

Het effect van herhaaldelijke intra-arteriële infusie van mononucleaire beenmergcellen bij patiënten met niet-revasculariseerbare ischemie van het been: gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde JUVENTAS-studie

Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled JUVENTAS trial

dr. M. Teraa^{1,2}, dr. R.E.G. Schutgens³, prof. dr. F.L. Moll² en prof. dr. M.C. Verhaar¹

Samenvatting

Achtergrond: Patiënten met ernstig perifeer vaatlijden komen met enige regelmaat niet in aanmerking voor reguliere revascularisatiemogelijkheden. Vroege 'pionering trials' hebben laten zien dat van beenmerg afkomstige stamcellen neovascularisatie kunnen bevorderen en daarmee een mogelijke therapeutische optie zijn voor deze patiënten. Er zijn echter geen studies die bewijzen dat een dergelijke behandeling tot klinisch significante verbetering leidt.

Methoden en resultaten: De JUVENTAS-studie was een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie, die het effect van repetitief (driemaal; interval van 3 weken) intra-arterieel toegediende mononucleaire beenmergcellen (BMMNC) versus placebo bestudeerde bij 160 patiënten met ernstig perifeer vaatlijden zonder reguliere behandelingsmogelijkheden. De primaire uitkomst was amputatie na 6 maanden. Er werd geen verschil waargenomen voor het primaire eindpunt met amputatiepercentages van respectievelijk 19% en 13% in de BMMNC- en placebogroep (relatief risico 1,46; 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,62-3,42).

Secundaire eindpunten, waaronder kwaliteit van leven, verbeterden gedurende de follow-up, echter zonder enig verschil tussen beide groepen.

Conclusie: Herhaaldelijke intra-arteriële infusie van BMMNC in de arteria femoralis communis leidt niet tot een reductie van het amputatiepercentage bij patiënten met niet-revasculariseerbaar ernstig perifeer vaatlijden. De algehele verbetering gedurende follow-up in zowel de BMMNC- als de placebogroep, zonder verschil tussen beide groepen, onderstreept het belang van een placebogecontroleerde opzet in toekomstige studies.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2015;12:253-7)

Summary

Background: Patients with severe limb ischemia may not be eligible for conventional revascularization. Pioneering clinical trials suggest that bone marrow derived cell therapy enhances neovascularization, improves tissue perfusion, and prevents amputation. However, no clinical trial provided definite prove for its effectiveness.

Methods and results: The JUVENTAS trial was a double-blind, placebo-controlled, randomized trial that studied

¹afdeling Nefrologie & Hypertensie, ²afdeling Vaatchirurgie, ³Van Creveldkliniek/afdeling Hematologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht. Correspondentie graag richten aan dhr. dr. M. Teraa, afdeling Vaatchirurgie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, HP G.04.129, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 69 65, e-mailadres: m.teraa@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: kritieke ischemie, neovascularisatie, perifeer vaatlijden, regeneratieve geneeskunde, stamceltherapie

Keywords: bone marrow, critical limb ischemia, peripheral arterial disease, regenerative medicine, severe limb ischemia, stem cells

the effect of repetitive (3 times; 3-week interval) intra-arterial infusion of BMMNC versus placebo in 160 severe limb ischemia patients not eligible for conventional treatment options. The primary outcome was major amputation at 6 months. No differences were observed for the primary outcome with major amputation rates of 19% in the BMMNC versus 13% in the placebo group (relative risk, 1.46; 95% confidence interval, 0.62-3.42). Secondary outcomes quality of life, rest pain, ankle-brachial index, and transcutaneous oxygen pressure

improved during follow-up, but there were no significant differences between the groups.

Conclusions: Repetitive intra-arterial infusion of autologous BMMNCs into the common femoral artery did not reduce major amputation rates in patients with severe, nonrevascularizable limb ischemia in comparison with placebo. The general improvement in secondary outcomes during follow-up in both the BMMNC and the placebo group, as well, underlines the essential role for placebo-controlled design of future trials.

Inleiding

Ernstige ischemie van de onderste ledematen als gevolg van vergevorderd perifeer arterieel vaatlijden (PAV) is geassocieerd met een slechte kwaliteit van leven, hoge behandelingskosten, slechte prognose met betrekking tot het behoud van het aangedane been, hoog risico op cardiovasculaire morbiditeit en een beperkte levensverwachting. Een aanzienlijk deel van de patiënten met ernstige ischemie van het been (25-40%) komt niet in aanmerking voor conventionele revascularisatiestrategieën, waarbij het amputatierisico na 6 maanden 10-40% bedraagt. Dit onderstreept de noodzaak van de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden voor deze categorie patiënten, waarbij stamceltherapie een veelbelovende optie is.

De eerste 'pioneering trials', veelal klein en niet-gerandomiseerd, hebben veelbelovende effecten laten zien van stam- en progenitorceltherapie bij PAV, op met name surrogaateindpunten voor weefselperfusie, zonder duidelijk effect op belangrijke uitkomstmaten, zoals voorkomen van amputaties of mortaliteit. Recentere (placebo)gecontroleerde, gerandomiseerde studies laten minder overtuigende effecten zien. De JUVENTAS-studie is opgezet om te onderzoeken of herhaaldelijke intra-arteriële infusie van mononucleaire beenmergcellen (BMMNC) het amputatierisico bij patiënten met niet-revasculariseerbare ernstig PAV gunstig kan beïnvloeden.

Methoden en resultaten

De JUVENTAS-studie is een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie bij 160 patiënten met ernstige, niet-revasculariseerbare ischemie van het been. Patiënten werden gerandomiseerd voor herhaaldelijke (driemaal; interval van 3 weken) intra-arteriële infusie van BMMNC of placebo (fysiologisch zout met autoloog erythrocytenconcentraat). Zowel patiën-

ten die werden gerandomiseerd voor de BMMNC- als de placebogroep ondergingen een beenmergpunctie ter plaatse van de crista iliaca, waarbij 100 ml beenmerg werd geogost. BMMNC werden geïsoleerd door middel van Ficoll-scheidingen. De intra-arteriële infusies werden door middel van intra-arteriële injecties in de arteria femoralis communis verricht. De JUVENTAS-studie toonde geen effect op het primaire eindpunt, te weten 'major amputation' (amputatie door of boven het niveau van de enkel) na 6 maanden, met amputatiepercentages van 19% in de BMMNC- versus 13% in de placebo-groep (relatief risico (RR) 1,46; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,62 tot 3,42; zie *Tabel 1*). De veiligheidsuitkomst (sterfte ongeacht de oorzaak, ontstaan van maligniteiten of ziekenhuisopname als gevolg van infectie) was eveneens niet significant verschillend tussen beide groepen (RR 1,46; 95%-BI 0,63 tot 3,38), evenals sterfte na 6 maanden (5% vs. 6%; RR 0,78; 95%-BI 0,22 tot 2,80). De secundaire uitkomstmaten kwaliteit van leven, rustpijn, enkel/arm-index en transcutane zuurstofmetingen verbeterden gedurende de follow-up, echter zonder enig verschil tussen beide groepen.

De auteurs verrichtten een meta-analyse van alle gerandomiseerde studies naar het effect van beenmergceltherapie bij ernstig PAV, inclusief de resultaten van de JUVENTAS-studie. Deze meta-analyse toonde een significante reductie van amputatiepercentages bij patiënten die werden behandeld met beenmergceltherapie (RR 0,66; 95%-BI 0,47 tot 0,93; zie *Figuur 1A*, pagina 256). Wanneer echter de niet-placebo-gecontroleerde studies werden geëxcludeerd, was dit effect niet meer waarneembaar (RR 0,95; 95%-BI 0,64 tot 1,39; zie *Figuur 1B*, pagina 256). Een vergelijkbaar beeld is eerder gezien voor studies die het effect van BMMNC na myocardi-farct bestudeerden, hetgeen het belang van een placebo-gecontroleerde opzet van dergelijke studies onderstreept.

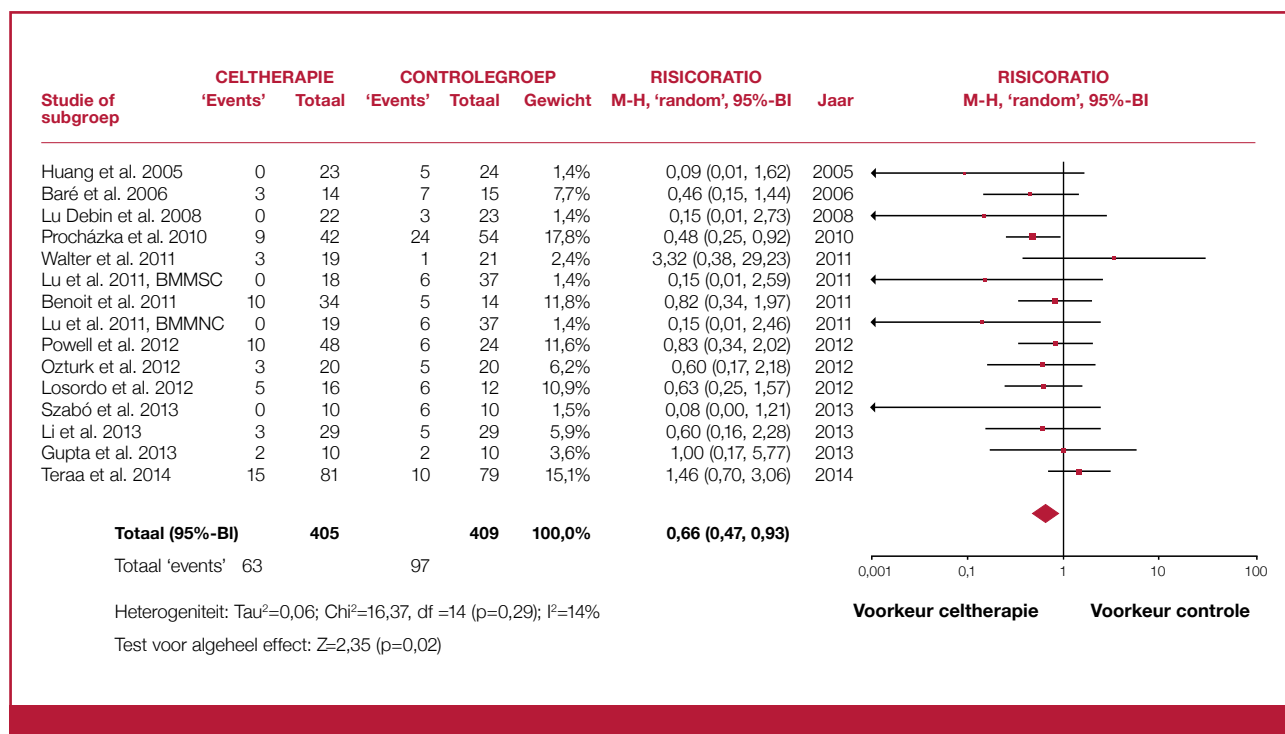
Tabel 1. Amputatie, overlijden en samengestelde uitkomst na 2 en 6 maanden en totaal.

Uitkomst	BMMNC	Placebo	RR (95%-BI)	p-waarde
'Major amputation'				
Na 2 maanden	6/81 (7%)	6/79 (8%)	0,98 (0,33 tot 2,90)	1,0
Na 6 maanden	15/81 (19%)	10/79 (13%)	1,46 (0,62 tot 3,42)	0,31
Totaal*	21/81 (26%)	19/79 (24%)	1,08 (0,58 tot 2,02)	0,81
Overlijden				
Na 2 maanden	1/81 (1%)	2/79 (3%)	0,49 (0,05 tot 5,27)	0,62
Na 6 maanden	4/81 (5%)	5/79 (6%)	0,78 (0,22 tot 2,80)	0,74
Totaal*	9/81 (11%)	11/79 (14%)	0,79 (0,53 tot 3,04)	0,60
'Major amputation' of overlijden				
Na 6 maanden	19/81 (23%)	13/79 (16%)	1,43 (0,76 tot 2,69)	0,27
Totaal*	28/81 (35%)	26/79 (33%)	1,07 (0,63 tot 1,84)	0,80
Overig (na 6 maanden)				
Amputatie onder enkelniveau	9/81 (11%)	10/79 (13%)	0,88 (0,38 tot 2,05)	0,95
Composite therapy success Powell et al. 2012 [†]	59/81 (73%)	63/78 (81%)	0,90 (0,76 tot 1,07)	0,26
Composite therapy success lafrati et al. 2011 [‡]	35/81 (43%)	34/77 (44%)	0,98 (0,69 tot 1,39)	1,0
<p>* Totale follow-up omvat tevens de follow-up na 6 maanden indien beschikbaar, mediane follow-up was 9 maanden, met een interquartile range van 6 tot 20 maanden (de totale resultaten zijn hazardratio's berekend met kaplan-meiermethode).</p> <p>[†] Samengestelde uitkomst als gedefinieerd door Powell et al. Mol Ther 2012. Succes is gedefinieerd als in leven zonder amputatie van het aangedane been, dan wel verdubbeling van het wondoppervlak of weefselverlies de novo.</p> <p>[‡] Samengestelde uitkomst als gedefinieerd door lafrati et al. J Vasc Surg 2011. Succes is gedefinieerd wanneer de patiënt A) in leven is, B) geen amputatie van de aangedane extremiteit heeft ondergaan, C) niet is verslechterd in Rutherford-classificatie of 'visual analogue scale' >30 mm en D) is verbeterd in of de Rutherford-classificatie of 'visual analogue scale' >30 mm.</p>				

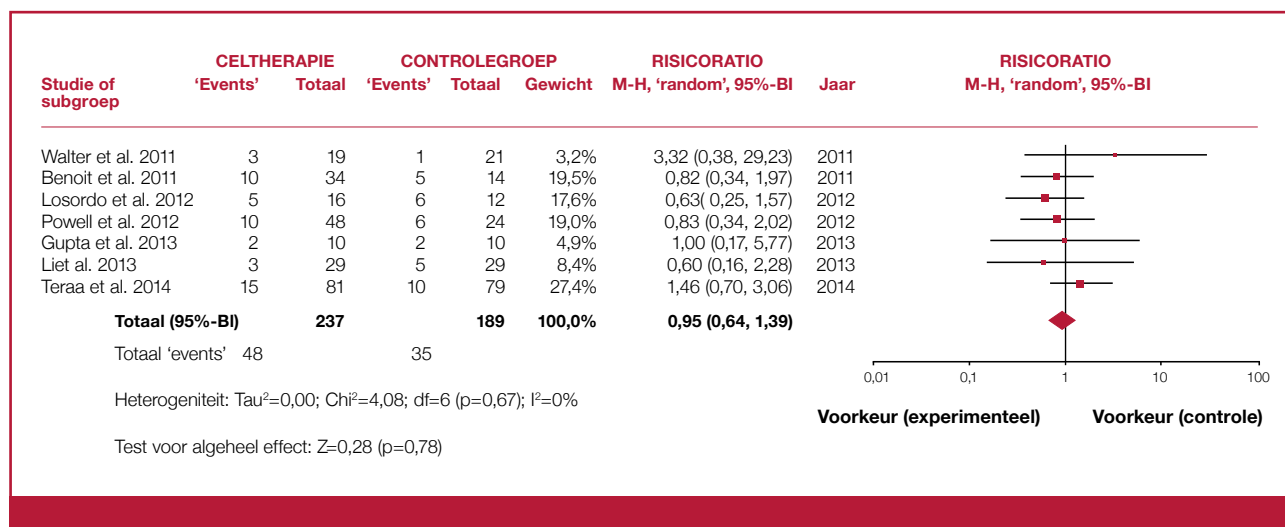
Conclusie

Al met al toont de JUVENTAS-studie dat herhaaldelijke intra-arteriële infusie van autologe BMMNC niet leidt tot een reductie van het amputatiepercentage bij patiënten met ernstige niet-revasculariseerbare ischemie van het been in vergelijking met placebo. Het gebrek aan effect van autologe BMMNC in deze studie sluit een potentieel effect van andere celtypen, toedieningsroutes of -locaties, of in andere patiëntenpopulaties niet uit. Verdere studies zijn noodzakelijk om te onderzoeken

of therapeutische strategieën gebruikmakend van geselecteerde celpopulaties, in vitro geëxpandeerde of gestimuleerde cellen, of andere toedieningswegen mogelijk wel effectief kunnen zijn bij patiënten met ernstig PAV. Tot die tijd moet beenmergceltherapie beperkt blijven tot gebruik in studieverband en niet worden beschouwd als een uitbreiding van het therapeutisch arsenaal bij de behandeling van PAV. De algehele verbetering van de secundaire eindpunten gedurende de follow-up in zowel de BMMNC- als de placebogroep, naast het



Figuur 1A. Meta-analyse van het effect van celtherapie op 'major amputation' in RCT's bij kritieke ischemie van de onderste extremiteiten. De meta-analyse toont een subtiel significant ($p=0,02$) positief effect op 'major amputation' voor celtherapie vergeleken met placebo (RR 0,66; 95%-BI 0,47 tot 0,93).



Figuur 1B. Meta-analyse van het effect van celtherapie op 'major amputation' in placebogecontroleerde RCT's bij kritieke ischemie van de onderste extremiteiten. Alleen placebogecontroleerde RCT's met een afzonderlijke controlegroep werden geanalyseerd, dus studies die standaardbehandeling of het contralaterale been als controle of geen enkele vorm van blinding toepasten werden geëxcludeerd. Er werd geen effect van celtherapie op 'major amputation' waargenomen in vergelijking met placebo (RR 0,95; 95%-BI 0,64 tot 1,39; $p=0,78$).

divergente effect van placebo- en niet-placebo-gecontroleerde studies in de beschreven meta-analyse, onderstreept het belang van een dubbelblinde en placebo-gecontroleerde opzet van toekomstige klinische studies

in het veld van regeneratieve therapie bij PAV.
 JUVENTAS trial: Clinical Trial Registration – Clinical-Trials.gov, NCT00371371, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00371371>.

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Stam- en progenitorceltherapie om neovascularisatie bij ernstig perifeer vaatlijden zonder behandelingsmogelijkheden te bevorderen lijkt een belovende strategie, echter grote en goed opgezette studies laten tot op heden geen significante verbeteringen zien op klinisch relevante uitkomsten, zoals amputatiepercentages.
- 2.** Er zijn aanwijzingen dat mesenchymale stamcellen effectiever lijken te zijn dan mononucleaire beenmergcellen, hetgeen in klinische studies nog dient te worden aangetoond.
- 3.** Verbetering in vrijwel alle uitkomsten ten opzichte van baseline in de JUVENTAS-studie, in zowel de BMMNC- als de placebogroep, zonder enig verschil tussen beide groepen, onderstreept de noodzaak van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd design van toekomstige studies.

Samenvatting en klinisch perspectief van

Teraa M, Sprengers RW, Schutgens RE, et al. Effect of repetitive intra-arterial infusion of bone marrow mononuclear cells in patients with no-option limb ischemia: the randomized, double-blind, placebo-controlled Reju-

venating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-arterial Supplementation (JUVENTAS) trial. *Circulation* 2015;131:851-60.

Ontvangen 21 mei 2015, geaccepteerd 27 augustus 2015.