Är det fråga om två, tre eller flera? I så fall vilka?

Jag har svårt att ur denna skrivning tolka vad de studier som finns i referensförteckningen 6-11 egentligen innehåller.

Referensförteckningen är emellertid intressant även ur en annan synpunkt. Orlic och medarbetare har under år 2001 i tre olika tidskrifter publicerat vad som förefaller vara samma resultat av direktinjektion av EPC i infarcerat myokard [3-5].

För det kan väl knappast vara olika studier med samma metodik som publicerats samma år?

Kan författaren eller referenten, eller båda, upplysa om vad den kliniska översikten egentligen innehåller?

Lars Werkö
professor emeritus
Stockholm

Replik:

Resultaten måste bekräftas i en större studie

Den ursprungliga titeln till artikeln var: »Kan benmärgs-celler förbättra hjärtfunktionen?« Det är uppenbart att Läkartidningens redaktionella ändring till »Benmärgs-celler ger kanske bättre hjärtfunktion efter hjärtinfarkt« journalistiskt har ökat intresset för artikeln. Den är inte heller missvisande, eftersom en av de sex citerade kontrollerade studierna och därtill den största, REPAIR-AMI, visat behandlingseffekt i form av förbättrad ejektionsfraktion [1]. Enligt gängse prövningskriterier måste dock resultaten bekräftas i en större studie med kliniska effektmått.

Uppdraget från Läkartidningen var att skriva en kort kommentar (400 ord). Artikelns längd och summeringsgrad har därför anpassats.

Med de givna förutsättningarna torde det vara av värde att betona vad som salifierats och vad som bekräftats i hypotesprövningen, för att därigenom försöka klargöra på vilken biologisk grund de kliniska studierna egentligen står och vad deras eventuella resultat egentligen står för. Ytterligare detaljer finns ju tillgängliga via referenslistan.

De kliniska studierna initierades väsentligen på basen av studier rapporterade av Orlic och medarbetare. Där rap-

porterades det effekter av direktinjektion av lin⁻ckit⁺-celler [2] eller mobilisering av dessa genom tillförsel av SCF (stem cell factor) eller G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) [3] till möss med inducerad hjärtinfarkt. I typexemplet hade 50 procent av vänsterkammare bindvävsomvandlats till en aneurysmatisk vägg.

Någon kvantitativ redogörelse för infarktstorleken i de undersökta grupperna föreligger inte i dessa arbeten med små djurserier. Det framgår inte om studierna utförts med dubbelblind design. Hemodynamik redovisas [4], t ex att LVEDP (vänster kammars slutdiastoliska tryck) i kontrollgrupp (sham-operated, n=11) var ca 7 mm Hg, i infarktgrupp ca 25 mm Hg (lin⁻ckit⁻, n=5) och i infarktgrupp behandlad med lin⁻ckit⁺-celler (n=9) ca 15 mm Hg. Signifikanser mellan grupperna på P<0,05 anges.

Resultaten av de kliniska studierna (Tabell I, referenserna 1, 5-9) samt den vidare experimentella utvecklingen [10-13] har visat följande:

- Senare experimentella studier med avancerad teknik har inte kunnat reproducera Orlics och medarbetares resultat att tillförsel eller stimulering till frisättning av hematopoetiska de-

rivat leder till nybildning av hjärtmuskel.

- Den marginella nedsättning av vänsterkammarmfunktionen som ses i placebogruppen i de kliniska studierna är inte kongruent med den stora myokardskada som genererats i de experimentella studierna.
- Hypotesen i de kliniska studierna var att tillförsel av benmärgsderivat intrakoronart eller mobilisering av hematopoetiska stamceller med G-CSF skulle motverka remodelering och derangering av vänsterkammarmfunktionen efter hjärtinfarkt. Eftersom det oväntat under observationstiden, med den studiedesign som använts, i placebogruppen inte förelåg någon derangering av vänsterkammarmfunktionen, i stället signifikant förbättring under observationstiden, fanns det inget ursprungligt effektmått att studera effekten på.

På så sätt synes den ursprungligt antagna biologiska grunden vara svag för de kliniska studier som genomförts där flera hundra patienter inkluderats. Detta synes mig vara en viktig slutsats. Det framförs också i artikeln att begreppet stamcellsbehandling egentligen är missvisande, eftersom endast någon procent

TABELL 1. Dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier med intrakoronär tillförsel av benmärgsderivat (BM) eller mobilisering av hematopoetiska stamceller med G-CSF efter PCI-behandlad akut hjärtinfarkt.

Studie	Antal patienter	Behandling	BM/G-CSF, dagar efter PCI	Uppföljning, månader	Metod	Placebo, före/efter	BM/G-CSF, före/efter	P
REPAIR-AMI [1]	204	50 ml BM Ficoll-fraktionering till 10 ml 3,6 ± 3,6 × 10 ⁶ CD34 ⁺ CD45 ⁺ 3,5 ± 2,5 × 10 ⁶ CD34 ⁺ CD133 ⁺ CD45 ⁺	3–7 d	4	EF%, angiografi	46,9 ± 10,4 49,9 ± 10,0	48,3 ± 9,2 53,8 ± 10,2	0,02
BOOST [5]	60	128 ± 33 ml BM, Gelatinpolysuccinat-fraktionering till 26 ± 4 ml 24,6 ± 9,4 × 10 ⁸ celler varav 9,5 ± 6,3 CD34 ⁺ och 3,6 ± 3,4 × 10 ⁶ hematopoetiska koloniformerande celler	3,5 ± 1,5 d	18	EF%, MRI 6 månader 18 månader	51,3 ± 9,3 52,0 ± 12,4 54,4 ± 13,0	50,0 ± 10,0 56,7 ± 12,5 55,9 ± 14,7	0,0026 0,27
Leuven [6]	67	130 ± 22 ml BM Ficoll-fraktionering till 10 ml 304 ± 128 × 10 ⁸ celler varav 2,8 ± 1,7 × 10 ⁶ CD34 ⁺ och 2,0 ± 1,3 × 10 ⁶ CD133 ⁺	24 timmar	4	EF%, Echo Infarktstorlek, g PET	46,9 ± 8,2 48,5 ± 7,2 22 ± 16 15 ± 9	48,5 ± 7,2 51,8 ± 8,8 21 ± 14 10 ± 8	0,36 0,036
ASTAMI [7]	100	50 ml BM Ficoll-fraktionering 60 × 10 ⁶ celler, median 0,7 × 10 ⁶ CD34 ⁺ median	6 d, median	6	EF%, SPECT	42,6 ± 11,7 49,3 ± 11,0	41,3 ± 10,4 49,3 ± 13,2	0,21
RECOVER [8]	114	10 µg G-CSF sc dagl under 5 d	5 d	6	EF%, MRI	49,2 ± 8,7 51,2 ± 9,0	51,3 ± 8,2 51,8 ± 7,7	0,85
STEMMI [9]	78	10 µg G-CSF sc dagl under 6 d	6 d	6	EF% ¹ , MRI	8,5	8,0	0,9

¹ Förändring i EF% från före till efter.

av de injicerade eller mobiliserade cellerna är av stamcells-karaktär. Det stora flertalet celler är leukocyter och i andra hand monocyter. Det är naturligtvis inte uteslutet att dessa kan påverka läkningsprocessen efter en hjärtinfarkt.

I och med att den biologiska grunden enligt ovan framstår som svag, har det spekulerats kring att en eventuell effekt skulle kunna vara en parakrin effekt, vilket inte är uteslutet med tanke på den kraftiga cellmobilisering som utförts på dessa patienter. Någon övertygande experimentell evidens för detta senare antagande föreligger dock inte.

I en subanalys konstaterar Schachinger och medarbetare att i REPAIR-AMI [1] skedde hela förbättringen (P<0,002) i ejektionsfraktion i den grupp av patienter som låg under medianen för ejektionsfraktion vid baslinjen, medan ingen effekt sågs i patientgruppen med ejektionsfraktion över medianen vid baslinjen.

Detta fynd sammantaget med att det inte rapporterades någon ökad frekvens av biverkningar med interventionen gör att det inte är uteslutet att vi i framtiden

får se studier med optimering av definitionen av relevant patientgrupp, vilken cellfraktion som skall tillföras och kliniskt effektmått.

Christer Sylvén
professor

hjärtkliniken, Karolinska
Universitetssjukhuset Huddinge
christer.syven@ki.se

REFERENSER

- Schachinger V, Erbs S, Elsasser A, Haberbosch W, Hambrecht R, Holschermann H, et al; REPAIR-AMI Investigators. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1210-21.
- Meyer GP, Wollert KC, Lotz J, Steffens J, Lippolt P, Fichtner S, et al. Bone marrow cell transfer after myocardial infarction: eighteen months' follow-up data from the randomized, controlled BOOST (BOne marrOw transfer to enhance ST-elevation infarct regeneration) trial. *Circulation.* 2006;113:1287-94.
- Janssens S, Dubois C, Bogaert J, Theunissen K, Deroose C, Desmet W, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9505):113-21.
- Lunde K, Solheim S, Aakhus S, Arnesen H, Abdelnoor M, Egeland T, et al. Intracoronary injection

of mononuclear bone marrow cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1199-209.

- Zohnhofer D, Ott I, Mehilli J, Schomig K, Michalk F, Ibrahim T, et al; REVIVAL-2 Investigators. Stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor in patients with acute myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:1003-10.

Läs mer Fullständig referenslista
<http://ltkiv.lakartidningen.se>

Redaktionell kommentar

De kritiska synpunkter Lars Werkö anför mot den aktuella artikeln är att den ger en alltför generell och summarisk bild av problematiken. Det bör författaren inte lastas för eftersom det var Läkartidningens redaktion som bestämde artikelns omfång. Att föra en mer uttömmande diskussion inom ramen för det begränsade utrymmet hade knappast gått – vilket även framgår av författarsvaret.

Josef Milerad

medicinsk chefredaktör, Läkartidningen