

CardiAMP-HF trial

Kalp Yetmezliğinde Otolog mononükleer Hücresel Terapi Aktiftir

Ciddi KY'de hasarlı miyokarda otolog mononükleer hücre enjeksiyonu etkili olabilir

İleri kalp yetmezliği olan hastalarda, hasarlı miyokarda otolog mononükleer hücre enjeksiyonu, sham kontrollü, randomize, kör CardiAMP-HF çalışmasında primer son noktayı kaçırdı, ancak daha ileri değerlendirmeyi destekleyen güçlü bir fayda sinyali vardı.

Çalışmanın hiyerarşik bir kazanma oranı tasarımı vardı ve müdahale üç son noktasından ikisini karşıladı ve diğer ölçütlerde klinik aktivite önerildi, bu sonuçlar halihazırda ABD Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almış ve bu yaz başlayacak olan başka bir çalışma için motivasyon sağladı.

- Sham kontrollü, randomize çalışma, 2021'de yayınlanan 10 hastayı kapsayan bir devretme fizibilite çalışmasına (yayının özeti aşağıda) dayanmaktadır.

Bu çalışma ve diğer çalışmalar, Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) Bilimsel Oturumu 2025'te sunduğu CardiAMP-HF çalışmasının temelini oluşturmuştur.

Hücresel Potansiyel Taraması Gerekli Olabilir

Uygulanabilirlik çalışmasında, CD34+ pozitif hücreler gibi belirli hücre tiplerinin yüksek sayıda olduğu kemik iliği aspiratından alınan mononükleer hücreler, kalp yetmezliği semptomlarında daha fazla düzelmeye yol açtı. Sonuçta, CardiAMP-HF çalışması adayları hücre potansiyeli açısından tarandı.

Kazanma oranına göre, üç hiyerarşik son noktadan ilkindeki olaylara karşı koruma (tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp nakli ve sol ventrikül destek cihazı implantasyonu bileşimi) mononükleer enjeksiyonla, sham tedaviye göre sayısal olarak daha fazlaydı.

- Mononükleer enjeksiyon, miyokard enfarktüsü, inme ve kalp yetmezliği için hastaneye yatışının bir bileşimi olan ikinci hiyerarşik son nokta için sham tedaviye göre sayısal bir avantaja da sahipti. Ancak, mononükleer enjeksiyon, üçüncü hiyerarşik son nokta (6 dakikalık yürüme testinde başlangıç seviyesinden değişiklik) sham tedaviye göre sayısal olarak daha düşük olduğundan, çalışmanın, bir avantaj göstermek için üç son noktanın da gerekli olduğu birincil son noktası kaçırdı.

- Birinci ve ikinci hiyerarşik uç noktalar için önemli ölçüde daha fazla sayıda kazanma (Win) olmasına rağmen, yürüyüş testindeki düşük etki nedeniyle kazanmaların son toplamı iki grupta da benzerdi ve hücre tedavisi grubu için istatistiksel bir avantaj yoktu (kazanma oranı[win ratio] 1,01; $P = ,0954$).
- Araştırmanın sonuna doğru birincil son noktaya ulaşamayacağının farkına varan veri güvenliği izleme komitesi, çalışmayı erken sonlandırdı ancak, bu tedavinin aktif olduğunu düşündüren birkaç veri seti sağlandı.

Hücre Terapisi Tüm Zor Son Noktalar İçin Sham Tedaviden Daha İyi Performans Gösterdi

- *Ölçülen her kesin son nokta için hücre tedavisi grubunda olaylar, tüm nedenlere bağlı ölüm, kalp nakli, miyokard enfarktüsü ve majör olumsuz kardiyak olayların bir kombinasyonu dahil olmak üzere, sahte tedavi grubundan daha düşüktü. Bunlardan, toplam ölüm ve olumsuz olay oranı hücre tedavisi grubunda sham tedavi grubuna göre daha düşüktü (%20,3'e karşı %31,7; $P = .17$).*
- Ayrıca, önceden belirlenmiş ikincil bir çıktı olan **Minnesota Kalp Yetmezliğiyle Yaşama Anketi** (Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire), üçüncü hiyerarşik son nokta olarak yürüyüş testinin yerini aldığı; genel kazanma oranı hücre tedavisinin lehine 1,39'a çıktı ve sayısal avantajı istatistiksel anlamlılığa çok daha yakın hale getirdi ($P = .140$).
- **N-terminal pro B tipi natriüretik peptit** (NT-proBNP) başlangıç seviyesi > 500 pg/mL olan hasta alt grubunun post-hoc analizinde, hücre tedavisinin sham tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı bir avantajı vardı ($P = .02$).

Geriye dönüp bakıldığında, yürüyüş testinin bir son nokta olarak kullanılmasının sorguladığını, çünkü aynı zamanda çalışmaya katılım için bir tarama kriteri olduğunu söyledi. Çalışma boyunca yürüyüş testindeki değişimin beklenmedik şekilde değişken olduğunu, bunun bir çalışma karıştırıcısı olabileceğini öne sürdüğünü söylendi.

- Ölüm veya büyük olumsuz olaylarla ilişkili cihazla veya prosedürle ilgili hiçbir olay görülmeydi. Hücre tedavisi grubunda üç perikardiyal perfüzyon gözlemlendiğini ancak hepsinin büyük sekellere yol açmadan başarıyla boşaltıldığı bildirildi.

Yöntem ve Hastalar

Çalışmaya katılan adayların kalçasından küçük bir kemik iliği örneği alındı ve daha sonra çalışma protokolüne uygun olarak hücre potansiyeli de dahil olmak üzere olumlu özellikler açısından tarandı. Çalışma için adaylar seçildikten sonra, daha büyük miktarda kemik iliği hasat edildi ve daha sonra bakım noktasında enjeksiyon için BioCardia'nın CardiAMP hücre terapisi sistemi (BioCardia's CardiAMP cell-therapy system) ile hazırlandı.

- Hastalar, Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki 18 çalışma merkezinde 3:2 oranında randomize edildi. Hücre tedavisi grubundaki 74 hastanın 72'si (%97,3) ve sham grubundaki 41 hastanın 39'u (%95,1) için tam 2 yıllık takip verileri mevcuttu. Hücre tedavisi grubunda, miyokardiye 8-10 enjeksiyon yapıldı. İşlem sırasında, herhangi bir enjeksiyon almayan sham hastaları kulaklık taktı ve körlemeyi sürdürmek için yazılı bir protokole tabi tutuldu.
- Çalışmaya katılacak adayların, optimize edilmiş kılavuza göre tıbbi tedavi almalarına rağmen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun en az %20, ancak > %40 olmaması ve NYHA sınıf II veya III kalp yetmezliğinde olmaları gerekiyordu.

Kalp Yetmezliği Olan Tüm Hastalar Aday Değildir

Taranan 303 adaydan 115'i (%38) çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya uygun olmadığı düşünülen 188 kişiden 72'si (%38) yetersiz hücre potansiyeli nedeniyle ve 30'u (%16) yetersiz böbrek fonksiyonuna sahip olmak (tahmini glomerüler filtrasyon hızı < 30 mL/dak/1,73 m²), aritmi veya düşük hematokrit seviyesi gibi hariç tutma kriterlerini karşıladı.

Araştırmacılar, Negatif birincil son noktaya rağmen, 2 yıl boyunca elde edilen sonuçlar, otolog mononükleer hücrelerin intramiyokardiyal olarak işlenmesinin ve iletilmesinin faydalı olabileceğini gösteriyor, dedi. Bu, planlanan Cardia-AMP-HF II çalışmasına gerekçe teşkil etmektedir.

Otolog hücre tedavisinin yalnızca şiddetli kalp yetmezliği olan hastaların bir alt kümesi için uygulanabilir olma ihtimalinin yüksek olduğu kabul edildi. Kemik iliği aspirasyon özelliklerinin yetersiz yanıtı öngörmesi nedeniyle CardiAMP-HF çalışmasından hariç tutulan hastaların %38'ine ek olarak, fayda olasılığını artırmak için yüksek NT-proBNP düzeylerine ihtiyaç duyulabileceğine dair sonradan elde edilen kanıtlar, adayların çok sayıda kriteri karşılaması gerekebileceğini düşündürmektedir.

Veriler, bu tedavi yaklaşımının, şartları karşılayan hastalar için daha da geliştirilmesine yönelik çabaları destekliyor.

Araştırmacılar, optimize edilmiş kılavuz odaklı tıbbi tedaviye rağmen ileri fonksiyonel kalp yetmezliği bozuklukları olan hastalar için "teklif edebilecek" çok az tedavi seçeneği kaldığını vurguladı.

Klinik olarak anlamlı bir faydayı doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç var, ancak CaridAMP-HF çalışmasının "zarif" tasarımından etkileniyor ve bir sonraki çalışma serisinin fayda görme olasılığı en yüksek hastalar hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlayacağı ve uygulanabilir yeni bir tedavi seçeneğini doğrulayacağı umuluyor.

Point of care, bone marrow mononuclear cell therapy in ischemic heart failure patients personalized for cell potency: 12-month feasibility results from CardiAMP heart failure roll-in cohort

Amish N. Raval^a anr@medicine.wisc.edu · Peter V. Johnston^b · Henricus J. Duckers^c · ... · Ivan Borrello^g · R. David Anderson^h · Carl J. Pepine^h ... Show more
International Journal of Cardiology Volume 326, 1 March 2021,131-138

Vurgular

- CardiAMP HF çalışması, kalp yetmezliği hastaları için kişiselleştirilmiş hücre terapisini test edecektir.
- Protokolün uygulanabilirliği için 10 hastadan oluşan, açık etiketli, katılımlı bir kohort gerçekleştirildi.
- Protokole göre prosedürler tüm roll-in hastalarında uygulanabilir ve iyi tolere edilmiştir.
- Önemli ciddi olumsuz güvenlik tepkileri gözlemlenmedi.
- Fonksiyonel, yaşam kalitesi ve eko parametrelerinde etkinlik eğilimleri gözlemlendi.

Özet

Amaç

Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası kalp yetmezliği, şaşırtıcı bir insidansa sahip potansiyel olarak ölümcül bir sorundur. CardiAMP Kalp Yetmezliği çalışması, önceki çalışmalarda faydalı yanıtlarla ilişkili hücre özelliklerine sahip bireylere ilik kaynaklı hücre tabanlı tedaviyi kişiselleştirmek için ilk girişimi temsil eder. Randomize pivot çalışmanın başlatılmasından önce, protokolün prosedürlerinin uygulanabilirliğini sağlamak için açık etiketli bir "katılımcı kohort"["roll-in cohort"] tamamlandı.

Metodlar

- Kronik post-MI kalp yetmezliği (NYHA sınıf II-III) olan ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %20 ile %40 arasında olan, stabil, kılavuza göre yönlendirilmiş tıbbi tedavi gören hastalar uygundu.
- Tedaviden iki hafta önce, "hücre potansiyelini" incelemek için ~ 5 mL kemik iliği aspirasyonu yapıldı.
- Tedavi gününde, tek bir bakım noktasında 60 mL kemik iliği aspirasyonu, kemik iliği mononükleer hücre (BM MNC) zenginleştirme ve 200 milyon BM MNC'nin transendokardiyal enjeksiyonu yapıldı.
- Daha sonra hastalar klinik sonuçları değerlendirmek için takip edildi

Bulgular

Hücre potansiyeli küçük hacimli kemik iliği aspirasyonu, 60 mL kemik iliği aspirasyonu ve transendokardiyal enjeksiyonlar, katılan 10 hastada iyi tolere edildi. Kemik iliği aspirasyonu veya hücre iletimi ile ilgili ciddi bir olumsuz olay görülmedi.

6 dakikalık yürüme mesafesindeki iyileşme 6 ayda (+47,8 m, $P = 0,01$) gözlendi ve 12 ayda iyileşme eğilimi gösterdi (+46,4, $P = 0,06$). Benzer şekilde, NYHA kalp yetmezliği fonksiyonel sınıfında, yaşam kalitesinde, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve daha önce akinetik sol ventrikül duvar segmentlerinin iyileşmesinde düzelme eğilimleri gözlendi.

Sonuç

Tüm CardiAMP HF protokol prosedürleri uygulanabilir ve iyi tolere edilmiştir. Olumlu işlevsel, eko ve yaşam kalitesi eğilimleri, bu yaklaşımın MI sonrası kalp yetmezliği olan hastalar için umut vaat edebileceğini göstermektedir. Bu yaklaşımın etkinliğini doğrulamak için randomize CardiAMP Kalp Yetmezliği pivot çalışması devam etmektedir.