



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla macierzystych komórek
mezenchymalnych (ang. mesenchymal stem cells, MSC) w leczeniu
pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

Wersja 1.0

data ukończenia 27.04.2021 r.

KLUCZOWE INFORMACJE

- Mezenchymalne komórki macierzyste (ang. mesenchymal stem cells, mesenchymal stromal cells, MSCs) są komórkami multipotencjalnymi, zdolnymi do różnicowania się w komórki różnych tkanek. Źródłami MSC są m.in. szpik kostny, tkanka tłuszczowa, galareta Whartona sznura pępowinowego, krew pępowinowa i menstruacyjna. MSC posiadają właściwości immunomodulujące, przeciwzapalne, troficzne i naprawcze, a także zdolność do wydzielania bioaktywnych białek, m.in. przeciwzapalnych i czynników wzrostu. Charakteryzują się niską lub umiarkowaną ekspresją antygenów zgodności tkankowej klasy I (HLA klasy I, human leukocyte antigens class I) oraz brakiem ekspresji antygenów HLA klasy II, dzięki czemu nie są rozpoznawane przez immunokompetentne komórki biorcy przeszczepu allogenicznego (Szablowska-Gadomska 2017, Klimczak 2020).
- Kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 7 badań: 3 RCT, 4 badania eksperymentalne z grupą kontrolną, bez randomizacji. W większości prób klinicznych ramię kontrolne dla MSC stanowiła opieka standardowa. Do badań włączano głównie pacjentów w stanie ciężkim.
- Istotne różnice w zakresie śmiertelności wykazano w dwóch badaniach: RCT Lanzoni 2020 oraz nierandomizowanym Xu 2021 w podgrupie pacjentów w stanie krytycznym. Uzyskane wyniki w ramach metaanalizy wskazują, że stosowanie MSC wiąże się ze znamiennej statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do opieki standardowej.

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie rodzaju terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, schematu dawkowania i liczby wlewów MSC, liczebności prób, przeprowadzenie kumulacji wszystkich wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań.
- W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano w zakresie: czasu do poprawy klinicznej (Shu 2020), czasu do wyzdrowienia (Lanzoni 2020), poprawy w zakresie zmian w obrazie TK (Shu 2020, Shi 2021), poprawy markerów stanu zapalnego (Lanzoni 2020).
- W większości badań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ramionami badań w zakresie bezpieczeństwa. W badaniu Lanzoni 2020 przeżycie wolne od SAE było wyższe w grupie leczonej UC-MSK w porównaniu z grupą kontrolną oraz odnotowano istotnie niższą liczbę pacjentów z SAE w ramieniu badanym.
- Analizując wyniki badań należy wziąć pod uwagę ich ograniczenia wynikające przede wszystkim z: małej liczebności prób, stosunkowo niewielkiej liczby badań z randomizacją (3 z 7), niskiej jakości, braku zaślepienia w części odnalezionych badań, zróżnicowania w zakresie pochodzenia i schematu dawkowania MSC. Dodatkowo, w opisywanych badaniach, pacjenci różnili się pod względem ciężkości stanu klinicznego, występowania chorób współistniejących oraz zastosowanej opieki standardowej.
- Odnaleziono 4 przeglądy systematyczne, które wskazują, że terapia MSC w leczeniu pacjentów z COVID-19 może być skuteczna.
- Mając na względzie wyniki oraz jakość dostępnych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania MSC w COVID-19 jest obarczone niepewnością, przynajmniej do czasu opublikowania wyników dużych, dobrze zaprojektowanych, wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa macierzystych komórek mezenchymalnych (ang. mesenchymal stem cells, MSC) w leczeniu pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19.

2. METODYKA

Przeprowadzono przegląd systematyczny baz informacji medycznej – PubMed, Embase (daty ostatniego wyszukiwania odpowiednio 09.04.2021 r. i 21.04.2021 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* – www.medrxiv.org. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl). W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu.

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu dla mezenchymalnych komórek macierzystych w terapii COVID-19

	Kryteria włączenia i wykluczenia
Populacja	Pacjenci z ciężkim przebiegiem choroby COVID-19
Interwencja	macierzyste komórki mezenchymalne (MSC, ang. <i>mesenchymal stem cells</i>)
Komparator	Inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie zdefiniowane w protokołach punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną – prospektywne;• Przeglądy systematyczne.

We współpracy z Komitetem Sterującym, nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19, zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny/zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) - Tabela 2.

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych*

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none">• Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji),• Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs,• Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none">• Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)

Poziom	Opis
C	<ul style="list-style-type: none"> RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> Opis przypadku

*Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

3. WYNIKI

3.1. Badania pierwotne

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach przeglądu. Opisy metodyki i wyników badań spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu przedstawiono w tabelach zamieszczonych w aneksie do dokumentu.

W ramach przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano 7 badań: 3 RCT, 4 badania nierandomizowane z grupą kontrolną.

Tabela 4. Zestawienie włączonych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa macierzystych komórek mezenchymalnych w COVID-19

Lp.	Badanie	Ramię badane		Ramię kontrolne, n	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja, n	Dawka MSC			
1.	Lanzoni 2020	UC-MSCs + najlepsza opieka standardowa (n=12)	2 wlewy dożyłne (w dniu 0 i 3.) $100 \pm 20 \times 10^6$ UC-MSC	najlepsza opieka standardowa (BSoC) (n=12)	<u>Pierwszorzędowe:</u> bezpieczeństwo: wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AE) w ciągu 6 godzin od każdej infuzji, zatrzymanie akcji serca lub zgon w ciągu 24 godzin po infuzji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych (ang. <i>incidence of AEs</i>), ocena nasilenia hipoksemii u pacjentów otrzymujących tlenoterapię wysokoprzepływową. <u>Drugorzędowe:</u> przeżycie (ang. <i>survival</i>), AEs, SAEs, wyniki kliniczne w 31 dniu po pierwszej infuzji, czas do wyzdrowienia (ang. <i>time to recovery</i>), wiremia SARS-CoV-2 w osoczu krwi obwodowej mierzone metodą RT-PCR, poziom cytokin zapalnych, chemokin, czynników wzrostu w osoczu krwi obwodowej.	C
2.	Shi 2021	UC-MSCs + opieka standardowa (n=65)	$4,0 \times 10^7$ komórek w infuzji w dniu 0, 3. i 6.	PLC + opieka standardowa (n=35)	<u>Pierwszorzędowe:</u> zmiana w całkowitym odsetku zmian (%) pełnej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia (ang. <i>change in total lesion proportion (%) of full lung volume from baseline to day 28</i>) <u>Drugorzędowe:</u> zmiany w badaniach obrazowych płuc, test 6-minutowego marszu (6-MWT), maksymalna pojemność życiowa (VC_{max}), pojemność dyfuzyjna (DL_{co}), zdarzenia niepożądane, punkty związane z hospitalizacją, długość terapii tlenem, saturacja, nasilenie duszności wg skali mMRC.	C
3.	Shu 2020	hUC-MSC (n=12)	wlew hUC-MSC (2×10^6 komórek/ kg masy ciała w tempie 35 kropli/min	standardowe leczenie (n=29)	Czas uzyskania poprawy klinicznej, progresja choroby od ciężkiej do krytycznej, czas pobytu w szpitalu, śmiertelność, stan pacjenta w 7. i 14. dniu oceniany w siedmiostopniowej skali, zmiany wskaźnika utlenowania i hematologicznych czynników zapalnych, zmiany w tomografii komputerowej klatki piersiowej.	E
4.	Haberle 2021	MSC (n = 5)	10^6 MSC, wlew dożylny przez 30 min.: 3 pacjentów – 2 -krotne podanie 2 pacjentów – 3-krotne podanie MSC podawane w różnych dniach po w różnych dniach po przyjęciu na OIT	Standardowe leczenie (n = 18)	Czas pobytu na OiT, ostre uszkodzenie nerek, ostra niewydolność wątroby, wsparcie ECMO, śmiertelność w trakcie hospitalizacji na OiT, zgon z powodu ostrej niewydolności wątroby, niewydolność wielonarządowa, opieka paliatywna, krwotok mózgowy, skala uszkodzenia płuc Murraya.	E
5.	Leng 2020	MSC (n=7)	wlew MSC 1×10^6 komórek/kg masy ciała w tempie 40 kropli/min	placebo (n=3)	Zdarzenia niepożądane, parametry laboratoryjne, objawy kliniczne, zmiany w tomografii komputerowej klatki piersiowej.	E
6.	Meng 2020	UC-MSC (n=9)	trzy cykle dożyłnej infuzji UC-MSC (3×10^7 komórek na infuzję) w 0., 3. i 6. dniu + standardowy schemat leczenia COVID	standardowy schemat leczenia COVID (n=9)	Objawy kliniczne, wymagania dotyczące wentylacji, czas między przyjęciem a wypisem, parametry laboratoryjne, zdarzenia niepożądane.	E
7.	Xu 2021	ludzkie MSC z krwi menstruacyjnej (n=26)	MSCs podawano w 3 infuzjach – każda 3×10^7 komórek zawieszonych w 500 mL roztworu soli fizjologicznej, (łącznie 9×10^7 MSC), Infuzja co drugi dzień (dzień 1, dzień 3 i dzień 5)	Standardowe leczenie (n = 18)	Przeżycie, ujemne wyniki testów wirusologicznych, czas powrotu do zdrowia, zmiany w wynikach TK klatki piersiowej, wystąpienie wstrząsu, wystąpienie niewydolności wielonarządowej, długość pobytu w szpitalu, liczba dni na OiT, zmiany markerów stanu zapalnego i wskaźnika (przed vs. po terapii).	E

Podsumowanie wyników badań pierwotnych

Lanzoni 2020

Badanie Lanzoni 2020 jednośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, kontrolowane badanie fazy I/IIa, przeprowadzone w USA. Celem badania było określenie bezpieczeństwa i zbadanie skuteczności allogenicznych infuzji mezenchymalnych komórek macierzystych pępowiny (UC-MSC) u hospitalizowanych pacjentów z ARDS powstałym w wyniku COVID-19.

24 pacjentów podzielono na dwie grupy: 12 pacjentów w ramieniu UC-MSC (2 wlewy dożyłne) oraz 12 w ramieniu kontrolnym. W obu grupach równocześnie stosowano standardową opiekę. W charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do poszczególnych ramion zaobserwowano różnice w zakresie chorób współistniejących (otyłość).

Pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa: wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AE) w ciągu 6 godzin od każdej infuzji, zatrzymanie akcji serca lub zgon w ciągu 24 godzin po infuzji, częstość występowania zdarzeń niepożądanych. W ramach drugorzędnych punktów końcowych oceniono przeżycie, AEs, SAEs, czas do wyzdrowienia w 31 dniu po pierwszej infuzji.

Istotne statystycznie różnice na korzyść MSC odnotowano w zakresie:

- przeżycia (gr. MSC: 10/11, gr. kontr. 5/12, HR=8,76; (95% CI 1,07-71,4), p=0,015);
- wyższego przeżycia wolnego od SAE (HR=6,22; (95% CI 1,33-28,96), p=0,008) (nie podano bezwzględnej liczby zdarzeń w grupach);
- krótszego czasu do wyzdrowienia (HR=0,29; (95% CI 0,09-0,95), p=0,031) (nie podano bezwzględnej liczby zdarzeń w grupach);
- niższej liczby pacjentów z SAEs (gr. MSC: 2/12, gr. kontr. 8/12, RR=0,25; (95% CI 0,07-0,94), p=0,04);
- spadku markerów stanu zapalnego (GM-CSF, IFNg, IL-5, IL-6, IL-7, TNFa, TNFb, PDGF-BB, RANTES) (p<0,05).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: liczby pacjentów z AEs, wirerii wirus.

W przypadku pierwszorzędownego punktu końcowego, w czasie pierwszych 6-ciu godzin po podaniu interwencji, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, 1 pacjentowi trzeba było zwiększyć dawkę leku wazopresyjnego. W żadnej z grup nie zaobserwowano: nasilającej się hipoksemii, arytmii serca, objawów związanych z niezgodnością transfuzji. W grupie kontrolnej, do 6h po infuzji, zaobserwowano po 1 przypadku z grup: „nowa arytmia serca wymagająca kardiowersji” oraz „nowy częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub asystolia”. Nie zaobserwowano zatrzymania krążenia ani zgonu do 24h. Dla ww. parametrów nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- niska liczebność obu grup;
- brak szczegółowych wyników dla wszystkich analizowanych parametrów.

Shi 2021

Badanie Shi 2021 randomizowane, podwójnie zaślepienie, dwuramienne, kontrolowane placebo badanie fazy II, przeprowadzone w 3 ośrodkach w Chinach. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z pępowiny (UC-MSC) w leczeniu ciężkich pacjentów z COVID-19 z uszkodzeniem płuc.

101 pacjentów (jeden pacjent z grupy interwencyjnej, po randomizacji, wycofał uprzednio podpisaną świadomą zgodę i nie otrzymał UC-MSC) podzielono na dwie grupy: 65 pacjentów w ramieniu UC-MSC (3 wlewy dożyłne) oraz 35 pacjentów w ramieniu kontrolnym. W obu grupach równocześnie

stosowano standardową opiekę. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana w całkowitym odsetku zmian (%) pełnej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia (ang. *change in total lesion proportion (%) of full lung volume from baseline to day 28*). W ramach drugorzędnych punktów końcowych oceniono zmiany w badaniach obrazowych płuc, test 6-minutowego marszu (6-MWT), maksymalną pojemność życiową (VC_{max}), pojemność dyfuzyjną (DL_{CO}), zdarzenia niepożądane, punkty związane z hospitalizacją, długość terapii tlenem, saturację, nasilenie duszności wg skali mMRC.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść MSC odnotowano w zakresie:

- zmiany w odsetku zmian komponenty litej (%) całkowitej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia (*change in solid component lesion proportion (%) of whole lung volume from baseline to day 28*) ($p=0,043$).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie: pozostałych parametrów oceniających obraz płuc, poprawy klinicznej, działań niepożądanych, czasu trwania tlenoterapii, testu marszu, oceny duszności, poziomu cytokin lub chemokin.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- niska liczebność grup;
- w wynikach badania nie sprecyzowano czasu obserwacji AEs.

Shu 2020

Badanie Shu 2020 to jednośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane standardowym leczeniem prowadzone w Chinach. Celem badania było ustalenie, czy infuzja mezenchymalnych komórek macierzystych z ludzkiej pępowiny może być skuteczna i bezpieczna w leczeniu ciężkiego COVID-19

41 pacjentów podzielono na dwie grupy: 12 pacjentów w ramieniu MSC oraz 29 pacjentów w ramieniu kontrolnym. W obu grupach równocześnie stosowano standardową leczenie. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do ramion badania była zbliżona.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi było występowanie progresji choroby od ciężkiej do krytycznej, czas do uzyskania poprawy klinicznej oraz śmiertelność. W ramach drugorzędnych punktów końcowych oceniano stan pacjenta w 7 i 14 dniu, czas pobytu w szpitalu, zmiany wskaźnika utlenowania, hematologiczne czynniki zapalne i zmiany w obrazowaniu klatki piersiowej.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść MSC względem standardowej opieki odnotowano w zakresie:

- czasu do poprawy klinicznej dla pacjentów w wieku ≤ 65 lat ($p=0,0014$) i pacjentów w wieku >65 lat ($p<0,001$);
- wystąpienia poprawy klinicznej w 7. dniu obserwacji (gr. MSC: 7/12, gr. kontr.: 5/29; $RR=3,393$ (95% CI 1,335-8,573); $p=0,020$) i 14. dniu obserwacji (gr. MSC: 11/12, gr. kontr.: 15/29; (95% CI 1,199-2,62; $p=0,03$);
- hospitalizacji niewymagającej dodatkowego tlenu w 7. dniu obserwacji (gr. MSC: 7/12, gr. kontr.: 3/29; $RR=5,639$ (95% CI 1,744-18,229); $p=0,0028$) i hospitalizacji wymagającej dodatkowego tlenu w 7. dniu obserwacji (gr. MSC: 3/12, gr. kontr.: 19/29; $RR=0,382$ (95% CI 0,138-1,053[§] $p=0,037$);
- zmiany w tomografii komputerowej dwa tygodnie po leczeniu w zakresie CT score ($p=0,017$), number of lobes involved ($p<0,001$), GGO (gr. MSC: 4/12, gr. kontr.: 19/27; $RR=0,474$ (95% CI 0,205-1,094[§]); $p=0,0407$) i consolidation (gr. MSC: 4/12, gr. kontr.: 20/27; $RR=0,45$ (95% CI 0,196-1,033[§]; $p=0,0306$).

[§] Przedział ufności dla RR wskazuje na brak istotności statystycznej.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- krótki czas obserwacji;
- niska liczebność próby.

Haberle 2020

Badanie Haberle 2020 to nierandomizowane badanie eksperymentalne z grupą kontrolną, mające na celu ocenę wpływu infuzji MSC na poprawę czynności płuc i ogólny wyniku leczenia u pacjentów z ciężkim ARDS w przebiegu COVID-19.

W badaniu wzięło udział 23 pacjentów: 5 w grupie MSC, 18 w grupie kontrolnej. W obu grupach równocześnie stosowano standardową opiekę. Występowały różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do ramion badania.

W badaniu oceniano czas pobytu na OiT (dni), zgony w czasie pobytu na OiT, zgony z powodu niewydolności wątroby, ostre uszkodzenie wątroby oraz nerek, niewydolność wielonarządową, krwotok śródmózgowy, konieczność zastosowania ECMO, opieki paliatywnej. W badaniu nie uzyskano wyników istotnych statystycznie.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- niska liczebność grup;
- w badaniu nie podano szczegółowego schematu leczenia;
- brak kryteriów wykluczenia z badania;
- różny czas obserwacji;
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie chorób współistniejących oraz wieku.

Meng 2020

Badanie Meng 2020 to kontrolowane, nierandomizowane badanie kliniczne I fazy przeprowadzone w Chinach. Celem badania była ocena bezpieczeństwa infuzji ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z pępowiny (UC-MSC) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką chorobą płuc wywołaną przez COVID-19.

18 pacjentów podzielono na dwie grupy: 9 pacjentów w ramieniu MSC oraz 9 pacjentów w ramieniu kontrolnym. W obu grupach równocześnie stosowano standardową leczenie.

Punktami końcowymi było występowanie objawów klinicznych (gorączka, zmęczenie, kaszel, duszność) wymagania dotyczące wentylacji, czas między przyjęciem a wypisem ze szpitala oraz parametry laboratoryjne.

W trakcie obserwacji nie zaobserwowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją UC-MSC, a także nie odnotowano zgonów.

W zakresie punktów końcowych nie odnotowano wyników istotnych statystycznie na korzyść MSC.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- niska liczebność próby;
- krótki czas obserwacji;
- różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie chorób współistniejących;
- brak randomizacji i zaślepienia.

Leng 2020

Badanie Leng 2020 to otwarte eksperymentalne badanie z grupą kontrolną bez randomizacji przeprowadzone w Chinach. Celem badania było zbadanie, czy przeszczep MSC poprawia wyniki leczenia pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19.

10 pacjentów podzielono na dwie grupy: 7 pacjentów w ramieniu MSC oraz 3 pacjentów w ramieniu kontrolnym.

Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły zdarzeń niepożądanych oraz parametrów laboratoryjnych. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. objawy kliniczne (gorączka, duszność), częstość oddechów, zmiany w tomografii komputerowej klatki piersiowej.

U żadnego pacjenta nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją komórek.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii MSC względem grupy kontrolnej odnotowano w zakresie:

- spadku TNF- α w surowicy ($p=0,0269$);
- wzrostu IL-10 ($p=0,0282$).

Natomiast wyniki leczenia zostały przedstawione w badaniu tylko dla jednego, krytycznie ciężko chorego pacjenta.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- krótki czas obserwacji;
- niska liczebność próby;
- brak porównywalności próby badanej z kontrolną;
- brak randomizacji i zaślepienia;
- brak danych liczbowych dla określonych punktów końcowych;
- parametry i wyniki kliniczne podane tylko dla krytycznie chorego pacjenta;
- ryzyko błędu systematycznego; brak zaślepienia.

Xu 2021

Badanie Xu, 2021 to wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane, badanie kliniczne I fazy (parallel-controlled exploratory trial) prowadzone w 2 ośrodkach w Chinach w okresie od stycznia do kwietnia 2020 r. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ludzkich komórek macierzystych z krwi menstruacyjnej w leczeniu ostrego uszkodzenia płuc w COVID-19 oraz opracowanie nowej i skutecznej metody leczenia.

W badaniu uczestniczyło 44 pacjentów 26 pacjentów w ramieniu MSC (full set analysis, 24 w analizie per protocol), z czego 16 w stanie ciężkim i 10 w stanie krytycznym oraz 18 pacjentów w ramieniu kontrolnym (10 w stanie ciężkim, 8 w stanie krytycznym). W obu grupach równocześnie stosowano standardową opiekę. MSCs podawano w 3 infuzjach (każda infuzja 3×10^7 komórek zawieszonych w 500 mL roztworu soli fizjologicznej – łącznie 9×10^7 MSC), co drugi dzień (dzień 1, 3 i 5).

Pierwszorzędom punktem końcowym wskaźnik przeżycia w okresie w okresie 1 miesiąca po wlewie MSC. Drugorzędowe punkty końcowe badania były oceniane w różnych punktach czasowych w okresie 1 miesiąca po wlewie MSC i obejmowały ujemne wyniki testów wirusologicznych, czas powrotu do zdrowia, zmiany w wynikach TK klatki piersiowej, zmiany markerów stanu zapalnego, wskaźnika utlenowania, wystąpienie wstrząsu, wystąpienie niewydolności wielonarządowej, długości pobytu w szpitalu, liczba dni na OiT, status wsparcia oddechowego.

W przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego i.s. różnice na korzyść MSC odnotowano w grupie pacjentów w stanie krytycznym (analiza FAS - HR 0.11 (95% CI 0.01-0.89), $p=0.039$, analiza PPS - HR 0.12 (95% CI 0.00~0.95), $p=0.047$). Nie podano bezwzględnej liczby zgonów u pacjentów w stanie krytycznym. Łącznie (dla obu stanów ciężkości) odnotowano 2 zgony pacjentów (7,69%) w grupie badanej w analizie FAS (1 zgon w grupie badanej w analizie PPS – 4,17%) oraz 6 zgonów w grupie kontrolnej. Przeprowadzona analiza wyników wszystkich pacjentów uczestniczących w badaniu wykazała istotność statystyczną (FAS $p=0,048$, PPS $p=0,031$).

Istotnie statystycznie różnice na korzyść terapii MSC odnotowano w zakresie:

- poprawy parametrów utlenowania: SpO₂ ($p<0.001$) i PaO₂ ($p=0.015$);
- poprawy w obrazie klatki piersiowej 17 z 20 w grupie badanej i 6 z 12 w grupie kontrolnej (\wedge RR = 1,7 (0.94, 3.08)^s $p=0.049$);

- bezpieczeństwa: wysokie ciśnienie krwi odnotowano u 2 pacjentów z grupy MSC i 6 z grupy kontrolnej ($\text{^ARR} = 0.23 (0.05, 1.02)$ [§] $p = 0.048$),
- objawów klinicznych – kaszel w dniu 1. – 10 z 25 w grupie badanej i 13 z 18 w grupie kontrolnej ($\text{^ARR} = 0.55 (0.32, 0.97)$ $p=0.037$), duszność w dniu 2. - 5 z 25 w grupie badanej i 10 z 18 w grupie kontrolnej ($\text{^ARR} = 0.36 (0.15, 0.87)$ $p=0.016$) oraz w dniu 5. - 3 z 25 w grupie badanej i 8 z 18 w grupie kontrolnej ($\text{^ARR} = 0.27 (0.08, 0.88)$ $p=0.031$).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń:

- brak randomizacji i zaślepienia;
- mała liczba pacjentów w grupach;
- badanie z udziałem populacji chińskiej;
- brak szczegółowych wyników dla wszystkich analizowanych parametrów.

[§]Przedział ufności dla RR wskazuje na brak istotności statystycznej.

Tabela 5. Badania eksperymentalne z grupą kontrolną

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Hospitalizacja/przeniesienie na OIT	Wentylacja/Tlenoterapia/ wsparcie ECMO	Brak obecności wirusa w organizmie	Poprawa kliniczna/wyleczenie	Poprawa w TK	Niewydolność narządów	Objawy kliniczne	Parametry stanu zapalnego i utlenowania	Progresja choroby	AEs
1.	Lanzoni 2020	C	12	12	Przeżycie HR=8,76 (95% CI 1,07- 71,4) ^NNT=-3				Czas do wyzdrowienia HR=0,29 (0,09; 0,95)				Spadek markerów stanu zapalnego w grupie leczonej UC-MSC p<0,05		^ARR= 0,25 (0,07; 0,94) ^NNT =2 VII
2.	Shi 2021	C	65	35						Zmiana w odsetku zmian komponenty litej (%) całkowitej objętość płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia p=0,043 I					
3.	Shu 2020	E	12	29	Śmiertelność	Czas pobytu w szpitalu	Hospitali- zacja niewymaga- jąca dodatkoweg o tlenu w 7. dniu: ^RR=5,639 (1,744; 18,229) ^NNT=-3		Poprawa kliniczna w 7. dniu: ^RR=3,383 (1,335; 8,573) ^NNT=-3 i 14. dniu: ^RR=1,772 (1,199; 2,62) ^NNT=-3 Czas do klinicznej poprawy ≤ 65: lat (p=0,0014) >65 lat: (p<0,001)	2 tyg. po leczeniu: CT score (p=0,017); number of lobes involved (p<0,001)			Progresja choroby od ciężkiej do krytycznej		
							II	III	IV						
4.	Xu 2021	E	26	18	Stan krytyczny: HR 0.11 (95% CI 0.01- 0.89)	Długość hospitalizacji/cza s pobytu na OIT			Czas powrotu do zdrowia.		Niewydolność wielonarządowa	Kaszel – dzień 1: ^RR= 0.55 (0.32, 0.97) NNT=4 Duszność – dzień 1: ^RR= 0.36 (0.15, 0.87) NNT = 3 Duszność – dzień 5: ^RR= 0.27 (0.08, 0.88) NNT = 4	SpO2 p<0.001 PaO2 p=0.015*		
					Stan ciężki							V	VI		

L.p.	Autor badania, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgony	Hospitalizacja/przeniesienie na OIT	Wentylacja/Tlenoterapia/ wsparcie ECMO	Brak obecności wirusa w organizmie	Poprawa kliniczna/ wyleczenie	Poprawa w TK	Niewydolność narządów	Objawy kliniczne	Parametry zapalnego i utlenowania	Progresja choroby	AEs
5.	Meng 2020	E	9	9		<i>Czas od przyjęcia do wypisu ze szpitala.</i>						<i>Gorączka, zmęczenie, kaszel, duszność.</i>			
6.	Haberle 2021	E	5	18		<i>Czas pobytu na OIT.</i>					<i>Ostre uszkodzenie nerek, ostra niewydolność wątroby, niewydolność wielonarządowa.</i>				
7.	Leng 2020	E	7	3									<i>Spadek TNFa (p=0,0269) Wzrost IL-10 (p=0,0282)</i>		

^obliczenia własne Agencji

I Zmiana w całkowitym odsetku zmian (%) pełnej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia; Zmiana w proporcji uszkodzenia typu ground-glass (%) całkowitej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia

II Pozostałe punkty końcowe związane z hospitalizacją w 7. dniu i 14. dniu obserwacji

III Poprawa kliniczna w 3. dniu i 28. dniu

IV Pozostałe punkty końcowe związane ze zmianami w obrazie TK w 14. dniu obserwacji

V Objawy kliniczne: gorączka, ból gardła, biegunka, ucisk w klatce piersiowej - ocena w dniu: przyjęcia 1., 3., 5., 7., 14., 30.dniu, kaszel - ocena w dniu: przyjęcia, 3., 5., 7., 14., 30.dniu, duszności - ocena w dniu: przyjęcia, 3., 7., 14., 30. dniu

VI CRP, IL-6, FiO₂, SaO₂

VII Liczba pacjentów z AEs

Analiza skuteczności w zakresie redukcji ryzyka zgonu

W Tabeli 6 podsumowano wyniki dla śmiertelności z informacją o poziomie wiarygodności dowodów naukowych.

Analitycy AOTMiT przeprowadzili metaanalizę wyników badań dla śmiertelności (3 RCTs, N=164 pacjentów: 88 MSC, 76 kontrola), której wyniki wskazują, że zastosowanie MSC wiąże się ze znaczącą statystycznie redukcją ryzyka zgonu (RR=0,123 (95%CI: 0,017; 0,919) - Rysunek 1).

Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie rodzaju terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, schematu dawkowania i liczby wlewów MSC, liczebności prób, przeprowadzenie kumulacji wszystkich wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań.

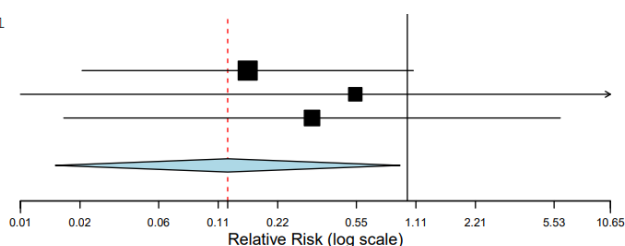
Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności dla MSC - macierzyste komórki mezenchymalne

Badanie	Stopień zaawansowania	Okres obserwacji	Ramię badane, n/N	Ramię kontrolne, n/N	Wynik, parametr względny (95% CI) [^]	Poziom wiarygodności
MSC vs. SoC						
Lanzoni 2020	Pacjenci z ARDS o poziomie nasilenia od łagodnego do umiarkowanego lub od umiarkowanego do ciężkiego powstałym w wyniku COVID-19.	28 dni	1/11	7/12	RR=0,156 (0,023; 1,073)	C
Shi 2021	Pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19 z uszkodzeniem płuc, hospitalizowani wymagający dodatkowego tlenu lub niewymagający tlenu.	bd	0/65	0/35	RR=0,545 (0,011; 26,915)	C
Shu 2020	Pacjenci z ciężkim COVID-19 u których objawy kliniczne nie zostały znacząco złagodzone w ramach standardowego leczenia przez 7 do 10 dni.	28 dni	0/12	3/29	RR=0,330 (0,018; 5,937)	E

bd – brak danych; SoC – opieka standardowa;

[^]obliczenia własne Agencji na podstawie danych z publikacji

Studies	Estimate (95% C.I.)	Ev/Trt	Ev/Ctrl
Lanzoni 2020	0.156 (0.023, 1.073)	1/11	7/12
Shi 2021	0.545 (0.011, 26.915)	0/65	0/35
Shu 2020	0.330 (0.018, 5.937)	0/12	3/29
Overall (I²=NA, P=0.480)	0.123 (0.017, 0.919)	1/88	10/76



Rysunek 1. Analiza badań dla porównania MSC względem SoC wyrażone ryzykiem względnym

3.2. Wyniki badań wtórnych

W ramach wyszukiwania odnaleziono 4 przeglądy systematyczne.

W przeglądzie systematycznym **Razmi 2020**, w którym zakwalifikowano 66 publikacji, opisano skuteczność różnych terapii pacjentów z COVID-19, w tym terapii mezenchymalnymi komórkami macierzystymi. Wyniki badań wykazały, że przeszczepienie MSC doprowadziło do poprawy czynności płuc i markerów zapalnych (zmniejszenie poziomu TNF- α ($p < 0,05$), zwiększenie stężenia IL-10 ($p < 0,05$)) w ciągu kilku dni w porównaniu z grupą leczoną standardową opieką (SOC), oraz, że wlew hUCMSC przyspieszył poprawę kliniczną, parametry utlenowania, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu CRP i IL-6.

Spośród 24 włączonych do przeglądu **Mansourabadi 2020** badań zidentyfikowano dwa, w których pacjentów poddano terapii MSC pochodzących z pępowiny. Terapia MSCs w COVID-19 może być skuteczna, należy jednak ustalić odpowiednią dawkę komórek oraz szybkość infuzji.

W przeglądzie systematycznym **Mahendiratta 2021** włączono badania in-vitro, przedkliniczne in vivo oraz kliniczne badania interwencyjne, w których komórki macierzyste lub egzosomy były używane jako terapia w zakażeniu SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV oraz w ARDS. Odnotowane korzyści obejmują zmniejszenie stanu zapalnego poprzez obniżenie poziomu cytokin bez wywoływania reakcji alergicznych. Wg autorów przeglądu wyniki badań in vitro/in-vivo i klinicznych sugerują możliwość zastosowania MSCs w leczeniu pacjentów z COVID-19.

W przeglądzie systematycznym **Qu 2020** zidentyfikowano 9 badań, w których oceniano terapię MSC pochodzącymi z różnych źródeł. Uzyskano wyniki wskazujące na poprawę czynności płuc i wyników badań obrazowych. Sugerują one również wpływ terapii MSC na zmniejszenie burzy cytokin wywołanej zakażeniem. W dwóch z analizowanych badań odnotowano poprawę w zakresie ustępowania niewydolności wielonarządowej lub wydłużenie liczby dni wolnych od niewydolności narządowej pod wpływem leczenia MSC.

Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz powyższych przeglądów systematycznych znajduje się w Tabeli 4.

Tabela 7. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Terapia MSC w COVID-19	AOTMiT	Przegląd Systematyczny 1 (Razmi 2020)	Przegląd Systematyczny 2 (Mansourabadi 2020)	Przegląd Systematyczny 3 (Mahendiratta 2021)	Przegląd Systematyczny 4 (Qu 2020)
Leng 2020	Tak	+	+	+	+	+
Shu 2020	Tak	+	+	-	-	-
Zhang 2020	Tak	.*	+	-	+	-
Liang 2020	Tak	.*	+	+	+	-
Wilson 2015	Nie	-	-	-	+	+
Zheng 2014	Nie	-	-	-	+	+
Bellingan 2019	Nie	-	-	-	-	+
Matthay 2019	Nie	-	-	-	+	+
Yip 2020	Nie	-	-	-	-	+
Chen 2020	Nie	-	-	-	-	+
Chang 2014	Nie	-	-	-	-	+
Simonson 2015	Nie	-	-	-	+	+
Alturi	Tak	.*	-	-	+	-
Peng 2020	Tak	.*	-	-	+	-
Singh 2020	Nie	-	-	-	+	-
Sengupta 2020	Tak	.*	-	-	+	-
Haberle 2021	Tak	+	-	-	-	-
Kaushal 2020	Tak	+	-	-	-	-
Lanzoni 2020	Tak	+	-	-	-	-
Meng 2020	Tak	+	-	-	-	-
Shi 2021	Tak	+	-	-	-	-
Shu 2020	Tak	+	-	-	-	-
Xu 2021	Tak	+	-	-	-	-

+ badanie włączone do przeglądu
 - badanie niewłączone do przeglądu
 * tabela Tabela 17

4. WNIOSKI

Do przeglądu włączono 7 badań: 3 RCT, 4 badania nierandomizowane z grupą kontrolną. W większości badań populację stanowili pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19. Wielkość populacji w ramieniu interwencji, we wszystkich badaniach wynosiła poniżej 100 osób, największa liczebność próby w grupie interwencji – 65 osób – została uwzględniona w badaniu Shi 2021. W większości odnalezionych badań MSC stosowane były w skojarzeniu z opieką standardową. Efektywność MSC porównywano najczęściej z opieką standardową. Schemat dawkowania, odstępy pomiędzy dawkami, źródło i ilość podawanych komórek macierzystych były zróżnicowane.

Znamienne różnice w śmiertelności wykazano w badaniu RCT Lanzoni 2020 (przeżycie: HR=8,76; 95% CI: 1,07-71,4) oraz nierandomizowanym badaniu Xu 2021 w podgrupie pacjentów w stanie krytycznym (zgony: HR 0,11; 95% CI 0,01-0,89).

W badaniach randomizowanych istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji odnotowano w zakresie: czasu do poprawy klinicznej (Shu 2020), czasu do wyzdrowienia (Lanzoni 2020), poprawy w zakresie zmian w obrazie TK (Shu 2020, Shi 2021), poprawy markerów stanu zapalnego (Lanzoni 2020).

W nierandomizowanym badaniu (Xu 2021) wykazano wyższą skuteczność leczenia MSC w porównaniu ze standardową opieką w zakresie poprawy widocznej w badaniu TK, poprawy parametrów utlenowania (SpO₂, PaO₂), objawy kliniczne. W badaniu pilotażowym Leng 2020 wykazano istotne statystycznie obniżenie TNF α oraz wzrost IL10.

Bezpieczeństwo ocenianej technologii było porównywalne z ramionami kontrolnymi. W większości badań nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ramionami badań w zakresie bezpieczeństwa. W przypadku badania Lanzoni 2020 przeżycie wolne od SAE było wyższe w grupie leczonej UC-MSC w porównaniu z grupą kontrolną (HR=6,22; 95% CI: 1,33-28,96). Odnotowano istotnie niższą liczbę pacjentów z SAE w ramieniu badanym (RR=0,25; 95% CI: 0,07-0,94). W badaniu Xu 2021 zaobserwowano niższy odsetek pacjentów z wysokim ciśnieniem krwi w ramieniu badanym.

Główne ograniczenia opracowania to mała liczebność prób, stosunkowo niewielka liczba badań z randomizacją (3 z 7), niska jakość, brak zaślepienia w części odnalezionych badań, zróżnicowanie w zakresie pochodzenia i schematu dawkowania MSC. Dodatkowo, w opisywanych badaniach, pacjenci różnili się pod względem ciężkości stanu klinicznego, występowania chorób współistniejących oraz zastosowanej opieki standardowej.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują, że stosowanie MSC wiąże się ze znamieną statystycznie redukcją śmiertelności w porównaniu do opieki standardowej (RR=0,123; 95%CI: 0,017-0,919). Z uwagi na heterogeniczność badań w zakresie rodzaju terapii stosowanych w ramach opieki standardowej, schematu dawkowania i liczby wlewów MSC, liczebności prób, przeprowadzenie kumulacji wszystkich wyników badań obarczona jest wysoką niepewnością oszacowań.

Mając na względzie wyniki oraz jakość dostępnych dowodów naukowych, jednoznaczne wnioskowanie o korzyściach ze stosowania MSC w COVID-19 jest obciążone niepewnością, przynajmniej do czasu opublikowania wyników dużych, dobrze zaprojektowanych, wysokiej jakości prób klinicznych z randomizacją.

Aneks

Tabela 8. Opis metodyki i wyników badania Lanzoni 2020

Lanzoni 2020				
Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acuterespiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial				
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>), dwuramienne, kontrolowane badanie fazy I/IIa</p> <p>Okres badania: <i>Nie podano informacji</i></p> <p>Kraj: USA</p> <p>Cel: określenie bezpieczeństwa i zbadanie skuteczności allogenicznych infuzji mezenchymalnych komórek macierzystych pępowiny (UC-MSC) u hospitalizowanych pacjentów z ARDS powstałym w wyniku COVID-19</p>	<p>N=24</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; pacjenci obecnie hospitalizowani; saturacja (SpO_2) $\leq 94\%$ lub wymagające dodatkowego tlenu; stosunek $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mmHg; obustronne nacieki na przednim radiogramie klatki piersiowej lub obustronna nieprzezroczystość szlifowanego szkła w tomografii komputerowej klatki piersiowej; chętni i zdolni do wyrażenia świadomej zgody. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> $PaO_2 / FiO_2 \geq 300$ w momencie rekrutacji; terapia MSC w przeszłości, niezwiązana z badaniem; historia nadciśnienia płucnego (klasa III/ IV WHO); historia nadciśnienia w lewym przedsionku lub niewyrównana niewydolność serca; niestabilna arytmia; pacjenci po przeszczepieniu płuc; pacjenci aktualnie poddawani przewlekłej dializie; pacjenci obecnie otrzymujący pozaustrojowe utlenowanie krwi (ECMO); obecność aktywnego nowotworu (z wyjątkiem raka skóry innego niż czerniak); nieodwracalna choroba lub stan, w przypadku których szacuje się, że 6-miesięczna śmiertelność przekracza 50%; umiarkowana do ciężkiej choroba wątroby (AspAT i AlAT $> 5 \times$ GGN); ciężka przewlekła choroba układu oddechowego z $PaCO_2 > 50$ mm Hg lub stosowanie tlenu w war. domowych; wyjściowe wydłużenie odstępu QT; 	<p>n=12</p> <p>UC-MSC + najlepsza opieka standardowa (ang. <i>best standard of care</i>)</p> <p>2 wlewy dożylnie (w dniu 0 i 3.) $100 \pm 20 \times 10^6$</p>	<p>n=12</p> <p>najlepsza opieka standardowa</p> <p>2 wlewy dożylnie (w dniu 0 i 3) roztworu <i>vehicle solution</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Wnioski powinny być interpretowane ostrożnie ze względu na małą próbę badaną. Brak szczegółowych wyników dla wszystkich analizowanych parametrów. Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie chorób współistniejących

Lanzoni 2020					
	<ul style="list-style-type: none"> umierający pacjent ze spodziewanym przeżyciem >24 godzin; ciąża lub karmienie piersią. 				
	Wiek, średnia (SD)	58,58 (15,93)	58,83 (11,61)		
	Mężczyźni, n (%)	5 (41,7)	8 (66,7)		
	Choroby współistniejące, n (%):				
	nadciśnienie	5 (41,7)	6 (50)		
	cukrzyca	7 (58,3)	9 (75)		
	otyłość (BMI >30)	11 (91,7)	5 (41,7)		
	Poziom nasilenia ARDS, n (%):				
	Łagodny do umiarkowanego	3 (25)	3 (25)		
	Umiarkowany do ciężkiego	9 (75)	9 (75)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja (UC-MSC)	Kontrola (BSoC)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Przeżycie (ang. <i>survival</i>)	28 dni	10/11 (91)*	5/12 (42)	HR=8,76 (1,07; 71,4) ^RR=2,18 (1,09; 4,37) P=0,015	^NNT=-3 (-7; -2)
Przeżycie wolne od SAE (ang. <i>SAE-free survival</i>) było wyższe w grupie leczonej UC-MSC w porównaniu z grupą kontrolną, n (%)	28 dni	-	-	HR=6,22 (1,33; 28,96) P=0,008	-
Czas do wyzdrowienia (ang. <i>time to recovery</i>) był krótszy w grupie leczonej UC-MSC w porównaniu z grupą kontrolną, n (%)	28 dni	-	-	HR=0,29 (0,09; 0,95) P=0,031	-
Wiremia SARS-CoV-2 (mediana), n (%)	6 dni	-	-	P=0,136	-
Spadek markerów stanu zapalnego w grupie leczonej UC-MSC (GM-CSF, IFNg, IL-5, IL-6, IL-7, TNFa, TNFb, PDGF-BB, RANTES), n (%)	6 dni	-	-	P<0,05	-
Zwiększenie dawki leku wazopresyjnego, n (%)	6 godzin	1	1	^RR=1,0 (0,07; 14,21)	-
W czasie obserwacji do 6h po podaniu interwencji w grupie badanej nie zaobserwowano: nasilającej się hipoksemii, arytmii serca, objawów związanych z niezgodnością transfuzji. Nie zaobserwowano zatrzymania krążenia ani zgonu do 24h. W grupie kontrolnej, do 6h po infuzji, zaobserwowano po 1 przypadku z grup: „nowa arytmia serca wymagająca kardiowersji” oraz „nowy częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub asystolia”.					
Liczba zgłoszonych AEs, n (%)	28 dni	35/88 (39,78)	53/88 (60,23)	-	-
Liczba pacjentów z AEs, n (%)	28 dni	8/12 (66,67)	11/12 (91,67)	^RR=0,73 (0,47; 1,12), P=0,13	-
Liczba zgłoszonych SAEs, n (%)	28 dni	2/18 (11,11)	16/18 (88,89)	-	-
Liczba pacjentów z SAEs, n (%)	28 dni	2/12 (16,67)	8/12 (66,67)	^RR=0,25 (0,07; 0,94) P=0,04	^NNT=2 (2; 7)

Lanzoni 2020					
Liczba AEs - łagodne (ang. <i>mild</i>), n (%)	28 dni	13 (37)	13 (24)	-	-
Liczba AEs - średnie (ang. <i>moderate</i>), n (%)	28 dni	18 (51)	21 (40)	-	-
Liczba AEs - duże (ang. <i>severe</i>), n (%)	28 dni	4 (12)	19 (36)	-	-
Liczba pacjentów z AEs - łagodne (ang. <i>mild</i>), n (%)	28 dni	7 (44)	5 (25)		-
Liczba pacjentów z AEs - średnie (ang. <i>moderate</i>), n (%)	28 dni	7 (44)	8 (40)		-
Liczba pacjentów z AEs - duże (ang. <i>severe</i>), n (%)	28 dni	2 (12)	7 (35)		-
Liczba AEs wg związku z leczeniem - niepowiązane (ang. <i>unrelated</i>), n (%)	28 dni	31 (89)	45 (85)	-	-
Liczba AEs wg związku z leczeniem - mało prawdopodobne (ang. <i>unlikely</i>), n (%)	28 dni	3 (9)	7 (13)	-	-
Liczba AEs wg związku z leczeniem - możliwy (ang. <i>possible</i>), n (%)	28 dni	1 (3)	1 (2)	-	-
Liczba AEs wg związku z leczeniem - prawdopodobny (ang. <i>probable</i>), n (%)	28 dni	0 (0)	0 (0)	-	-
Liczba AEs wg związku z leczeniem - powiązany (ang. <i>definite</i>), n (%)	28 dni	0 (0)	0 (0)	-	-
Liczba pacjentów z AEs wg związku z leczeniem - niepowiązane (ang. <i>unrelated</i>), n (%)	28 dni	8 (80)	10 (67)		-
Liczba pacjentów z AEs wg związku z leczeniem - mało prawdopodobne (ang. <i>unlikely</i>), n (%)	28 dni	1 (10)	4 (26)		-
Liczba pacjentów z AEs wg związku z leczeniem - możliwy (ang. <i>possible</i>), n (%)	28 dni	1 (10)	1 (7)		-
Liczba pacjentów z AEs wg związku z leczeniem - prawdopodobny (ang. <i>probable</i>), n (%)	28 dni	0 (0)	0 (0)	-	-
Liczba pacjentów z AEs wg związku z leczeniem - powiązany (ang. <i>definite</i>), n (%)	28 dni	0 (0)	0 (0)	-	-

* W grupie leczonej UC-MSc wystąpiły dwa zgony. Jeden pacjent zmarł w wyniku nieudanej intubacji dotchawiczej. Wynik ten uznano za niezwiązany z chorobą COVID-19 u pacjenta, dlatego analizy danych dla tej osoby zostały ocenzone.

^obliczenia własne Agencji

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania Shi 2020

Shi 2021				
Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial				
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Randomizowane, podwójnie zaślepienie (ang. <i>double-blind</i>), dwuramiennie, kontrolowane placebo badanie II fazy</p> <p>Okres badania: 05.03.2020-28.03.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z pępowiny (UC-MSC) w leczeniu ciężkich pacjentów z COVID-19 z uszkodzeniem płuc</p>	<p>N=101 (Jeden pacjent z grupy interwencyjnej, po randomizacji, wycofał uprzednio podpisaną świadomą zgodę i nie otrzymał UC-MSC)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18-75 lat; hospitalizacja; laboratoryjne potwierdzenie zakażenia SARS-CoV-2 za pomocą RT-PCR z dowolnego diagnostycznego źródła pobierania próbek; zapalenie płuc ocenione na podstawie TK; zgodnie z jednym z następujących: duszność (RR \geq 30 razy/min), saturacja \leq93% w stanie spoczynku, ciśnienie parcjalne tlenu we krwi (PaO₂) / stężenie pochłaniania tlenu (FiO₂) \leq300 MHG, badanie obrazowe płuc pokazuje, że ognisko postępuje > 50% w ciągu 24-48 godzin; śródmiąższowe uszkodzenie płuc ocenione na podstawie TK. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> współzakażenie HIV, gruźlica, wirusem grypy, adenowirusem i innymi wirusami infekcji dróg oddechowych; wentylacja inwazyjna; wstrząs; współistnienie innych niewydolności narządów (potrzeba wsparcia narządów); śródmiąższowe uszkodzenie płuc spowodowane innymi przyczynami; śródmiąższowe uszkodzenie płuc przed potwierdzeniem COVID-19 ocenione na podstawie badań obrazowych; ciąża, karmienie piersią oraz kobiety, które nie są w ciąży, ale nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych; pacjenci z nowotworami złośliwymi, innymi poważnymi chorobami ogólnoustrojowymi i psychozami; pacjenci biorący udział w innych badaniach 	<p>n=65</p> <p>UC-MSCs: $4,0 \times 10^7$ komórek w infuzji w dniu 0, 3. i 6. + opieka standardowa</p>	<p>n=35</p> <p>PLC w dniu 0, 3. i 6. + opieka standardowa</p> <p>Placebo miało to samo podłoże i wygląd w opakowaniu i zawieszynie, ale bez MSC</p>	<ul style="list-style-type: none"> większa próba mogłaby poprawić analizy skuteczności; ze względu na chińskie zarządce wytyczne, zgodnie z którymi pacjenci z COVID-19 wymagają dalszej scentralizowanej izolacji przez 14 dni po wypisie ze szpitala, w przypadku niektórych pacjentów nie zebrano danych z obserwacji w 28 dniu, jednakże wykonano wizytę kontrolną ok. 7-10 dni po 28-dniowym okresie obserwacji; nie zostało w pełni zbadane czy dawkowanie komórek, odstępy czasowe i cykle leczenia UC-MSC były najlepszym schematem dla pacjentów z ciężkim COVID-19; w wynikach badania nie sprecyzowano czasu obserwacji AEs

Shi 2021					
Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial					
	klinicznych; • niemożność wyrażenia świadomej zgody lub spełnienia wymagań testowych.				
	Wiek, średnia (SD)	60,72 (9,14)	59,94 (7,79)		
	Mężczyźni, n (%)	37 (56,92)	19 (54,29)		
	Choroby współistniejące, n (%)	34 (52,31)	18 (51,43)		
	nadciśnienie, n (%)	17 (26,15)	10 (28,57)		
	cukrzyca, n (%)	12 (18,46)	5 (14,29)		
	Odsetek zmian (%): całkowita objętość zmiany (w cm ³)/ całkowita objętość płuc (w cm ³) (ang. <i>lesion proportion (%)</i> : <i>total lesion volume (in cm3)/ whole lung volume (in cm3)</i>)	26,31 (11,62, 38,42)	27,98 (11,57, 44,14)		
	Odsetek zmian komponenty litej (%): objętość uszkodzenia komponentu litego (w cm ³)/ całkowita objętość płuc (w cm ³) (ang. <i>solid component lesion proportion (%)</i> : <i>solid component lesion volume (in cm3)/ whole lung volume (in cm3)</i>)	2,59 (0,69, 5,20)	2,52 (0,77, 4,91)		
	6-stopniowa skala hospitalizacji, n (%):				
	• 2 - Hospitalizowany, nie wymaga dodatkowego tlenu	14 (21,54%)	10 (28,57%)		
	• 3 - Hospitalizowany, wymagający dodatkowego tlenu	50 (76,92%)	25 (71,43%)		
	• 4 - Hospitalizowany, na nieinwazyjnej wentylacji lub przy użyciu urządzeń tlenowych o wysokim przepływie	1 (1,54%)	0 (0%)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (UC-MSC)	Kontrola (PLC)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Zmiana w całkowitym odsetku zmian (%) pełnej objętości płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia, mediana (95% CI) (<i>change in total lesion proportion (%) of full lung volume from baseline to day 28</i>)	28	-19,40 (-53,40, -2,62)	-7,30 (-46,59, 19,12)	P=0,08*	-
Zmiana w odsetku zmian komponenty litej (%) całkowitej objętość płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia, mediana (95% CI) (<i>change in solid component lesion proportion (%) of whole lung volume from baseline to day 28</i>)	28	-57,70 (-74,95, -36,56)	-44,45 (-62,24, -8,82)	P=0,043*	-
Zmiana w proporcji uszkodzenia typu <i>ground-glass</i> (%) całkowitej	28	-14,95 (-51,55, 7,29)	-3,94 (-43,99, 32,55)	*	-

Shi 2021					
Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial					
objętość płuc od wartości wyjściowej do 28 dnia, mediana (95% CI) (change in ground-glass lesion proportion (%) of whole lung volume from baseline to day 28)					
6-minutowy spacer w 28 dniu (metry), mediana (IQR)		28	420 (392, 465)	403 (352, 447)	P=0,057*
VC _{max} (L) w dniu 28., mediana (IQR)		28	2,57 (2,13, 3,04)	2,49 (2,05, 2,76)	-
DL _{co} w dniu 28., średnia (SD)		28	5,12 (1,62)	5,06 (1,57)	-
Poprawa kliniczna wg 6-stopniowej skali:	1-Niehospitalizowany, n (%)	10	11 (16,92%)	6 (17,14%)	^RR=0,99 (0,40; 2,44)
	2-Hospitalizowany, nie wymaga dodatkowego tlenu, n (%)	10	8 (12,31%)	6 (17,14%)	^RR=0,72 (0,27; 1,90)
	3-Hospitalizowany, wymagający dodatkowego tlenu, n (%)	10	44 (67,69%)	23 (65,71%)	^RR=1,03 (0,77; 1,38)
	4-Hospitalizowany, na nieinwazyjnej wentylacji lub przy użyciu urządzeń tlenowych o wysokim przepływie, n (%)	10	2 (3,08%)	0 (0%)	-
Czas trwania tlenoterapii (dni), mediana (IQR)		28	22 (13, 32)	31 (16, 36)	-
Saturacja w stanie spoczynku (%) w dniu 28., mediana (IQR)		28	97,10 (1,31)	96,97 (1,29)	-
Ocena duszności wg skali mMRC w dniu 28.	stopień 0, n (%)	28	29 (47,54%)	13 (37,14%)	^RR=1,28 (0,77; 2,12)
	stopień 1, n (%)	28	24 (39,34%)	16 (45,71%)	^RR=0,86 (0,53; 1,39)
	stopień 2, n (%)	28	5 (8,20%)	4 (11,43%)	^RR=0,72 (0,21; 2,50)
	stopień 3, n (%)	28	3 (4,92%)	1 (2,86%)	^RR=1,72 (0,19; 15,92)
	stopień 4, n (%)	28	0 (0%)	1 (2,86%)	-
Poziomy cytokin lub chemokin		14 lub 28	-	-	-
AEs – wszystkie, n (%)		bd	37 (56,92%)	21 (60%)	^RR=0,95 (0,67; 1,34)
AEs - stopnia 1 lub 2, n (%)		bd	36 (55,38%)	21 (60%)	^RR=0,92 (0,65; 1,31)
AEs - stopnia 3 lub 4, n (%)		bd	1 (1,54%)	0 (0%)	-

^obliczenia własne Agencji

* dla tych parametrów wartość p była obliczana dla różnicy między grupami

bd – brak danych, IQR – rozstęp ćwiartkowy, międzykwartyłowy, TK – tomografia komputerowa

Źródło: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288102>,

Suplement: https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1038%2Fs41392-021-00488-5/MediaObjects/41392_2021_488_MOESM1_ESM.pdf

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Shu 2020

Shu 2020						
Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells						
Metodologia	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Jednośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kontrolowane standardowym leczeniem</p> <p>Okres badania: 12.02-25.03.2020 r.</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: Ustalenie, czy infuzja mezenchymalnych komórek macierzystych z ludzkiej pępowiny może być skuteczna i bezpieczna w leczeniu ciężkiego COVID-19.</p>	<p>N=41</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z ciężkim COVID-19 u których objawy kliniczne nie zostały znacząco złagodzone w ramach standardowego leczenia przez 7 do 10 dni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> rak, ciężka choroba wątroby, alergia lub nadwrażliwość na hUC- MSC inne stany, które lekarz uznał za nieodpowiednie do udziału w badaniu 		<p>n=12</p> <p>wlew hUC-MSK (2 x 10⁶ komórek/ kg masy ciała w tempie 35 kropli/min) + standardowe leczenie</p>	<p>n=29</p> <p>standardowe leczenie tj.</p> <ul style="list-style-type: none"> - tlen; - leki przeciwwirusowe; - antybiotyki; - glikokortykoidy 	<ul style="list-style-type: none"> krótki czas obserwacji; niska liczebność próby; 	
	Wiek (średnia +/- SD)		58,78 +/- 16,26	61 +/- 17,87	57,86 +/- 15,79	
	Mężczyźni, n (%)		24 (58,54)	8 (66,67)	16 (55,17)	
	Występowanie chorób współistniejących, n (%)	cukrzyca	8 (19,51)	3 (25,0)	5 (17,24)	
		nadciśnienie	9 (21,95)	3 (33,33)	6 (20,69)	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (hUC-MSK)	Kontrola (SoC)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	
Czas do klinicznej poprawy (dni), mediana (IQR)		9,0 (6,0; 13,0)	14,0 (9,5; 21,0)	p=0,006	-	
- wiek ≤ 65 lat – mediana (dni), mediana (IQR)		6,0 (3,0; 7,0)	12,0 (7,25; 15,5)	p=0,0014**	-	
- wiek > 65 lat – mediana (dni), mediana (IQR)		13,0 (11,75; 14,0)	23,0 (18,5; 29,0)	p<0,001***	-	
Śmiertelność, n (%)	dzień 28.	0	3 (7,3%)	p=0,543	-	
- wcześnie (≤ 12 dni od wystąpienia objawów)		0	0	-	-	
- później (> 12 dni od wystąpienia objawów)		0	3 (7,31%)	p=0,543	-	
Liczba pacjentów, u których doszło do progresji choroby od ciężkiej do krytycznej, n (%)		0	4 (13,8)	p=0,667	-	
Poprawa kliniczna, n (%)	dzień 3.	2 (16,67%)	1 (3,45%)	p=0,200	-	
	dzień 7.	7 (58,33%)	5 (17,24%)	^RR=3,383 (1,335; 8,573) p=0,020*	^NNT=-3 (-11; -2)	
	dzień 14.	11 (91,67%)	15 (51,72%)	^RR=1,772	^NNT=-3 (-7; -2)	

Shu 2020					
Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells					
				(1,199; 2,62) p=0,03	
	dzień 28.	12 (100%)	25 (86,21%)	p=0,302	-
Pobyt w szpitalu (dni), mediana (IQR)		20,0 (16,0; 24,0)	24,0 (20,0; 26,5)	p=0,054	-
Wynik w skali siedmiu kategorii w 7. dniu rekrutacji, liczba pacjentów (%)	dzień 7.				
2: Nie przebywa w szpitalu, ale nie jest w stanie powrócić do normalnych zajęć	dzień 7.	1 (8,33%)	0	p=0,293	-
3: Hospitalizacja niewymagająca dodatkowego tlenu	dzień 7.	7 (58,33%)	3 (10,34%)	[^] RR=5,639 (1,744; 18,229) p=0,0028**	[^] NNT=-3 (-6; -2)
4: Hospitalizacja wymagająca dodatkowego tlenu	dzień 7.	3 (25,0%)	19 (65,52%)	[^] RR=0,382 (0,138; 1,053) [§] p=0,037	-
5: Hospitalizacja wymagająca HFNC lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej	dzień 7.	1 (8,33%)	5 (17,24%)	p=0,651	-
6: Hospitalizacja wymagająca ECMO, inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub obu	dzień 7.	0	2 (4,88%)	p=1,000	-
7: Śmierć	dzień 7.	0	0	p=1,000	-
Wynik w skali siedmiu kategorii w 14. dniu rekrutacji, liczba pacjentów (%)	dzień 14.				
2: Nie przebywa w szpitalu, ale nie jest w stanie powrócić do normalnych zajęć	dzień 14.	5 (41,67%)	5 (17,24%)	p=0,124	-
3: Hospitalizacja niewymagająca dodatkowego tlenu	dzień 14.	6 (50,0%)	17 (58,62%)	p=0,734	-
4: Hospitalizacja wymagająca dodatkowego tlenu	dzień 14.	1 (8,33%)	1 (3,45%)	p=0,505	-
5: Hospitalizacja wymagająca HFNC lub nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej	dzień 14.	0	2 (6,70%)	p=1,000	-
6: Hospitalizacja wymagająca ECMO, inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub obu	dzień 14.	0	1 (3,45%)	p=1,000	-
7: Śmierć	dzień 14.	0	3 (10,34%)	p=0,543	-
2 tygodnie po leczeniu: [§]	dzień 14.				
- CT score	dzień 14.	8,50 (7,25; 9,0)	10 (8,5; 12,5)	p=0,017*	-
- Number of lobes involved	dzień 14.	2 (2; 2)	3 (2; 3)	p<0,001***	-
- GGO	dzień 14.	4 (33,33%)	19 (70,37%)	[^] RR=0,474 (0,205; 1,094) [§] p=0,0407*	-
- Linear opacities	dzień 14.	5 (41,67%)	21 (77,78%)	p=0,0624	-
- Consolidation	dzień 14.	4 (33,33%)	20 (74,07%)	[^] RR=0,45 (0,196; 1,033) [§] p=0,0306*	-

Shu 2020					
Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells					
- Interlobular septal thickening	dzień 14.	5 (41,67%)	20 (74,07%)	p=0,0636	-
- Crazy-paving pattern	dzień 14.	3 (25,0%)	13 (48,15%)	p=0,2913	-
- Subpleural curvilinear line	dzień 14.	3 (25,0%)	9 (33,33%)	p=0,7190	-
- Bronchial wall thickening	dzień 14.	4 (33,33%)	18 (66,67%)	p=0,0820	-
- Lymph node enlargement	dzień 14.	3 (25,0%)	13 (48,15%)	p=0,2913	-
- Pleural effusion	dzień 14.	1 (8,33%)	2 (7,41%)	p=1,0000	-

SoC (ang. standard of care) – opieka standardowa; HFNC (ang. high nasal flow oxygen therapy) - terapia tlenowa z wysokim przepływem przez nos, ECMO (ang. extracorporeal membrane oxygenation) - ciągłe pozaustrojowe natlenianie krwi, CT (ang. computed tomography) – tomografia komputerowa; GGO (ang. ground-glass opacity)

*P<0,05; **<0,01; ***P<0,001 w porównaniu z grupą kontrolną

§ Przedział ufności dla RR wskazuje na brak istotności statystycznej.

^ obliczenia własne Agencji

& wyniki obliczono dla 27-osobowej grupy kontrolnej

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Meng 2020

Meng 2020						
Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial						
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Kontrolowane, nierandomizowane badanie kliniczne I fazy.</p> <p>Okres badania: dla pacjentów przyjętych między 27.01–30.03.2020 r.</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>Cel: Ocena bezpieczeństwa infuzji ludzkich mezenchymalnych komórek macierzystych z pępowiny (UC-MSC) w leczeniu pacjentów z umiarkowaną i ciężką chorobą płuc wywołaną przez COVID-19.</p>	<p>N=18</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyzna lub kobieta w wieku 18–70 lat; • potwierdzony przypadek COVID-19 zdiagnozowany za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR) z wymazów z nosa; • zapalenie płuc wykazane za pomocą radiografii klatki piersiowej lub tomografii komputerowej <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ciąża, laktacja i kobiety, które nie są w ciąży, ale nie stosują skutecznych środków antykoncepcyjnych; pacjenci z guzem złośliwym, innymi poważnymi chorobami ogólnoustrojowymi lub psychozą; • pacjenci biorący udział w innych badaniach klinicznych; niemożność wyrażenia świadomej zgody lub spełnienia wymagań dotyczących badań krwi; • współzakażenie HIV, gruźlicą, wirusem grypy, adenowirusem, i innymi patogenami układu oddechowego 	<p>n=9</p> <p>trzy cykle dożylniej infuzji UC-MSC (3 × 10⁷ komórek na infuzję) w 0, 3 i 6 dniu + standardowy schemat leczenia COVID</p>	<p>n=9</p> <p>standardowy schemat leczenia COVID</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niska liczebność próby; • krótki czas obserwacji; • różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie chorób współistniejących; • brak randomizacji i zaślepienia 		
	Wiek mediana	45 (33-67)	44 (34-64)			50 (33-67)
	Mężczyźni, n (%)	11 (61,1)	7 (77,8)			4 (44,4)
	Ciężkość choroby: umiarkowana/ciężka	10/8	5/4			5/4
	Występowanie chorób współistniejących, n (%)	6 (33,3)	4 (44,4)			2 (22,2)
	Odstęp między wystąpieniem objawów a przyjęciem (dni) mediana	6 (3-15)	6 (3-15)			6 (5-11)
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (UC-MSC)	Kontrola (SoC)	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny (95% CI)	
Mechaniczna wentylacja (n/N)		1/9	4/9	p=0,294	-	
Wsparcie tlenowe dla niskiego przepływu tlenu (n/N)		7/9	7/9	p=1,000	-	
Wsparcie tlenowe o wysokim przepływie (n/N)		3/9	5/9	p=0,637	-	
Objawy kliniczne – gorączka (n/N)		5/9	2/9	p=0,335	-	

Meng 2020					
Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial					
Objawy kliniczne – zmęczenie (n/N)		4/9	5/9	p=1,000	-
Objawy kliniczne – kaszel (n/N)		4/9	8/9	p=0,131	-
Objawy kliniczne – duszność (n/N)		1/9	5/9	p=0,131	-
Miano przeciwciał IgM w momencie wypisu – mediana (IQR)	dzień wypisu	24,62 (8,43; 45,97)	76,89 (19,13; 187,20)	p=0,114	-
Miano przeciwciał IgG w momencie wypisu – mediana (IQR)	dzień wypisu	19,93 (3,37; 33,59)	21,50 (15,69; 121,10)	p=0,174	-
Odstęp między przyjęciem a wypisem (dni) mediana (IQR)		20 (17,5; 24,5)	23 (20; 27)	p=0,306	-

SoC (ang. standard of care) – opieka standardowa

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Xu 2021

Xu 2021							
Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial							
Metodologia	Populacja	Interwencja		Kontrola		Ograniczenia	
<p>wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne I fazy (<i>multicenter, open-label, nonrandomized, and parallel controlled phase I clinical trial</i>)</p> <p><i>Chiny</i> od stycznia do kwietnia 2020 r.</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa ludzkich komórek macierzystych z krwi menstruacyjnej w leczeniu ostrego uszkodzenia płuc w COVID-19, opracowanie nowej i skutecznej metody leczenia.</p>	<p>N=44</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci spełniający kryteria diagnostyczne dla COVID-19 zgodnie z National Health Commission of China, w stanie ciężkim lub krytycznym:</p> <p><u>Ciężki COVID-19:</u> - zaburzenia oddychania, częstością oddechów ≥ 30 oddechów/min, saturacja $\leq 93\%$; lub ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej (PaO₂)/frakcja wdechu O₂ (FiO₂) ≤ 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa).</p> <p><u>Krytyczny COVID-19:</u> Pacjenci z niewydolnością oddechową, wymagający wentylacji mechanicznej, z wstrząsem, lub z niewydolnością narządów wymagający leczenia w OIT</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciężka choroba wątroby; długotrwała hemodializa i ciężkie upośledzenie czynności nerek lub ciągłe leczenie nerkozastępcze; choroby współistniejące tj. nowotwory złośliwe, czynna gruźlica, śródmiąższowe zapalenie płuc, przewlekły zespół płucno-sercowy; leczenie lekami glikokortykosteroidowymi lub lekami immunosupresyjnymi przez okres dłuższy niż 2 tygodnie; poważny zabieg chirurgiczny w wywiadzie w ciągu 30 dni od badania przesiewowego lub obecność niezagojonej rany chirurgicznej; uczulenie na którykolwiek z aktywnych/nieaktywnych składników produktu; ciąży lub karmienie piersią; ciężka choroba zakrzepowa w wywiadzie; inne okoliczności uznane przez badacza za wykluczające udział w badaniu (np. poważne AE, stosowanie innych metod leczenia). 	<ul style="list-style-type: none"> FAS (full analysis set) n=26 (16 – ciężki, 10 – krytyczny) PPS (per protocol set) n=24 <p>MSCs w 3 infuzjach – każda 3 × 10⁷ komórek zawieszonych w 500 mL roztworu soli fizjologicznej, (łącznie 9 × 10⁷ MSC), Infuzja co drugi dzień (dzień 1, dzień 3 i dzień 5)</p>		<p>n=18 (10 – ciężki, 8 – krytyczny) – FAS, PPS</p> <p>Standardowa terapia</p>		<ul style="list-style-type: none"> niska liczebność grup; brak szczegółowych wyników dla wszystkich analizowanych parametrów brak pełnej charakterystyki pacjentów, 	
	Wiek, mediana (IQR)		57.50 (31, 83)		64.00 (39, 81)		
	Mężczyźni, n (%)	30 (68%)	17 (65%)		13 (72%)		
	Stosowane leczenie		Stan ciężki	Stan krytyczny	Stan ciężki		Stan krytyczny
	Leczenie objawowe, n (%)		14 (87,5)	10 (100)	10 (100)		8 (100)

Xu 2021								
Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial								
		Antywirusowe, n (%)	15 (93.75)	8 (80)	10 (100)	8 (100)		
		Antybakteryjne, n (%)	9 (56.25)	6 (60)	8 (80)	6 (75)		
		Hormonalne, n (%)	7 (43.75)	7 (70)	7 (70)	7 (87.5)		
		Modulator mikroflory jelitowej, n (%)	1 (6.25)	0 (0)	3 (30)	1 (12.5)		
		Pozastrojowe oczyszczanie krwi, n (%)	1 (6.25)	9 (90)	2 (20)	7 (87.5)		
		Tradycyjna medycyna chińska, n (%)	9 (56.25)	6 (60)	6 (60)	7 (87.5)		
		Leczenie chorób podstawowych, n (%)	2 (12.5)	3 (30)	2 (20)	5 (62.5)		
Wyniki								
Punkt końcowy			Czas obserwacji (dni)	Interwencja (MSC)	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p		Parametr bezwzględny (95% CI)
Zgony	FAS, n/N (%)	Stan ciężki	30	2/26 (7.69)	6/18 (33.33)	[^] RR = 0.23 (0.052, 1.02) p=0.048 [§]	HR 0.00 (95% CI, (0.00–∞), p=0.970*	-
		Stan krytyczny					HR 0.11 (95% CI 0.01-0.89), p=0.039*	
	PPS, n/N (%)	Stan ciężki	30	1/24 (4.17)	6/18 (33.33)	[^]RR = 0.13 (0.02, 0.95) p=0.031	HR 0.00 (95% CI, (0.00–∞), p=0.970*	[^]NNT = 4 (2, 17)
		Stan krytyczny					HR 0.12 (95% CI 0.00~0.95), p=0.047*	
Virus negative time (Mean SD, days)			-	15.75 ± 13.71	18.31 ± 9.86	p=0.251		
Czas do poprawy (mediana, SD, dni)			-	3.00 ± 3.05	8.80 ± 10.77	p=0.049		
Czas pobytu w szpitalu (mediana, SD, dni)			-	30.65 ± 16.16	34.94 ± 18.00	p=0.413		
Czas pobytu w OiT (mediana, SD, dni)			-	24.00 ± 12.67	22.17 ± 20.66	p=0.465		
Wstrząs, n (%)			30	4 (15.38)	3 (16.67)	p=1.000		
MODS, n (%)			30	3 (11.54)	6 (33.33)	p=0.128		
Poprawa w obrazie klatki piersiowej, n/N (%)			30	17/20 (85.00)	6/12 (50.00)	[^] RR = 1,7 (0.94, 3.08) [§] p=0.049		-
nieinwazyjna wentylacja			przyjęcie	1/25	2/18	p = 0.558		
			dzień 1.	1/25	4/18	p = 0.142		
			dzień 3.	1/25	2/18	p = 0.558		
			dzień 5.	1/25	2/18	p = 0.558		
			dzień 7. (±1)	0/25	2/15	p = 0.135		
			dzień 14. (±3)	0/25	1/15	p = 0.375		
			dzień 30. (±3)	0/24	1/13	p = 0.351		

Xu 2021						
Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial						
inwazyjna wentylacja	przyjęcie	4/26	2/18	p = 1.000		
	dzień 1.	3/26	3/18	p = 0.676		
	dzień 3.	3/26	3/18	p = 0.676		
	dzień 5.	4/26	3/18	p = 1.000		
	dzień 7. (±1)	4/25	4/15	p = 0.444		
	dzień 14. (±3)	4/25	4/15	p = 0.444		
	dzień 30. (±3)	2/24	4/13	p = 0.157		
ECMO	przyjęcie	0/26	0/18	p = NA		
	dzień 1.	0/26	0/18	p = NA		
	dzień 3.	0/26	1/18	p = 0.409		
	dzień 5.	0/26	1/18	p = 0.409		
	dzień 7. (±1)	0/25	1/15	p = 0.375		
	dzień 14. (±3)	1/25	0/15	p = 1.000		
	dzień 30. (±3)	0/24	0/13	p = NA		
Objawy kliniczne: gorączka, kaszel, duszności, ból gardła, biegunka, ucisk w klatce piersiowej - ocena w dniu: przyjęcia 1., 3., 5., 7., 14., 30.dniu						
Kaszel	dzień 1.	10/25	13/18	^RR= 0.55 (0.32, 0.97) p=0.037	NNT =4 (2, 26)	
Duszność	dzień 1.	5/25	10/18	^RR= 0.36 (0.15, 0.87) p=0.016	NNT = 3 (2, 13)	
	dzień 3.	4/25	8/18	^RR= 0.36 (0.13, 1.02)^s p=0.040	-	
	dzień 5.	3/25	8/18	^RR= 0.27 (0.08, 0.88) p=0.031	NNT = 4 (2, 17)	
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)						
Blood routine	Increased CRP	30	1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-
	Leukopenia		3 (5.35)	0 (0)	p = 0.258	-
	Thrombocytopenia		1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-
	Thrombocytosis		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-
Liver function	Abnormal liver function	30	4 (7.14)	3 (5.09)	p = 1.000	-
	Elevated bilirubin		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-
	Hypoproteinemia		2 (3.57)	1 (1.69)	p = 1.000	-
	Increased alkaline phosphatase		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-
Blood lipids	Elevated triglycerides	30	3 (5.35)	4 (6.79)	p = 0.419	-
	Elevated cholesterol		4 (7.14)	0 (0)	p = 0.133	-
	Hyperlipidemia		2 (3.57)	1 (1.69)	p = 1.000	-
Renal function	Increased creatinine	30	1 (1.79)	2 (3.39)	p = 0.409	-
	Elevated uric acid		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-
Myocardial enzymes	Increased creatine kinase	30	1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-
	Elevated lactate dehydrogenase		1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-
Coagulation	Abnormal blood clotting function	30	2 (3.57)	5 (8.48)	p = 1.000	-
	Prothrombin time prolonged		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-
	Increased fibrinogen		1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-

Xu 2021							
Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial							
	Elevated blood sugar		2 (3.57)	0 (0)	p = 0.505	-	
Electrolyte disturbance	Hypocalcemia		1 (1.79)	0 (0)	p = 1.000	-	
	Hypokalemia		2 (3.57)	2 (3.39)	p = 1.000	-	
	Low chlorine		0 (0)	2 (3.39)	p = 0.162	-	
	Low sodium		0 (0)	2 (3.39)	p = 0.162	-	
	Elevated blood sodium		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-	
	Hyperkalemia		2 (3.57)	1 (1.69)	p = 1.000	-	
Clinical symptoms	Fever		1 (1.79)	3 (5.09)	p = 0.289	-	
	Diarrhea		1 (1.79)	1 (1.69)	p = 1.000	-	
	Expiratory dyspnea		2 (3.57)	0 (0)	p = 1.000	-	
	Respiratory failure		1 (1.79)	0 (0)	p = 0.505	-	
	Cough		3 (5.35)	0 (0)	p = 0.258	-	
	Anemia		5 (8.92)	7 (11.88)	p = 0.273	-	
	Heart failure		0 (0)	1 (1.69)	p = 0.409	-	
	Chest tightness		1 (1.79)	1 (1.69)	p = 1.000	-	
	High blood pressure		2 (3.57)	6 (10.18)	[^] RR = 0.23 (0.05, 1.02) [§] p = 0.048	-	
	ARDS		1 (1.79)	2 (3.39)	p = 0.558	-	
	Shock		3 (5.35)	3 (5.09)	p = 0.676	-	
	Gastrointestinal bleeding		1 (1.79)	1 (1.69)	p = 1.000	-	
	Multifunctional organ failure		2 (3.57)	5 (8.48)	p = 0.103	-	
	Zmiana wskaźników stanu zapalnego i oksigenacji			Przed terapią MSC	Po terapii MSC		
	CRP (mg/L), N**, (mediana ±SD)	bd	65	229	p=0.486		
	42.27 ± 57.70		36.62 ± 52.66				
IL-6 (pg/mL), N**, (mediana ±SD)	40		182	p=0.375			
	86.31 ± 250.79		352.28 ± 2953.53				
FiO2 (%), N**, (mediana ±SD)	9		14	p=0.174			
	58.78 ± 24.28		49.57 ± 23.05				
SpO2 (%), N**, (mediana ±SD)	41		68	p<0.001*			
	94.72 ± 3.40	96.04 ± 5.93					
SaO2 (%), N**, (mediana ±SD)	10	19	p=0.068				
	93.50 ± 3.89	90.95 ± 17.70					
PaO2 (mmHg), N**, (mediana ±SD)	44	56	p=0.015*				
	78.89 ± 25.86	95.62 ± 39.49					

* HR skorygowany pod względem płci i wieku, **N liczba badań, ^ obliczenia własne Agencji

§ Przedział ufności dla RR wskazuje na brak istotności statystycznej.

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Haberle 2020

Haberle 2021					
Mesenchymal Stem Cell Therapy for Severe COVID-19 ARDS					
Metodologia	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Badanie eksperymentalne, nierandomizowane z grupą kontrolną</p> <p>Niemcy</p> <p>Cel: wpływ infuzji MSC na poprawę czynności płuc i ogólny wynik leczenia u pacjentów z ciężkim ARDS wywołanym przez COVID-19</p>	<p>N=23</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci z ciężką dusznością, z rozpoznaniem COVID-19, wynik w skali Horovitz <100 pkt.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> =</p>		<p>n=5</p> <p>MSC: wlew dożylny 10⁶ MSC przez 30 min.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3 pacjentów – 2 -krotne podanie • 2 pacjentów – 3-krotne podanie 	<p>n=18</p> <p>Standardowe leczenie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • niska liczebność grup; • w badaniu nie podano szczegółowego schematu leczenia; • brak kryteriów wykluczenia z badania • różny czas obserwacji • różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów w zakresie chorób współistniejących oraz wieku
	Wiek, mediana (IQR)		39 (32, 50)	59 (54, 79)	
	Mężczyźni, n (%)	16 (69,5%)	3 (60%)	13 (72%)	
	Masa ciała, mediana (IQR)		95 (80, 108)	92 (74,120)	
	Nadciśnienie tętnicze		1	13	
	Zastoinowa niewydolność serca		0	2	
	Choroba wieńcowa		0	2	
	Migotanie przedsionków		0	2	
	POChP		0	1	
	Choroby płuc (m.in. astma)		0	1	
	Palenie tytoniu		0	3	
	Cukrzyca		0	2	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja (MSC)	Kontrola (BSC)	Parametr względny (95% CI), p	Parametr bezwzględny (95% CI)
Czas pobytu na OiT (dni), mediana (IQR)	-	49 (18,54)	15 (6,29)	p = 0.07*	-
Ostre uszkodzenie wątroby		60%	59%	p=1.0	-
Zgony w czasie pobytu na OiT (n/N)		1/5	10/18	p=0.32	-
Ostre uszkodzenie nerek (AKI) (n/N)		1/5	4/18	^RR=0.9 (0.1275, 6.354)	-
Brak AKI (n/N)		0/5	1/18	-	-
AKIN I * (n/N)		1/5	1/18	^RR=3,6 (0.27, 47.92)	-
AKIN II * (n/N)		3/5	12/18	^RR=0,9 (0.41, 1.98)	-
Wsparcie ECMO (n/N)		4/5	9/18	^RR = 1.6 (0.85, 3.03)	-
Zgon z powodu niewydolności wątroby (n/N)		4/5	0/18	-	-
Niewydolność wielonarządowa (n/N)		3/5	1/18	^RR = 10.8 (1.41, 82.63)	-
Opieka paliatywna (n/N)		2/5	0/18	-	-

Haberle 2021					
Mesenchymal Stem Cell Therapy for Severe COVID-19 ARDS					
Krwotok śródmózgowy (n/N)		1/5	0/18	-	-

* AKIN – klasyfikacja ostrego uszkodzenia nerek opracowana przez Acute Kidney Injury Network, ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Leng 2020

Leng 2020					
Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia					
Metodologia	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie otwarte eksperymentalne z grupą kontrolną bez randomizacji Okres badania: 23.01.2020 – 16.02.2020 Kraj: Chiny Cel: Zbadanie, czy przeszczep MSC poprawia wyniki leczenia 7 pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19.	N=10 <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z zapaleniem płuc zakażeni COVID-19 w wieku 18-95 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> rak, krytycznie ciężki stan, pacjenci biorący udział w innych badaniach klinicznych lub którzy brali udział w innych badaniach klinicznych w ciągu 3 miesięcy 	n=7 wlew MSC 1 x 10 ⁶ komórek/kg masy ciała w tempie 40 kropli/min	n=3 placebo	<ul style="list-style-type: none"> krótki czas obserwacji; niska liczebność próby; brak porównywalności próby badanej z kontrolną; brak randomizacji i zaślepienia; brak danych liczbowych dla określonych punktów końcowych; parametry i wyniki kliniczne podane tylko dla krytycznie chorego pacjenta 	
	Wiek, mediana	60 (45–75)	51 (45–65)		74 (46–75)
	Mężczyźni, n (%)	4 (40,0)	4 (57,1)		0 (0)
	Ciężkość choroby: krytyczny/ciężki/typowy	1/7/2	1/4/2		0/3/0
Wyniki					
<p>Pacjenci byli oceniani przez badaczy podczas 14-dniowej obserwacji po otrzymaniu badanego produktu. Pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły zdarzeń niepożądanych oraz parametrów laboratoryjnych (poziom zmienności cytokin, poziom białka C-reaktywnego w osoczu, wysycenie tlenem). W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniano m.in. objawy kliniczne (gorączka, duszność), częstość oddechów, zmiany w tomografii komputerowej klatki piersiowej.</p> <p>U żadnego pacjenta nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z infuzją komórek.</p> <p>Po dożylnym wstrzyknięciu MSC, stosunek spadku prozapalnej cytokiny TNF-α w surowicy był istotny (p=0,0269), także współczynnik wzrostu przeciwzapalnych cytokin IL-10 (p=0,0282) również wykazał znaczący udział w grupie leczonej MSC.</p> <p>W artykule przedstawiono wyniki leczenia tylko dla krytycznie ciężko chorego pacjenta. W trakcie obserwacji po podaniu MSC u tego pacjenta odnotowano zmniejszenie poziomu białka C-reakcji w osoczu, zwiększenie wysycenia tlenem. Częstość oddechów została zmniejszona do normalnego zakresu 4. dnia po przeszczepie. Zarówno gorączka, jak i duszności ustąpiły 4 dnia po przeszczepieniu. Obrazowanie TK klatki piersiowej wykazało, że zmiany płuc były zmniejszone 9. dnia po przeszczepie MSC.</p>					

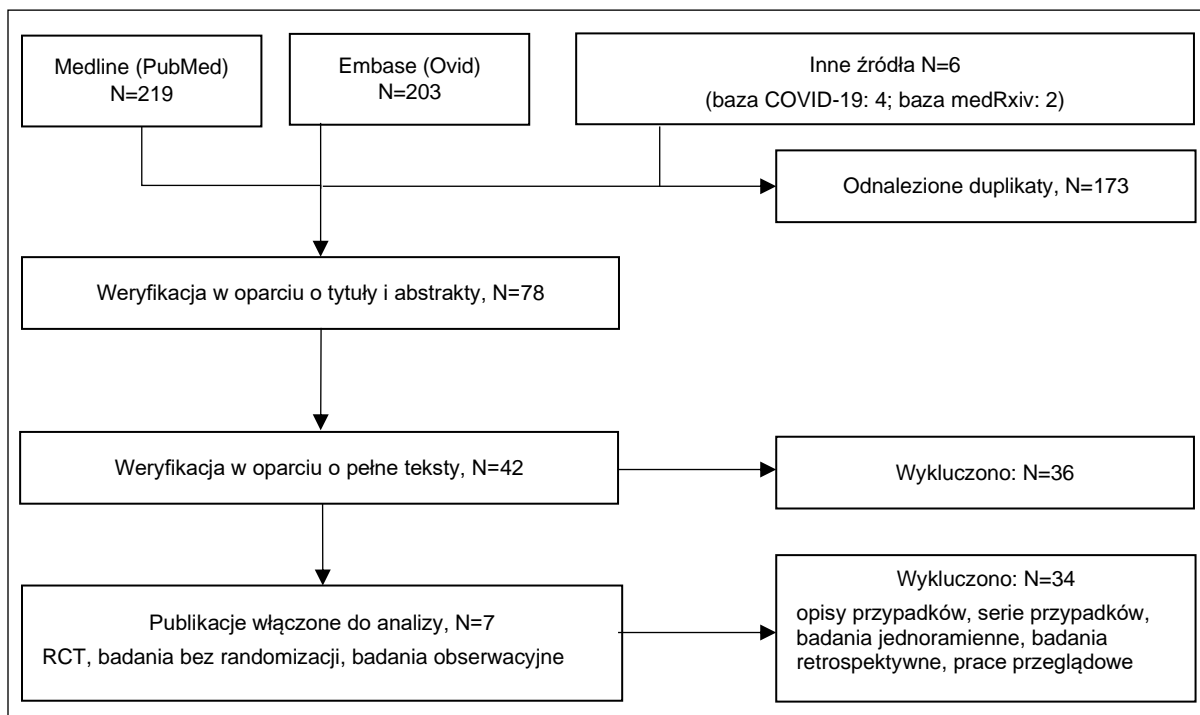
Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 09.04.2021).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#36	((((("Therapeutics"[Mesh] OR (cure[Title/Abstract]) OR(management[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR(treating[Title/Abstract]) OR (treatment[Title/Abstract])) AND((((((((((((("Multiple Organ Failure"[Mesh] OR ("RespiratoryDistress Syndrome"[Mesh])) OR ("Sepsis"[Mesh]) OR ("Pneumonia"[Mesh])) OR (multiple organ dysfunction syndrome[Title/Abstract]))OR (MODS[Title/Abstract])) OR (multiple organfailure[Title/Abstract])) OR (pneumonia[Title/Abstract])) OR (acuterespiratory distress syndrome[Title/Abstract])) OR(ARDS[Title/Abstract])) OR (severe acute respiratory syndromecoronavirus[Title/Abstract])) OR (sepsis[Title/Abstract]) OR (MultipleOrgan Failure[Title/Abstract])) OR (Respiratory DistressSyndrome[Title/Abstract])) OR (acute[Title/Abstract]) OR(severe[Title/Abstract])) AND (("COVID-19"[Mesh] OR (COVID-19[Title/Abstract]))) AND (((("Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR(mesenchymal stem cell*[Title/Abstract]) OR (mesenchymal stromalcell*[Title/Abstract]) OR (stem Cell, Mesenchymal[Title/Abstract]))OR (MSCs[Title/Abstract])) OR (MSC[Title/Abstract]))	219
#35	((((("Therapeutics"[Mesh] OR (cure[Title/Abstract]) OR(management[Title/Abstract]) OR (therapy[Title/Abstract]) OR(treating[Title/Abstract]) OR (treatment[Title/Abstract])	9 256 966
#34	"Therapeutics"[Mesh]	4 700 777
#33	cure[Title/Abstract]	90 946
#32	management[Title/Abstract]	1 203 357
#31	therapy[Title/Abstract]	2 023 188
#30	treating[Title/Abstract]	259 616
#29	treatment[Title/Abstract]	4 532 698
#28	((((((((((((("Multiple Organ Failure"[Mesh] OR ("RespiratoryDistress Syndrome"[Mesh])) OR ("Sepsis"[Mesh]) OR ("Pneumonia"[Mesh])) OR (multiple organ dysfunction syndrome[Title/Abstract]))OR (MODS[Title/Abstract])) OR (multiple organfailure[Title/Abstract])) OR (pneumonia[Title/Abstract])) OR (acuterespiratory distress syndrome[Title/Abstract])) OR(ARDS[Title/Abstract])) OR (severe acute respiratory syndromecoronavirus[Title/Abstract])) OR (sepsis[Title/Abstract]) OR (MultipleOrgan Failure[Title/Abstract])) OR (Respiratory DistressSyndrome[Title/Abstract])) OR (acute[Title/Abstract]) OR(severe[Title/Abstract])) AND (("COVID-19"[Mesh] OR (COVID-19[Title/Abstract]))	82 766
#27	((((((((((((("Multiple Organ Failure"[Mesh] OR ("RespiratoryDistress Syndrome"[Mesh])) OR ("Sepsis"[Mesh]) OR ("Pneumonia"[Mesh])) OR (multiple organ dysfunction syndrome[Title/Abstract]))OR (MODS[Title/Abstract])) OR (multiple organfailure[Title/Abstract])) OR (pneumonia[Title/Abstract])) OR (acuterespiratory distress syndrome[Title/Abstract])) OR(ARDS[Title/Abstract])) OR (severe acute respiratory syndromecoronavirus[Title/Abstract])) OR (sepsis[Title/Abstract]) OR (MultipleOrgan Failure[Title/Abstract])) OR (Respiratory DistressSyndrome[Title/Abstract])) OR (acute[Title/Abstract]) OR(severe[Title/Abstract])	2 437 624
#26	severe[Title/Abstract]	1 002 135
#25	acute[Title/Abstract]	1 254 753
#24	Respiratory Distress Syndrome[Title/Abstract]	29 994
#23	Multiple Organ Failure[Title/Abstract]	7 381
#22	sepsis[Title/Abstract]	103 687
#21	severe acute respiratory syndrome coronavirus[Title/Abstract]	14 090
#20	ARDS[Title/Abstract]	14 639
#19	acute respiratory distress syndrome[Title/Abstract]	16 804
#18	pneumonia[Title/Abstract]	129 547
#17	multiple organ failure[Title/Abstract]	7 381
#16	MODS[Title/Abstract]	2 079
#15	multiple organ dysfunction syndrome[Title/Abstract]	2 341
#14	("COVID-19"[Mesh] OR (COVID-19[Title/Abstract])	114 899
#13	COVID-19[Title/Abstract]	106 107
#12	((((("Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR (mesenchymal stemcell*[Title/Abstract])) OR (mesenchymal stromalcell*[Title/Abstract])) OR (stem Cell, Mesenchymal[Title/Abstract]))OR (MSCs[Title/Abstract])) OR (MSC[Title/Abstract])	67 388
#11	MSC[Title/Abstract]	20 761
#10	MSCs[Title/Abstract]	27 550
#9	stem Cell, Mesenchymal[Title/Abstract]	17
#8	mesenchymal stromal cell*[Title/Abstract]	7 807
#7	mesenchymal stem cell*[Title/Abstract]	48 425
#6	"Pneumonia"[Mesh]	162 760
#5	"COVID-19"[Mesh]	69 493

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	"Sepsis"[Mesh]	126 930
#3	"Respiratory Distress Syndrome"[Mesh]	35 764
#2	"Multiple Organ Failure"[Mesh]	11 226
#1	"Mesenchymal Stem Cells"[Mesh]	40 152

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 21.04.2021).

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp mesenchymal stem cell/	64 793
#2	exp coronavirus disease 2019/	98 517
#3	exp multiple organ failure/	42 370
#4	exp pneumonia/	295 319
#5	exp respiratory distress syndrome/	73 349
#6	exp sepsis/	261 806
#7	exp therapy/	7 732 611
#8	Mesenchymal Stem Cells.ab,kw,ti.	64 145
#9	„mesenchymal stem cell*“ .ab,kw,ti.	69 879
#10	„mesenchymal stromal cell*“ .ab,kw,ti.	11 647
#11	stem Cell, Mesenchymal.ab,kw,ti.	33
#12	MSCs.ab,kw,ti.	39 984
#13	MSC.ab,kw,ti.	32 380
#14	1 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	97 741
#15	COVID-19.ab,kw,ti.	106 192
#16	2 or 15	115 018
#17	multiple organ failure.ab,kw,ti.	10 777
#18	multiple organ dysfunction syndrome.ab,kw,ti.	3 383
#19	MODS.ab,kw,ti.	3 374
#20	multiple organ failure.ab,kw,ti.	10 777
#21	pneumonia.ab,kw,ti.	175 524
#22	Respiratory Distress Syndrome.ab,kw,ti.	38 471
#23	acute respiratory distress syndrome.ab,kw,ti.	24 178
#24	ARDS.ab,kw,ti.	23 774
#25	severe acute respiratory syndrome coronavirus.ab,kw,ti.	13 321
#26	sepsis.ab,kw,ti.	156 936
#27	acute.ab,kw,ti.	1 596 973
#28	severe.ab,kw,ti.	1 373 219
#29	3 or 4 or 5 or 6 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	3 198 373
#30	Therapeutics.ab,kw,ti.	123 383
#31	treatment.ab,kw,ti.	5 827 900
#32	treating.ab,kw,ti.	353 526
#33	therapy.ab,kw,ti.	2 667 422
#34	management.ab,kw,ti.	1 599 599
#35	cure.ab,kw,ti.	115 924
#36	7 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35	11 908 529
#37	16 and 29	39 351
#38	14 and 36 and 37	203



Rysunek 2. Proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA (daty wyszukiwania: 09.04.2021 i 21.04.2021)

Tabela 17. Badania wyłączone z przeglądu

Lp.	Autor	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
1.	Atluri 2020	Safety and Effectiveness of Intravascular Mesenchymal Stem Cells to Treat Organ Failure and Possible Application in COVID-19 Complications	Typ publikacji – praca przeglądowa
2.	Barros 2021	Mesenchymal stromal cells to fight SARS-CoV-2: Taking advantage of a pleiotropic therapy	Typ publikacji – praca przeglądowa
3.	Chen 2020	Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome Induced by Epidemic Influenza A (H7N9) Infection: A Hint for COVID-19 Treatment	Badanie dotyczy pacjentów chorych na grypę
4.	Chen 2020	Comparing hospitalised, community and staff COVID-19 infection rates during the early phase of the evolving COVID-19 epidemic	Retrospektywne, jednoramienne badanie
5.	Dauletova 2021	Mesenchymal stem cell alongside exosomes as a novel cell-based therapy for COVID-19: A review study	Typ publikacji – praca przeglądowa
6.	Ellison-Hughes 2020	The Role of MSC Therapy in Attenuating the Damaging Effects of the Cytokine Storm Induced by COVID-19 on the Heart and Cardiovascular System	Typ publikacji – praca przeglądowa
7.	Feng 2020	Safety and feasibility of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with COVID-19 pneumonia: A pilot study	Badanie jednoramienne
8.	Golchin 2021	Cell-Based Therapy for Severe COVID-19 Patients: Clinical Trials and Cost-Utility	Typ publikacji – praca przeglądowa
9.	Guo 2020	Administration of umbilical cord mesenchymal stem cells in patients with severe COVID-19 pneumonia	Badanie jednoramiennie
10.	Hashemian 2021	Mesenchymal stem cells derived from perinatal tissues for treatment of critically ill COVID-19-induced ARDS patients: a case series	Typ publikacji – serie przypadków
11.	Iglesias 2021	Mesenchymal Stem Cells for the Compassionate Treatment of Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID 19	Badanie jednoramienne
12.	Kaushal 2020	Intravenous Mesenchymal Stem Cells in Extracorporeal Oxygenation Patients with Severe COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome	Typ publikacji – badanie obserwacyjne retrospektywne
13.	Kaye 2020	Overview of Stem Cell Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome with Focus on COVID 19	Typ publikacji – praca przeglądowa
14.	Lam 2021	Targeting mesenchymal stem cell therapy for severe pneumonia patients	Typ publikacji – praca przeglądowa
15.	Li 2020	Stem cell therapy for COVID-19, ARDS and pulmonary fibrosis	Typ publikacji – praca przeglądowa
16.	Liang 2020	Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells	Typ publikacji – opis przypadku
17.	Lu 2021	Human menstrual blood-derived stem cells as immunoregulatory therapy in COVID-19: A case report and review of the literature	Typ publikacji – opis przypadku
18.	Maeurer 2021	Host-directed therapies for COVID-19	Typ publikacji – praca przeglądowa
19.	Najafi-Ghalehlou 2021	Taming of Covid-19: potential and emerging application of mesenchymal stem cells	Typ publikacji – praca przeglądowa
20.	Peng 2020	A synergistic role of convalescent plasma and mesenchymal stem cells in the treatment of severely ill COVID-19 patients: a clinical case report	Typ publikacji – opis przypadku
21.	Qin 2020	Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: from basic to clinics	Typ publikacji – praca przeglądowa
22.	Rodriguez 2020	Umbilical cord: an allogenic tissue for potential treatment of COVID-19	Typ publikacji – praca przeglądowa
23.	Rogers 2020	Rationale for the clinical use of adipose-derived mesenchymal stem cells for COVID-19 patients	Typ publikacji – praca przeglądowa
24.	Sanchez-Guijo 2020	Adipose-derived mesenchymal stromal cells for the treatment of patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia requiring mechanical ventilation. A proof of concept study	Badanie jednoramienne
25.	Sengupta 2020	Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19	Badanie jednoramienne
26.	Tang 2020	Clinical study using mesenchymal stem cells for the treatment of patients with severe COVID-19	Typ publikacji – opis przypadku
27.	Tao 2020	Umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in treating a critically ill COVID-19 patient	Typ publikacji – opis przypadku
28.	Yilmaz 2020	Mesenchymal stem cells treatment in COVID-19 patient with multi-organ involvement	Typ publikacji – opis przypadku
29.	Zengin 2020	Mesenchymal stem cell treatment in a critically ill COVID-19 patient: a case report	Typ publikacji – opis przypadku
30.	Zhang 2020	Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID 19 pneumonia	Typ publikacji – opis przypadku

Piśmiennictwo

Badania pierwotne

- Alturi 2020** Atluri S, Manchikanti L., Hirsch J.A., *Expanded umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) as a therapeutic strategy in managing critically ill COVID-19 patients: the case for compassionate use*, Pain Physician 23 (March(2)) (2020) E71–83.
- Bellingan 2019** Bellingan G., Jacono F., Bannard-Smith J. et al., *Primary analysis of a phase 1/2 study to assess MultiStem® cell therapy, a regenerative advanced therapy medicinal product (ATMP), in acute respiratory distress syndrome (MUST-ARDS)*, American Thoracic Society 2019 International Conference. B14 Late Breaking Clinical Trials; 2019; 199:A7353.
- Chang 2014** Chang Y., Park SH., Huh JW. et al., *Intratracheal administration of umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in a patient with acute respiratory distress syndrome*, J Korean Med Sci. 2014;29:438-440.
- Chen 2020** Chen J, Hu C, Chen L, et al., *Clinical study of mesenchymal stem cell treating acute respiratory distress syndrome induced by epidemic influenza a (H7N9) infection, a hint for COVID-19 treatment*, Engineering. 2020; [Epub ahead of print]
- Haberle 2021** Häberle H, Magunia H, Lang P, et al. *Mesenchymal Stem Cell Therapy for Severe COVID-19 ARDS* [published online ahead of print, 2021 Mar 5]. J Intensive Care Med. 2021;885066621997365.
- Kaushal 2020** Kaushal S et al., *Intravenous Mesenchymal Stem Cells in Extracorporeal Oxygenation Patients with Severe COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome*, medRxiv 2020.10.15.20122523.
- Lanzoni 2020** Lanzoni G, Linetsky E, Correa D, et al., *Umbilical cord mesenchymal stem cells for COVID-19 acute respiratory distress syndrome: A double-blind, phase 1/2a, randomized controlled trial*, Stem Cells Transl Med. 2021;10(5):660-673.
- Leng 2020** Leng Z, Zhu R, Hou W, et al., *Transplantation of ACE2- Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia*, Aging Dis. 2020;11(2):216-228. Published 2020 Mar 9.
- Liang 2020** Liang B., Chen J., Li T., Wu H., Yang W., Li Y., et al., *Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells*, ChinaXiv 2 (2020) v1.
- Matthay 2019** Matthay MA., Calfee CS., Zhuo H. et al., *Treatment with allogeneic mesenchymal stromal cells for moderate to severe acute respiratory distress syndrome (START study): a randomised phase 2a safety trial*, Lancet Respir Med. 2019;7:154-162.
- Meng 2020** Meng F, Xu R, Wang S, et al. *Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial*, Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):172. Published 2020 Aug 27.
- Peng 2020** Peng H., Gong T., Huang X., Sun X., Luo H., Wang W., et al., *A synergistic role of convalescent plasma and mesenchymal stem cells in the treatment of severely ill COVID-19 patients: a clinical case report*, Stem Cell Res. Ther. 16 (July (1)) (2020) 291, 11.
- Sengupta 2020** Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N., *Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID19*, Stem Cells Dev. 15 (June (12)) (2020) 747-754, 29.
- Shi 2021** Shi L, Huang H, Lu X, et al., *Effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on lung damage in severe COVID-19 patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*, Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):58. Published 2021 Feb 10.
- Shu 2020** Shu L, Niu C, Li R, et al., *Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells*, Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):361. Published 2020 Aug 18.
- Simonson 2015** Simonson OE., Mouggiakakos D., Heldring N. et al., *In vivo effects of mesenchymal stromal cells in two patients with severe acute respiratory distress syndrome*, STEM CELLS TRANSLATIONAL MEDICINE, 2015;4:1199-1213.
- Singh 2020** Singh S., Chakravarty T., Chen P., Akhmerov A., Falk J., Friedman O., et al., *Allogeneic cardiosphere-derived cells (CAP-1002) in critically ill COVID-19 patients: compassionate-use case series*, Basic Res. Cardiol. 12 (May (4)) (2020) 36, 115.
- Wilson 2015** Wilson JG., Liu KD., Zhuo H. et al., *Mesenchymal stem (stromal) cells for treatment of ARDS: a phase 1 clinical trial*, Lancet Respir Med. 2015;3:24-32.
- Xu 2021** Xu X, Jiang W, Chen L, et al., *Evaluation of the safety and efficacy of using human menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells in treating severe and critically ill COVID-19 patients: An exploratory clinical trial*, Clin Transl Med. 2021;11(2):e297.
- Yip 2020** Yip HK., Fang WF., Li YC. et al., *Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for acute respiratory distress syndrome*, Crit Care Med. 2020;48:e391-e399.
- Zhang 2020** Zhang Y., Ding J., Ren S. et al., *Intravenous infusion of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells as a potential treatment for patients with COVID-19 pneumonia*, Stem Cell Res. Ther. 11 (2020) 207
- Zheng 2014** Zheng G., Huang L., Ton H. et al., *Treatment of acute respiratory distress syndrome with allogeneic adipose derived mesenchymal stem cells: a randomized, placebo-controlled pilot study*, Respir Res. 2014;15:39.

Badania wtórne

- Mahendiratta 2020** Mahendiratta S., Bansal S., Sarma P., Kumar H., et al., *Stem cell therapy in COVID-19: Pooled evidence from SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and ARDS: A systematic review*, Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie, 2021, 137, 111300.
- Mansourabadi 2020** Mansourabadi AH., Sadeghalvad M., Mohammadi-Motlagh H.R., & Rezaei N., *The immune system as a target for therapy of SARS-CoV-2: A systematic review of the current immunotherapies for COVID-19*, Life sciences, 2020, 258, 118185.
- Razmi 2020** Razmi M., Hashemi F., Gheytauchi E., Dehghan M., Manshadi, Ghods R., & Madjd Z., *Immunomodulatory-based therapy as a potential promising treatment strategy against severe COVID-19 patients: A systematic review*, International immunopharmacology, 2020, 88, 106942.
- Qu 2020** Qu W., Wang Z., Hare JM et al., *Cell-based therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome*, Stem Cells Transl Med., 2020;9(9):1007-1022.

Pozostałe

- Klimczak 2020** Klimczak A., *Perspectives on mesenchymal stem/progenitor cells and their derivatives as potential therapies for lung damage caused by COVID-19*, World J Stem Cells 2020 September 26; 12(9): 1013-1022.
- Szablowska-Gadomska 2017** Szablowska-Gadomska I., et al., *Właściwości komórek macierzystych, regulacje prawne oraz zastosowanie w medycynie*, Postepy Hig Med Dosw (online), 2017; 71: 1216-1230.