

Procedurális komplikáció intrakoronáriás őssejtbeültetés során

**Balogh László,
Vajda Gusztáv,
Édes István**

DEOEC, Kardiológiai Intézet,
Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Balogh László

4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22.

E-mail: laszlobalogh76@yahoo.com

Kulcsszavak:

őssejt, intrakoronáriás,
miokardiális infarktus

Új terápiás eljárások alkalmazásánál még a megszokottnál is nagyobb óvatosság szükséges, mivel nem minden mellékhatás jelezhető előre. Intrakoronáriás őssejtbevitel kapcsán az OTW ballon coaxialis helyzete mellett az esetleges koronáriásérülések elkerülhetők. Az őssejterápia egy új területe a kardiovaszkuláris medicinának és még kevés betegen alkalmazták az eljárást, ezért a rövid és hosszú távú veszélyek/előnyök még nem láthatók tisztán.

Full English language
version on
page 38.

Az új terápiás eljárások bevezetésekor a hatékonyság mellett a biztonságosság kérdése kapja a legnagyobb hangsúlyt. A humán skeletalis myoblastok és a csontvelői eredetű őssejtek emberi szívbe juttatását elsőként 2001-ben (1), illetve 2002-ben (2) végezték, tehát az eljárás még egy évtizedes múlttal sem rendelkezik. Ezért fontos minden olyan megfigyelés közlése, amely nemkívánatos mellékhatás és esetlegesen összefüggésbe hozható az eljárással. Az in vitro és az állatkísérleti adatok alapján nem mindig következtethetünk egy eljárás biztonságosságára és hatékonyságára (3). A sejterápia célja az elvesztett myocardium funkciójának pótlása, amely infarktus esetén a szívelégtelenség és a remodelling megelőzését jelenti. Számos csontvelői eredetű sejtípussal történnék próbálkozások:

- × Hemopoieticus őssejt, amely CD34+ és a csontvelői magvas sejtek 0,5-1%-át képezi. Ennek egy altípusa az endothelialis progenitor sejt, amely CD133+ és felszínén vaszkuláris endothel növekedési faktor receptor (VEGFR-2) van.
- × Mesenchimalis őssejtek a csontvelői mononukleáris frakció 0,001-0,01%-át képezik, CD34- és CD105+ sejtek, nagy a differenciációs kapacitással. A csontvelői eredetű őssejtek beültetése esetén is sok ismeretlen mellékhatásra számíthatunk, mivel ezen sejt-sejt kölcsönhatások még csak részben ismertek.

Elméleti megfontolások alapján a következő kockázati tényezőkkel kell számolnunk:

- × A csontvelővétel vagy granulocytá kolónia stimuláló faktor (G-CSF) adásának rizikója. A G-CSF mellékhatásai (láz, csontfájdalom stb.).
- × A sejtek szeparációja (sterilitás) és esetleges jelölése (pl. izotóp osztódó sejt közelében nem szerencsés).
- × Az őssejt intrinszik tulajdonságából adódó: teratogenitás, neoplasia, fibrosis fokozódása, elektromos inhomogenitás és kapcsolódás vagy nem kapcsolódás a myocardium szövetéhez (arrhythmogenitás) (4).
- × A beadás módja szerint: intrakoronáriás (hajszáreltömeszelődés) (5), intramiokardiális (perforáció, gyulladás), minden formában az invazivitásból (katéterezés, szívűtét) eredő komplikációk.

Az előrelátható veszélyek elkerülése céljából a klinikai vizsgálatok tervezése során figyelmet fordítottak a fenti mellékhatások monitorozására. Protokollunk összeállításában mi is törekedtünk arra, hogy körültekintően járjunk el a mellékhatások elkerülése miatt. Vizsgálatunkba primer PTCA-val kezelt akut miokardiális infarktusos eseteket vontunk be, akiknél a posztinfarktusos 7. napon csökkent bal kamrai ejekciós frakció volt detektálható. A 7-14. napon 100-200 ml csontvelővétel történt, majd mágneses szeparálással vontuk ki a CD34+ sejteket, amelyek intrakoronáriásan kerültek visszaadásra az infarktusért felelős érbe. A betegkövetés fő eszközei echokardiográfia, Holter, PET, SPECT, proBNP voltak.



1. ábra. A képen látható a sikeresen megnyitott LAD az összejtbeültetés előtt



3. ábra. A képen a probléma megoldása (stent-implantáció) utáni normalizálódott áramlás figyelhető meg a LAD-ban



2. ábra. A kép a sejtek befecskendezése utáni állapotot mutatja: a LAD középső szakaszán jelentős áramlási akadály csökkenti a disztális áramlást

Esetbemutató

Egy 62 éves férfi nagy anteroseptalis miokardiális infarktus miatt került felvételre az intézetünkbe, majd a bal elülső leszálló koszorúérág elzáródásának megnyitása történt meg sikeresen stent-implantációval. A beavatkozást követő 7. napon észlelt csökkent szisztolés balkamra-funkció miatt került be az intrakoronáriás saját csontvelői összejt program-

ba, mivel a beválogatási kritériumoknak megfelelt. A korábban Stauer és mtsai által leírt módon ún. stop and flow technikával over the wire ballon (OTWB) segítségével a 12. napon történt a sejtek bejuttatása az infarktusért felelős érbe. Az eljárás röviden a következő: rutin módon végzett koronarográfia során OTWB-t vezetünk a korábban stentelt szakaszba, majd kis nyomással felfújva (kb. 2 perc) a ballontól disztálisan juttatjuk be a sejtpreparátumot az érbe 3 frakcióban, köztük a ballont leengedve (2-3 perc). A beavatkozást a perkután koronária-intervencióknál szokásos heparin védelemben végeztük. Az utolsó frakció beadását követően szubokkluzív massa volt megfigyelhető a stenttől disztálisan, amely sem intrakoronáriás nitrátra sem adenosinra nem mutatott változást. Mivel a stent disztális része után az ér megtöretést mutat, ezért arra gondoltunk, hogy a ballon disztális része vagy a sejtszuszpenzió injekciója okozta sejtkitapadás vagy koronária-intima sérülés lehet a háttérben. Utóbbi feltevéseinket igazolta, hogy stent-beültetéssel a lézió teljes mértékben megszüntethető volt és az érben az áramlás azonnal és teljesen helyreállt (TIMI III áramlás, lásd a koronarográfiai felvételeken). A beteg mellkasi panaszt nem jelzett és a kontroll CK-értékek a normál felső határának kétszeresét alig haladták meg. Az echokardiográfia a kamrafunkcióban érdemi eltérést – a korábbi vizsgálatokhoz képest – nem mutatott, sőt később mérsékelt javulás következett be, amely akár a beültetett csontvelői sejteknek is tulajdonítható.

References

1. Menasché P, Hagège AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001 Jan 27; 357 (9252): 279–80.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002 Oct 8; 106 (15): 1913–8.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001 Apr 5; 410 (6829): 701–5.
4. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, et al. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002 Sep 3; 106 (10): 1294–9.
5. Vulliamy PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004 Mar 6; 363 (9411): 783–4.

Procedural complications during intracoronary stem cell implantation

László Balogh,
Gusztáv Vajda,
István Édes

DEOEC Institut of Cardiology

Address for correspondence:

László Balogh,

4032 Debrecen, Móricz Zs. str. 22.

E-mail: laszlobalogh76@yahoo.com

Keywords:

stem cell, intracoronary,

myocardial infarction

Because not all adverse events can be predicted, new therapeutic procedures should be performed with caution. With coaxial positioning of the OTW-ballon used in intracoronary stem cell delivery, coronary injuries can be avoided. Stem cell therapy is a new area in cardiovascular medicine and the procedure has been applied in only a few cases thus far; therefore, short- and long-term risks and advantages remain unknown.

When introducing a new therapeutic method, both safety and effectiveness must be considered. Intramyocardial implantation of human skeletal myoblasts and bone marrow-derived stem cells was first performed in 2001 (1) and then in 2002 (2); thus, this method is less than a decade old. Publication of all adverse events that may be associated with the procedure is therefore of the utmost importance, because the safety and effectiveness of a method can not be determined on the basis of in vitro and animal experiments alone (3). The goal of intramyocardial implantation is to ameliorate impaired myocardial function, thereby preventing remodeling and heart failure. Several bone marrow-derived cell types have been tested to date, including:

- × CD34+ haematopoietic stem cells, which represent 0.5%–1% of the bone marrow mononuclear cell fraction and include a subtype called endothelial progenitor cells that express CD133 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (KDR) the cell surface.
- × Mesenchymal stem cells, which represent 0.001%–0.01% of the bone marrow mononuclear fraction; these cells are CD34– and CD105+, and can differentiate into diverse cell types.

Because little is known about cell–cell interactions among bone marrow-derived stem cells, there is a risk of unknown adverse effects occurring during implantation. Based on the current literature, the following risk factors should be taken into consideration:

- × Risks associated with bone marrow aspiration or adverse effects associated with administration of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) (e.g., fever and bone pain).
- × Sterility and incidental labelling (e.g., isotope deposition adjacent to proliferating cells).
- × Intrinsic features of stem cells: teratogenicity, tumorigenic potential, increased fibrosis, electrical inhomogeneity of cardiomyocytes and coupling or noncoupling to host myocardial tissue (arrhythmogenic potential) (4).
- × Risks associated with different delivery methods: intracoronary (capillary obstruction) (5), intramyocardial (perforation and inflammation), and complications due to invasive procedures (catheterisation and heart surgery) performed for all delivery methods.

When planning our clinical study of intramyocardial stem cell implantation, we focused in particular on avoiding the adverse events predicted above. Acute myocardial infarction (AMI) cases that were treated with primary percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) and were identified as having depressed left ventricular function detected on the seventh day postprocedure were enrolled in our study. Between the seventh and 14th day postinfarct, 100–200 ml of bone marrow was aspirated, and CD34+ cells were purified by magnetic separation and delivered intracoronarily into the infarct-related artery. Echocardiography, Holter, PET, SPECT, and proBNP were used for patient follow up.



Figure 1. Successfully recanalised left anterior descending artery (LAD) before stem cell implantation



Figure 3. Stent implantation led to normalised flow in the LAD



Figure 2. After cell injection there was a significant obstruction in the medial portion of the LAD, diminishing the distal flow

Case report

A 62-year-old man with an anteroseptal myocardial infarction was admitted to our institute. The occluded left anterior descending coronary artery was recanalised and stented successfully. Depressed left ventricular systolic function was detected seven days after the procedure, and after determining that he met inclusion criteria, we obtained his informed consent and enrolled him in our autologous

intracoronary stem cell program. We used the previously described method of Strauer et al. (stop-and-flow technique with an over-the-wire balloon – OTWB) (2) to deliver the cells into the infarct-related artery 12 days after the stenting procedure. Briefly, the procedure was performed as follows: during routine coronarography, an OTWB was introduced into the previously stented coronary segment. The stem cells were then injected distally during low-pressure balloon inflation (two minutes) in three fractions; the balloon was deflated for 2–3 minutes between each injection. The procedure was fulfilled under heparin protection, as is customary during percutaneous coronary interventions. Following injection of the last cell fraction, we observed a subocclusive mass distal to the stent, which did not change after intracoronary administration of nitrate and adenosine. The vessel segment distal to the stent showed a relatively large angle, which suggested either cell adhesion induced by injection of the cell suspension or intimal injury caused by the distal portion of the balloon. Our latter assumption was confirmed by total abolishment of the lesion after stent reimplantation and immediate restoration of the flow in the vessel (TIMI III flow; Figure 1). The patient had no chest pain during the procedure and creatine kinase values only slightly exceeded 2× the upper limit of normal. Echocardiography revealed no marked changes in left ventricular function compared to earlier examinations after the AMI. Moreover, we later observed moderate improvements that might have been due to the implanted bone marrow stem cells.

Irodalom

1. Menasché P, Hagege AA, Scorsin M, et al. Myoblast transplantation for heart failure. *Lancet* 2001 Jan 27; 357 (9252): 279–80.
2. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002 Oct 8; 106 (15): 1913–8.
3. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature* 2001 Apr 5; 410 (6829): 701–5.
4. Zhang YM, Hartzell C, Narlow M, et al. Stem cell-derived cardiomyocytes demonstrate arrhythmic potential. *Circulation* 2002 Sep 3; 106 (10): 1294–9.
5. Vulliet PR, Greeley M, Halloran SM, et al. Intra-coronary arterial injection of mesenchymal stromal cells and microinfarction in dogs. *Lancet* 2004 Mar 6; 363 (9411): 783–4.