



HØGSKOLEN
I BERGEN

BERGEN UNIVERSITY COLLEGE

Oppsummert forskning på effekten av
ko-transplantasjon av mesenkymale stromale celler
ved hematopoietisk stamcelletransplantasjon

Summarized research on the effect of
cotransplantation of mesenchymal stromal cells
in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Merete Kallekleiv

Mastergrad i kunnskapsbasert praksis i helsefag

Senter for kunnskapsbasert praksis

Avdeling for Helse- og sosialfag

Innleveringsdato 15.05.2015

**Oppsummert forskning på effekten
av ko-transplantasjon av mesenkymale stromale celler
ved hematopoietisk stamcelletransplantasjon**

**Summarized research on the effect
of cotransplantation of mesenchymal stromal cells
in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation**

Merete Kallekleiv

Veiledere: Lillebeth Larun og Kimberley J. Hatfield

Innleveringsdato: 15.05.2015

Antall ord: 12 780

Forord

Det å kunne bruke stamceller til å behandle syke mennesker har vært et tema innen medisinsk forskning i en årrekke. Takket være innsatsen fra et mangfold av forskningsmiljø, kan stamceller være til hjelp i behandling av sykdommer i en rekke organer. Noen eksempler er lever, insulinproduserende celler i bukspyttkjertelen, hjerte, skjelett, muskler, nerver, hjerne og blod. Forskningsstudier med mange deltakere og lang oppfølgingstid er tidkrevende, og det er mye som må på plass før nye behandlingsrutiner kan etableres. Stamcellebehandling for pasienter med blodkreft er et felt som etter hvert er godt etablert, men det finnes fortsatt muligheter for forbedring. Dette har jeg valgt som tema for oppgaven.

Først vil jeg rette en takk til Guro K. Melve for å ha introduserte meg for temaet stamcellebehandling for snart ti år siden og holdt meg oppdatert i en spennende forskningsverden. En takk til Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin ved Helse Bergen HF, Haukeland Universitetssykehus som har gjort det mulig å kombinere jobb og utdanning i fire år. Takk til Forsknings- og utviklingsavdelingen ved HUS som arrangerte en åpenbarende temadag om kunnskapsbasert praksis og det å utarbeide kunnskapsbaserte prosedyrer. Her ble jeg også tipset om masterstudiet i Kunnskapsbasert praksis i helsefag. Takk til lærere og medstudenter på Senter for kunnskapsbasert praksis som har gjort studietiden innholdsrik og motiverende, allsidig og artig.

Mine veiledere Kimberley J. Hatfield og Lillebeth Larun fortjener en stor takk for en fantastisk oppfølging, bratt utviklingskurve og et lærerikt samarbeid i forbindelse med masteroppgaven. Jeg vil også takke universitetsbibliotekar Regina Küfner Lein, professor og statistiker Birgitte Espehaug, og professor og overlege Øystein Bruserud for god hjelp underveis i masteroppgaven.

En stor takk til mine foreldre, storfamilien forøvrig og venner som har bidratt med omsorg og oppmuntrende ord, barnepass, korrekturlesing og annen hjelp. Tilslutt, men ikke minst, takk til min kjære mann og Jakob som tålmodig har gitt mamma tid og anledning til å gjennomføre små og store prosjekter. Jeg gleder meg til å finne ut hvordan det er å ha fritid sammen...

Oppsummert forskning på effekten av ko-transplantasjon av mesenkymale stromale celler ved hematopoietisk stamcelletransplanta

Sammendrag

Masteroppgaven består av en innledningsdel og en systematisk oversiktsartikkel. Innledningsdelen legger vekt på metodebeskrivelse, med en kortfattet presentasjon av funn og en utvidet drøftning avslutningsvis. Artikkelen legger vekt på funn og deres betydning for praksisfeltet.

Bakgrunn: Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er et potensielt kurativt behandlingalternativ for pasienter med maligne blodsykdommer. Behandlingen er forbundet med høy risiko for komplikasjoner og dødelighet. Ko-transplantasjon med mesenkymale stromale celler (MSC) har vært utprøvd som tilleggsbehandling for å redusere behandlingsrisikoen.

Hensikt: Hensikten er å identifisere, vurdere og sammenfatte resultater fra relevant litteratur for å besvare hvilken effekt ko-transplantasjon av MSC ved HSCT har sammenlignet med standard HSCT på utfallene engraftment, transplantat-mot-vert sykdom (GVHD), tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse.

Metode: Et systematisk søk ble foretatt i databasene Cochrane Library, Embase, Inspec, MEDLINE, SweMed+ og Web of Science etter kliniske studier med kontrollgrupper. Seleksjon av studier ble utført av to personer. Risiko for systematiske skjevheter ble vurdert ved hjelp av vurderingsverktøy fra "The Cochrane Collaboration" for randomiserte studier. Ikke-randomiserte studier ble vurdert ved hjelp av et tilpasset verktøy. For kontinuerlige utfall ble standardisert gjennomsnittlig forskjell beregnet, og relativ risiko for dikotome utfall.

Resultat: Ni studier som inkluderte totalt 309 pasienter møtte seleksjonskriteriene, deriblant tre randomiserte, en ikke-randomisert studie og fem historisk kontrollerte studier. Metaanalyser viste ingen statistisk signifikante forskjeller for utfallene engraftment eller GVHD etter ko-transplantasjon av MSC ved HSCT, sammenlignet med HSCT alene. For utfallene tilbakefall og overlevelse sees en svak positiv trend, men på grunn av heterogen rapportering er det vanskelig å trekke sluttinger. Ingen av studiene ble vurdert til høy risiko for systematiske skjevheter, men den samlede kvaliteten på dokumentasjonen er lav.

Konklusjon: Metaanalyser påviser ingen statistisk signifikant effekt, men resultatene må tolkes med forsiktighet med tanke på inkluderte studiers svake design og små studiepopulasjoner.

Nøkkelord: Hematopoietisk stamcelletransplantasjon, Mesenkymale stromale celler, Systematisk oversikt

Summarized research on the effect of cotransplantation of mesenchymal stromal cells in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Abstract

This master's thesis consists of a systematic review article with an introductory section. The introductory section gives a description of the methodology used, a short presentation of findings and an extended discussion. The article focuses on the findings and their implication for clinical practice.

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment option for patients with malignant blood diseases. The treatment is associated with a high risk of complications and mortality. Cotransplantation with mesenchymal stromal cells (MSC) is a therapeutic approach to reduce treatment risks.

Aim: To identify, appraise and synthesize the relevant literature to evaluate the efficacy of MSC cotransplantation in HSCT on the outcomes engraftment, graft-versus-host disease (GVHD), relapse and survival.

Methods: A systematic search was conducted in the databases Cochrane Library, Embase, Inspec, MEDLINE, SweMed+ and Web of Science for clinical controlled studies. Selection of studies was carried out independently by two reviewers. Risk of bias for randomized studies was assessed using the assessment tool from "The Cochrane Collaboration", while non-randomized studies were assessed using an adapted tool. For continuous outcomes, standardized mean difference was calculated, while relative risk was evaluated for dichotomous outcomes.

Results: Nine studies including a total of 309 patients met the selection criteria, including three randomized, one non-randomized study and five historically controlled studies. Meta-analysis showed no statistically significant differences for the outcomes engraftment or GVHD after cotransplantation of MSC. A slightly positive trend was found for relapse and survival outcomes. However, heterogeneous reporting makes it difficult to draw strict conclusions. None of the studies had overall serious risks of bias, but the quality of the evidence is low.

Conclusion: Meta-analysis did not reveal any statistically significant effects on transplantation outcomes, but the results must be interpreted with caution due to included studies weak design and small study populations.

Keywords: Hematopoietic stem cell transplantation, Mesenchymal stromal cells, Systematic review

Innholdsfortegnelse

Bakgrunn	9
Beskrivelse av emnet	9
Beskrivelse av intervensjon	11
Beskrivelse av hvordan intervensjonen kan forløpe	12
Respons på behandling	12
Alvorlige behandlingsrelaterte komplikasjoner	12
Forskning på ko-transplantasjon av MSC og HSCT.....	13
Motivasjon.....	14
Masteroppgave med form som artikkel	14
Formål og forskningsspørsmål	15
Metode.....	16
Systematisk oversikt	16
Seleksjonskriterier	17
Populasjon.....	17
Intervensjon	18
Sammenligning	18
Utfallsmål	18
Studiedesign.....	20
Eksklusjonskriterier	21
Søk etter studier.....	22
Valg av informasjonskilder.....	22
Design av søkestrategi og søk.....	22
Håndtering av referanser.....	24
Seleksjon av studier	24
Dataekstraksjon fra inkluderte studier	25
Kritisk vurdering	26
Analysemetoder og presentasjon av funn	28
Tolke funn og trekke konklusjoner.....	29
Vurdering av metodisk kvalitet på dokumentasjonsgrunlaget.....	30
Resultater.....	31
Litteratursøk og seleksjon.....	31
Karakteristika av inkluderte studier.....	31

Kritisk vurdering	32
Tilfeldig og skjult fordeling.....	32
Utvelgelse og kriterier for inkludering av deltakere til gruppene.....	32
Blinding av deltakere og personell	33
Blinding av utfallsmålere.....	33
Sammenligning av intervensjons- og kontrollgruppe	34
Ufullstendige data.....	34
Rapporteringsskjevhet	35
Andre skjevheter.....	35
Resultat av analyser for utfallene	35
Samlet vurdering av kvalitet på dokumentasjon.....	37
Diskusjon.....	37
Styrker og begrensinger ved oversikten	37
Protokoll for oversikten	38
Identifisering og seleksjon av studier	38
Kritisk vurdering, analyse av resultatene og publisering.....	40
Hva sier resultatene?.....	41
Oversiktens betydning for praksis	42
Pasientrelatert perspektiv.....	43
Kort oppsummering av funnenes betydning.....	43
Konklusjon	43
Referanser.....	45

Figurer: Figur I. Differensiering av HSC og MSC i hematopoietisk stroma
 Figur II. Standard HSCT

Tabeller: Tabell 1. PICO
 Tabell 2. Seleksjonskriterier
 Tabell 3. Mal for søkestrategi
 Tabell 4. Samlet vurdering av risiko for systematiske feil

Artikkel for publisering i tidsskriftet Cytotherapy

Figurer: Figure 1. Prisma flow diagram

Figure 2. Forest plots for engraftment

Figure 3. Forest plot for aGVHD grade I-II

Figure 4. Forest plot for aGVHD grade III-IV

Figure 5. Forest plot of comparison cGVHD limited

Figure 6. Forest plot of comparison cGVHD extensive

Tabeller: Table I. Selection criteria

Table II. Characteristics of clinical studies

Table III. Intervention characteristics

Table IV. Comparison of MSC dose and timing of administration

Table V. RoB for RCT studies

Table VI. RoB for NRS studies

Table VII. Time to engraftment post HSCT

Table VIII. Number of patients who developed aGVHD

Table IX: Prevalence of cGVHD in selected clinical trials

Table X. Number of patients who relapsed to original disease

Table XI. Number of patients who relapsed to original disease at fixed measure points

Table XII. Survival after transplantation with a varied follow-up time

Table XIII. Survival measured at fixed measure points after transplantation

Supplerende online materiale:

Supplement 1: Search strategy for review

Supplement 2: Data extraction form

Supplement 3: Tool for assessing RoB for non-randomized studies

Supplement 4: Excluded articles with reason and references

Vedlegg I: Forkortelser

Vedlegg II: E-post fra redaktør i tidsskriftet Cytotherapy

Vedlegg III: E-post fra korresponderende forfatter i en av de inkluderte studiene

Vedlegg IV: Seleksjonsskjema for fulltekstpublikasjoner

Vedlegg V: Kritisk vurdering av inkluderte studier

Vedlegg VI: RoB figurer fra Review Manager

Bakgrunn

Beskrivelse av emnet

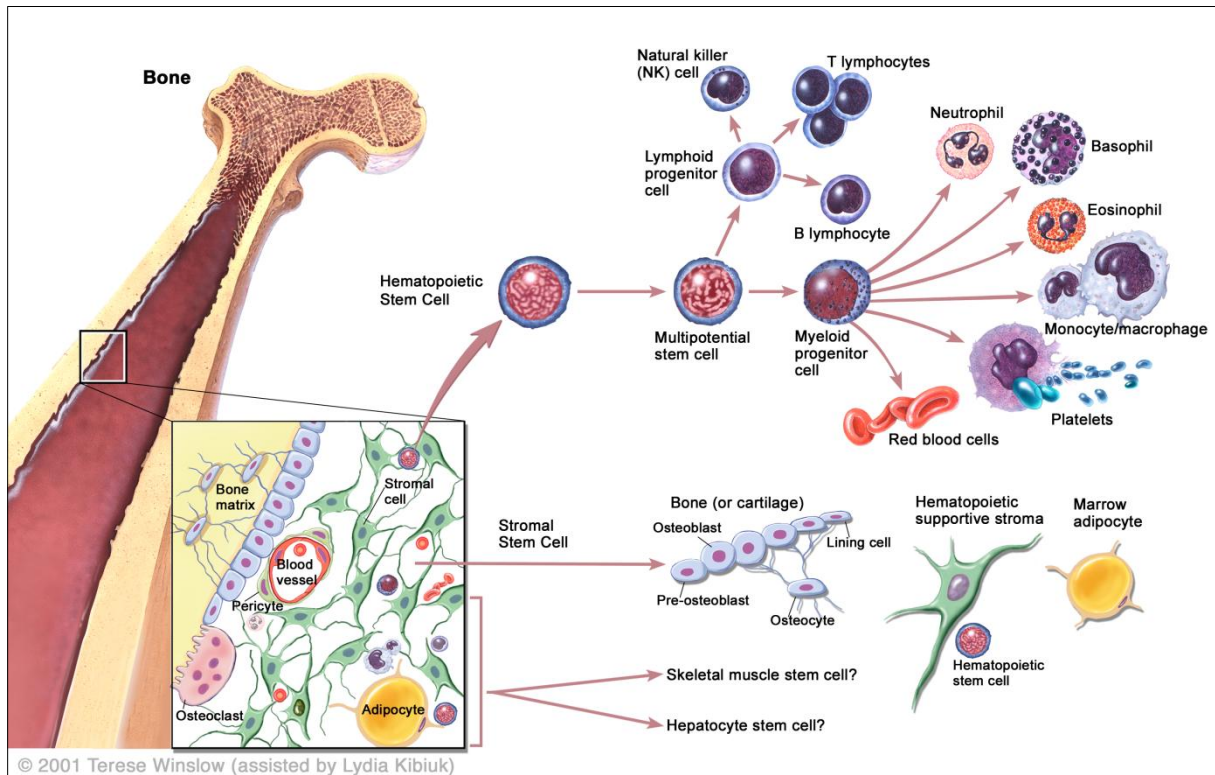
Stamcelletransplantasjon (SCT) er en behandlingsform som kan være aktuelt for pasienter med maligne blodsykdommer, som for eksempel leukemier og myelomatose (Helsedirektoratet, 2014). SCT kan være en aktuell behandlingsform for pasienter med andre kreftsykdommer og diagnoser også, som for eksempel lymfomer, men disse vil ikke bli omtalt her. SCT gis for å kurere sykdom eller som livsforlengende behandling (Bacigalupo, 2004). Det er en risikofylt behandling forbundet med mange komplikasjoner og behandlingsrelatert dødelighet. Tidligere brukte man begrepet benmargstransplantasjon (BMT) om prosedyren fordi det da bare var mulig å høste stamceller fra benmarg. Utviklingen av nye teknikker for å høste stamceller har gjort det mulig å hente stamceller fra andre kilder, som navlestreng og blod. Dermed er det nå vanligere å snakke om SCT, eller nærmere bestemt hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) i stedet for BMT.

En stamcelle er en umoden celle som innehar tre sentrale egenskaper. De er uspesialiserte, har evne til selvfornyelse og kan utvikle seg selv til spesialiserte celler med en bestemt funksjon. Det er disse egenskaper en ønsker å dra nytte av i behandlinger med stamceller for å reparere vev/organer eller erstatte tapt funksjon (Slack, 2012, s. 3) Det er hematopoietiske stamceller (HSC) som transplanteres i tradisjonell SCT. HSC er bloddannende stamceller som gir opphav til røde blodceller, ulike hvite blodceller og blodplater (Bacigalupo, 2004).

Produksjons- og utviklingsprosessen for blodceller fra en umoden HSC kalles hematopoiesen.

Mesenkymale stamceller er en annen type stamceller som finnes i ulike vev og organer som; benmarg, fettvev, placenta, fostervann, navlestrengsblod, bindevev av skjelettmuskulatur, dermis (lærhuden), tannvev, fostervev og perifert blod (Kim, Kim & Cho, 2013). I litteraturen blir mesenkymale stamceller omtalt med svært mange måter, både som stamceller, mesenkymale stroma celler og multipotente stromale celler. På grunn av stor variasjon i terminologien anbefaler The International Society for Cellular Therapy (ISCT) i en uttalelse en todeling av begrepet å bruke navnet ”multipotent mesenchymal stromal cells” på engelsk, oversatt til multipotente mesenkymale stromale celler på norsk. Termen mesenkymale stamceller skal bare være forbeholdt celler med særskilte (stam) egenskaper (Horwitz et al., 2005). Forkortelsen MSC som er godt kjent og etablert i fagmiljøet kan benyttes både for de multipotente stromale cellene og stamcelletypen (Horwitz, Le Blanc & Dominici, 2005). Videre vil jeg benytte MSC for multipotente mesenkymale stromale celler.

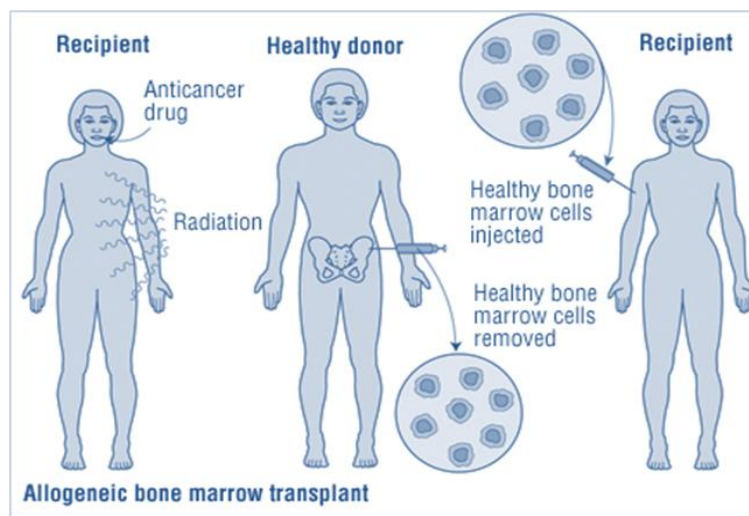
ISCT har publisert et sett med standard kriterier som en celle må inneha for å bli definert som MSC. Cellene skal blant annet ha noen bestemte biologiske markører på cellemembranen, og kunne differensiere til de tre ulike celletyper; (i) adipocytter (fettceller), (ii) kondrocytter (bruskdannende celler) og (iii) osteocytter (benceller) (Dominici et al., 2006). Disse celletypene utgjør de ulike komponentene til skjelettet, nærmere bestemt ben, brusk, fett, muskler og hematopoietisk stroma. Hematopoietisk stroma vil si den nisjen eller mikromiljøet der HSC oppholder seg i benmargen, hvor HSC er i nær kontakt med andre celletyper inkludert fettceller og osteoblaster. MSC er også en del av mikromiljøet til HSC og er viktig for hematopoiesen. MSC utskiller løselige vekstfaktorer, biokjemiske signaler som kjemokiner og cytokiner som kan ha en tilretteleggende effekt for HSC og stimulere rekonstruksjon av hematopoietisk stroma (Horwitz, Maziaz & Kebriaei, 2011). Det biologiske samspillet mellom MSC og HSC har vært utgangspunkt for en rekke studier som har undersøkt hvorvidt en kombinerings av disse kan gi behandlingsfordeler og kliniske effektforskjeller for pasienter. Dette vil jeg komme nærmere inn på under avsnittet Forskning på ko-transplantasjon av MSC og HSC.



Figur I. Differensiering av HSC og MSC i hematopoietisk stroma (*Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation*)
 © 2001 Terese Winslow (assisted by Lydia Kibiuk). Gjengitt med tillatelse.

Beskrivelse av intervensjon

Benmarg, navlestreng eller perifert blod kan være mulige høstekilder for HSC. Ved autolog HSCT brukes pasientens egne stamceller, mens ved allogen HSCT gis stamceller fra en frisk giver (donor) til en pasient. Allogen HSCT er forbundet med større risiko enn autolog HSCT. Jeg avgrensner oppgaven til å handle om allogen HSCT, og videre vil jeg bruke forkortelsen HSCT for dette. Standard HSCT innebærer at man først gir pasienten en forbehandling med cytostatika og eventuelt stråling for å drepe pasientens immunceller og behandle grunnsykdommen. Deretter følger transplantasjon av stamceller fra en frisk donor, illustrert i figur II. Behandlingsmålet er at stamcellene skal vandre til mottakerens benmarg, etablere seg der, og starte produksjon av nye blodceller (Bacigalupo, 2004). Stamceller regnes som et flytende organ, og blir transplantert gjennom intravenøs infusjon. På grunn av dette blir transplantasjonsprosedyren noen ganger omtalt i litteraturen som en infusjon på samme måte som infusjon av væsker. Dette kan høres mindre risikofylt ut enn en transplantasjon av faste organer, men avstøtningsreaksjoner og andre komplikasjoner kan også oppstå i etterkant av SCT.



Figur II: Standard HSCT (*Allogenic bone marrow transplantation*). Hentet fra [Drugs.com](https://www.drugs.com), gjengitt med tillatelse.

MSC kan også høstes allogent eller autologt, og fra flere vevskilder allerede beskrevet over. Etter høsting kan MSC dyrkes i et laboratorium slik at antall celler øker. Når ønsket celledtall er oppnådd kan også MSC transplanteres til pasient ved hjelp av intravenøs infusjon (Horwitz, 2011). Infusjon av MSC ved HSCT vil i dette tilfellet være en ko-intervensjon som CRD (2009) beskriver det. Det vil si en ytterligere terapeutisk prosedyre gitt til mennesker som allerede mottar et bestemt inngrep (CRD, 2009).

Beskrivelse av hvordan intervensjonen kan forløpe

Pasientforløpet etter transplantasjon vil være likt for pasienter som får HSCT og pasienter som får ko-transplantasjon av MSC ved HSCT. En stund etter transplantasjonen blir pasienten isolert. Immunforsvaret er redusert etter forbehandlingen, og det er stor risiko for infeksjoner. Det vil ta omtalt to til tre uker før pasienten har dannet nok hvite blodceller og kan slippes ut av isolat. Denne perioden kalles aplasifasen. I den første tiden er målet å overleve HSCT behandlingen og at de nye stamcellene fra donoren etablerer seg i marginen og starter ny produksjon av celler. På grunn av fare for behandlingsrelaterte komplikasjoner og plager må pasientene følges opp tett i tiden etter transplantasjonen. Videre vil jeg beskrive noen av utfordringene for pasientene i tiden etter transplantasjonen.

Respons på behandling

En stund etter transplantasjonen vil pasienten undersøkes etter tegn på engraftment. Engraftment er et responsbegrep på prosessen der de transplanterte HSC har etablert seg og gjenopptatt produksjonen av blodceller. I mangel på et godt norsk ord vil jeg bruke det engelske begrepet videre. De transplanterte stamcellene modnes vanligvis etter syv til ti dager og pasientens blodverdier overvåkes nøye i denne tiden. Funn av stigende blodverdier, som regel av hvite blodceller og plater, definerer transplantasjonen som vellykket. Hvis produksjonen av blodceller uteblir, betyr det at stamcellene ikke har etablert seg i benmargen og/eller at de har blitt avvist av mottakeren. Det er ønskelig å identifisere i større grad hvilke faktorer og støttebehandlinger som kan øke sjansen for en vellykket engraftment og forkorte aplasifasen. Ko-transplantasjon av MSC ved HSCT er en av flere behandlingsstrategier som har blitt prøvd ut i forskningsstudier for å forbedre engraftmentstid og redusere behandlingsrelaterte komplikasjoner.

Alvorlige behandlingsrelaterte komplikasjoner

Graft-versus-host disease (GVHD), kalt transplantat-mot-vert sykdom på norsk, er en av de viktigste årsakene til tidlig død etter alloge HSCT. GVHD deles inn i to kategorier; akutt GVHD (aGVHD) som vanligvis oppstår i perioden fire til 100 dager etter transplantasjon og kronisk GVHD (cGVHD) som oppstår vanligvis etter tre måneder (Blazar, Murphy & Abedi, 2012). aGVHD kategoriseres etter alvorlighetsgrader og symptomene varierer fra lette, forbigående symptomer til meget alvorlige og dødelige komplikasjoner. Det er som regel hud, tarm og lever som blir affisert og det kan gi symptomer som utslett, gulsott, kvalme, magesmerter og diaré. Kronisk GVHD kan ramme flere organer enn aGVHD og gir langvarige symptomer (Blazar, Murphy & Abedi, 2012). Pasienter som utvikler GVHD har

behov for mer behandling og flere liggedøgn på klinisk avdeling enn pasienter som ikke utvikler GVHD. Steroider er førstelinjebehandling av GVHD og er foreløpig det eneste etablerte behandlingstilbudet som finnes. Pasienter uten god respons på dette tiltaket har dårlige prognoser (Blazar, Murphy & Abedi, 2012).

Forskning på ko-transplantasjon av MSC og HSCT

I forkant av masteroppgaven gjorde jeg et innledende litteratursøk etter studier med ko-transplantasjon av MSC og HSC som intervensjon som dannet grunnlaget for utarbeiding av problemstilling og protokoll. Det er en økende interesse for bruk av MSC i behandling av ulike sykdommer på grunn av deres selvfornyende potensial, differensierings- og immunstimulerende egenskaper, samt det biologiske samspillet mellom MSC og HSCs. Dette har ført til en oppblomstring av forskningsstudier på flere felt (Cutler et al., 2012; Kim, Kim & Cho, 2013; Lalu et al., 2012).

Prekliniske studier har vist at MSC er viktige i forming av stamcellenissen i beinmargen og hematopoiesen. I tillegg viser studiene at MSC spiller en rolle i vevsfornyende prosesser, samt har immunmodulerende og betennelsesdempende egenskaper (Battiwalla & Hematti, 2009). Disse egenskapene er viktig i HSCT. Ko-transplantasjon av MSC og HSC i dyrestudier har vist forbedret engraftment og redusert risiko for GVHD etter transplantasjon (Angelopoulou et al., 2003; Maitra et al., 2004; Noort et al., 2002).

I kliniske studier har infusjoner av MSC vist seg å være trygt og godt tolerert hos mennesker (Lazarus et al., 1995; Koc et al., 2000; Horwitz et al., 2002). I studiene har det blitt antydnet at pasienter som får transplantert HSC og MSC samtidig, har mindre risiko for alvorlige immunreaksjoner og raskere etablering av hematopoiesen. En systematisk oversikt av god kvalitet med metaanalyse av Lalu et al. (2012), undersøkte om bruken av MSC var trygt i klinisk behandling innenfor kardiovaskulær, neurologiske, onkologiske og hematologiske områder og viste at MSC er trygt på generelt grunnlag med tanke på uønskede bieffekter. Det er konkludert at infusjon av MSC fremstår som trygt å bruke i kliniske behandling av pasienter med bakgrunn i de studiene som hittil er gjort (Lalu et al., 2012).

I det innledende litteratursøket fant jeg primærartikler med varierende pasientpopulasjon og studiedesign. Mange av studiene har svakheter ved designet ved at de enten mangler metodiske kvalitetstrekk som randomisering, blinding eller kontrollgruppe. Jeg har ikke funnet noen systematiske oversikter, men jeg har funnet noen oppsummerende, ikke systematiske narrative fremstillinger om status for bruk av MSC i behandling av ulike

sykdommer (Bacigalupo, 2004; Baron & Storb, 2012; Battiwalla & Hematti, 2009). De tradisjonelle oversiktene er utarbeidet uten en systematisk fremgangsmetode, uten søkestrategi eller inklusjonskriterier. Ut i fra funnene i dette litteratursøket mener jeg det er behov for å foreta en systematisk gjennomgang over den internasjonale forskningslitteraturen når det gjelder effekten av infusjon av MSC ved HSCT, for å besvare spørsmålet om MSC er til nytte eller ikke ved HSCT (CRD, 2009). Jeg ønsker å se hva forskningslitteraturen sier om effekten av MSC på engraftment prosessen og hematopoiesen i tillegg til utfallene GVHD, tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse.

Motivasjon

Jeg arbeider som bioingeniør ved seksjon for celleterapi, avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin i Helse Bergen HF, Haukeland Universitetssykehus. I mitt arbeid er pasienter som gjennomgår HSCT den pasientgruppen jeg har mest kontakt med. Jeg ønsker derfor å undersøke hva som skal til for å forbedre behandlingen pasientene mine mottar, og å bidra til å forebygge alvorlige komplikasjoner. Mer kunnskap om bruken av MSC er også relevant ettersom det nå er planer om å utvide celleterapilaboratoriet. I den forbindelse planlegges det også bygging av et eget laboratorium hvor ekspandering av MSC vil foregå. Potensielle anvendelsesområder vil være i forbindelse med behandling av maligne blodsykdommer og lymfomer, diabetes, hud- og vevsreparasjon for brannskader, samt odontologiske og oral kirurgiske inngrep. Det vil derfor være meget aktuelt å få et overblikk over mulige anvendelsesområder til MSC, spesielt i sammenheng med HSCT som vi allerede har ekspertise innenfor på vår avdeling. En systematisk oversikt i dette emnet kan veilede oss om det er hensiktsmessig å etablere dette behandlingstilbudet for HSCT pasienter eller ikke.

Masteroppgave med form som artikkel

Jeg har valgt å skrive min masteroppgave i form av en artikkel med innledningsdel. Noe overlapp foreligger mellom artikkelen og innledningdelen. Det har vært nødvendig for å skape sammenheng og helhetlig forståelse. I oppgavens innledningsdel legger jeg vekt på en utvidet beskrivelse av det metodiske arbeidet og metoderefleksjoner. I artikkelen er det presentasjon av oversiktens resultater og drøfting av funnenes betydning for praksisfeltet som er i fokus. Cytotherapy er det offisielle tidsskriftet for International Society for Cellular Therapy (ISCT) (Cytotherapy, 2015a), og er førstevalg for publisering av

artikkelen. Tidsskriftet dekker flere emner innenfor celleterapi og cellebasert behandling. Målgruppen for tidsskriftet er kliniske forskere, leger, spesialister som hematologer og onkologer, samt andre grupper involvert i celleterapi og behandling. Språkvalget i artikkelen er basert på artikkelens målgruppe, med tanke på bruk av etablerte forkortelser i fagmiljøet og lignende. En oversikt over aktuelle forkortelser finnes i vedlegg I. I forfatterveiledningen beskriver tidsskriftet at de tar imot blant annet oversikter (Cytotherapy, 2015b). Redaktør i tidsskriftet J. Barrett (personlig kommunikasjon, 16. februar 2015) har meddelt at de er positivt innstilt til en systematisk oversikt for det valgte forskningsspørsmålet (e-post tilgjengelig i vedlegg II). I e-posten påpeker redaktøren at de ønsker at artikkelen skal inneholde maks 6000 ord og 200 referanser, men gjerne mange tabeller og figurer. Dette avviker noe fra opplysningene gitt i den generelle forfatterveiledningen, men vi velger å forholde oss til opplysningene spesifisert i e-posten først. Det er videre beskrevet i forfatterveiledningen at tabeller og figurer skal sendes inn samlet i en egen fil, disse er forberedt og etterfølger referanselisten til artikkelen. Artikkelen skal publiseres som en ”open access” artikkel og vi vil tilby leserne blant annet søkestrategi og annet relevant materiale som ”online supplementary data.” Dette for å gjøre gjennomføringen av den systematiske oversikten så transparent som mulig.

Formål og forskningsspørsmål

Formålet med dette prosjektet er å oppsummere forskning som ser på effekten av ko-transplantasjon av MSC ved HSCT kontra standard HSCT alene. Forskningsspørsmålet er: Hvilken effekt har ko-transplantasjon av MSC ved HSCT sammenlignet med standard HSCT på utfallene engraftment, GVHD, tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse?

Metode

Systematisk oversikt

Forfattere av systematiske oversikter tar sikte på å identifisere, evaluere og sammenfatte kunnskap fra alle relevante enkeltstudier. Systematiske oversikter følger et strengt vitenskapelig design basert på eksplisitte, pre-spesifiserte og reproduerbare metoder. På grunn av dette vil de, når gjennomføres på en hensiktsmessig måte kunne gi pålitelige estimater om effekten av tiltak slik at det kan fattes forsvarlige konklusjoner. I tillegg til å synliggjøre det vi vet om en bestemt intervensjon, kan systematiske oversikter også kunne demonstrere hvor kunnskap mangler (CRD, 2009).

Helsepersonell og beslutningstakere oppfordres til å benytte seg av kunnskap fra forskning og informasjon om beste praksis når beslutninger om helsetjenester skal tas. Dette kan være utfordrende på grunn av store mengder informasjon generert av enkeltstudier som kan være partiske, metodologisk feil, tid og kontekstavhengig, og kan feiltolkes og være uriktig fremstilt. Videre kan de ulike enkeltstudier komme med motstridende konklusjoner (CRD, 2009). I slike situasjoner er det ikke alltid klart hvilke resultater som er den mest pålitelige og som bør brukes som grunnlag for praksis og beslutninger. Systematiske oversikter oppsummerer og presenterer resultater fra alle studier, der det er hensiktsmessig. Dette vil gi et mer pålitelig og presist anslag av en intervensjons effekt enn resultater fra en studie alene. (CRD, 2009; Polit & Beck, 2012, s. 653). Systematiske oversikter kan dermed gjøre dokumentasjon for en intervensjon mer tilgjengelig for helsepersonell og beslutningstakere.

Før en starter arbeidet med utarbeiding av en systematisk oversikt er det viktig å sjekke at ikke det allerede eksisterer, eller pågår arbeid med, en systematisk oversikt for problemstillingen. Dersom det allerede eksisterer en systematisk oversikt bør det vurderes om en ny gjennomgang kan rettferdiggjøres (CRD, 2009). Finnes det ikke allerede en systematisk oversikt som kan besvare det aktuelle forskningsspørsmålet er det en fordel å utarbeide en systematisk oversikt selv. Som nevnt over har jeg ikke funnet en systematisk oversikt som kan belyse forskningsspørsmålet mitt. Derfor har jeg valgt systematisk oversikt som metode for masteroppgaven. I den videre teksten vil jeg omtale min systematiske oversikt som oversikten.

Til veiledning for hvordan jeg skulle gå frem når jeg skulle gjennomføre oversikten brukte jeg Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention (Higgins og Green, 2011) og

Centre for Reviews and Dissamination (CRD)'s guidance for undertaking reviews in health care (CRD, 2009). Ved å utføre en systematisk identifisering, kritisk vurdering og oppsummering av studier har jeg utarbeidet en oversikt over tilgjengelig forskning på ko-transplantasjon av MSC ved HSCT. Oversikten er utarbeidet på en omfattende og transparent måte, med systematiske og eksplisitte metoder. På bakgrunn av de funn jeg får, vil jeg vurdere hvilke implikasjoner de bør ha for praksis og fremtidig forskning.

Jeg bruker rammeverket PICO til å strukturere forskningsspørsmålet. P står for populasjon (population), I for intervensjon (intervention), C for sammenligning (comparator/comparison) og O for utfall (outcome). PICO skjemaet i tabell 1 tydeliggjør hva jeg ønsket å få svar på. Videre var PICO skjemaet støtte i arbeidet med identifisering og organisering av søkeord, samt fungerte som kriterier for utvelgelse av litteratur videre i prosessen (CRD, 2009). Videre vil jeg beskrive seleksjonskriteriene og hvilke valg jeg har tatt i utarbeidelsen av oversikten.

Tabell 1: PICO skjema

P	I	C	O
Pasienter med maligne blodsykdommer	HSCT med koinfusjon av MSC	HSCT (standard behandling)	Engraftment, GVHD, tilbakefall og overlevelse

Seleksjonskriterier

Populasjon

Jeg inkluderte bare studier som omhandlet mennesker der minimum 50 prosent av deltakerne i studiepopulasjonen er diagnostisert med en malign blodsykdom. Maligne blodsykdommer er en fellesbetegnelse på blodkreftsykdommer som for eksempel; akutt lymfatisk leukemi (ALL), akutt myelogen leukemi (AML), kronisk lymfatisk leukemi (KLL), kronisk myelogen leukemi (KML), myelodysplastisk syndrom (MDS), myelomatose og lignende (Helsedirektoratet, 2014). Jeg har valgt denne avgrensingen i pasientgruppen for at det skal best mulig gjenspeile pasientgruppen jeg møter i min praksis. Blodkreftsykdommer behandles av spesialister i blodsykdommer. I Norge har vi nasjonale retningslinjer som gir råd og anbefalinger for gjennomføring av diagnostisering, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Helsedirektoratet, 2014). Ved diagnostikk av maligne blodsykdommer følger vi i Norge Verdens helseorganisasjons (WHO) klassifikasjoner (Swerdlow et al., 2008). Det er viktig at pasienten diagnostiseres riktig og dermed plasseres i rett prognostisk gruppe, da dette har betydning for videre behandlingsvalg. Seleksjonskriteriene presenteres i tabell 2.

Intervensjon

Det eksperimentelle tiltaket, altså intervensjonen, avgrenses til ko-transplantasjon av MSC med et administrasjonstidspunkt innenfor ± 24 timer av HSCT. Noen variabler for intervensjonen som ulike dosemengder, fersk versus kryopreserverte MSC er interessante og godtas, samt ulike høstekilder for HSC og MSC.

Sammenligning

Aktuell sammenligningsbehandling er HSCT som er den behandlingen som tilbys pasientene nå i 2015. Alternativt kan HSCT pluss placebo være aktuell sammenligningsbehandling i kontrollgruppen. Det gjør jeg fordi allogene HSCT er forbundet med større risiko enn autolog HSCT, og det derfor gjør det mer aktuelt med bruk av MSC som støttebehandling.

Utfallsmål

For oversikten har jeg som kriterium at studien må ha rapportert ett eller flere av disse utfallsmålene: engraftment, GVHD, tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse. Dette blir definert som nøkkelhendelser som oppstår, eller kan oppstå, i etterkant av HSCT i "EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation" utgitt av European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) og European School of Haematology (ESH) (Szydlo, 2012, kap. 21). Utfallene er objektive effektmål som måles enten i tid (dager) eller antall pasienter.

Målemetoder for utfallsmål

Engraftment

Engraftment defineres som den første av tre påfølgende dager der pasienten har et absolutt antall neutrofile granulocytter $\geq 0,5 \times 10^9/L$ målt i en blodprøve. Blodprøven er en standard rutineprøve. Dersom pasienten ikke oppnår engraftment har etablering av graftet sviktet. Graftsvikt defineres som enten mangel på innledende engraftment av donorceller (primær graftsvikt) eller tap av donorceller etter første engraftment (sekundær graftsvikt). Faktorer assosiert med graftsvikt inkluderer i) HLA misforhold mellom donor og pasient, ii) underliggende sykdom, iii) virusinfeksjoner, iv) type kondisjonering regime brukt og v) stamcellekilden som benyttes. Uavhengig av bakenforliggende faktor vil graftsvikt være alvorlig for pasienten og ny HSCT vil være nødvendig (Locatelli et al., 2014). Engraftment kan ses som på som enten et dikotomt utfall tatt graftsvikt med i betraktningen, altså enten får du utfallet etablering av graftet eller utfallet graftsvikt. Jeg valgte å fokusere på tid for

etablering av engraftment, altså som et kontinuerlig utfall med antall dager fra HSCT til engraftment kunne påvises.

GVHD

En annen vesentlig hindring for å lykkes med HSCT er utvikling av GVHD, og pasientene monitoreres nøye for dette utfallet. Statistikk fra perioden 2002 - 2007 forteller at 13 % av alle dødsfall i forbindelse med bruk av ubeslektet donor skyldes GVHD (Barrett & Battiwalla, 2010). Diagnostisering og gradering av GVHD gjøres av behandlende lege ved hjelp av analysesvar fra ulike blodprøver, vevsprøver og kliniske observasjoner. Gradering av aGVHD følger metoden utviklet av Glucksberg et al. (1974) der graden av aGVHD bestemmes ut i fra blant annet mengde serumbilirubin i blodprøve, kroppsoverflate med utslett målt i prosent, og mengde diaré målt i milliliter (Apperley & Masszi, 2012, kap. 13). Diagnostisering og gradering av cGVHD har i nyere tid blitt utført etter National Institutes of Health (NIH) konsensus kriterier beskrevet av Filipovich et al. (2005), der cGVHD deles inn i mild, moderat og alvorlig. Mens tidligere ble cGVHD gradert med den enklere metoden beskrevet av Shulman et al., (1980), der cGVHD deles inn i begrenset og omfattende. Den viktigste forskjellen mellom de to metodene er at den absolutte grensen på 100 dager er borte med de nye kriteriene (Apperley & Masszi, 2012, kap. 13). Utvikling av GVHD er dikotomt utfallsmål.

Tilbakefall

Tilbakefall til opprinnelig sykdom kan i utgangspunktet forekomme hvilken som helst dag etter HSCT. Pasienten undersøkes for tegn på sykdom ved hjelp av ulike analyseteknikker i blodprøver ved alle kontrollavtaler etter HSCT. Statistikk fra perioden 2002 - 2007 viser at 33 % av alle dødsfall i forbindelse med bruk av ukjent donor skyldes tilbakefall til opprinnelig sykdom (Barrett & Battiwalla, 2010). Både tilbakefall til opprinnelig sykdom vil være et dikotomt utfallsmål.

Overlevelse

Overlevelse er et utfallsmål som kan beregnes eller uttrykkes på ulike måter og med ulike statistiske fremstillinger. Mange vil naturligvis tenke på "time-to-event" analyser, oversatt til norsk; tid inntil en hendelse skjer analyser (for eksempel død i dette tilfellet). "Time-to-event" data kan noen ganger bli analysert som dikotome utfall. Dette krever at status for alle pasienter i en studie må være kjent på et gitt tidspunkt. For eksempel, hvis alle pasienter har blitt fulgt opp i minst 12 måneder og andelen overlevende og døde er kjent for begge

gruppene, kan intervensjonseffekten uttrykkes som risiko ratio, odds ratio eller som risikoforskjeller (Deeks, Higgins JPT & Altman, 2011, 9.2.6). I håndbok for "Haemopoietic Stem Cell Transplantation" er hele seks begrep presentert (Szydlo, 2012, kap. 21). Det er transplantasjonsrelatert dødelighet (TRM) som vil si sannsynligheten for å dø uten å ha fått tilbakefall av sykdom. Total overlevelse (OS) som er et mål på sannsynligheten for overlevelse, uavhengig av sykdomstilstanden, det vil si at det uttrykker ikke noe om hvordan gjenlevende pasienter har det. Videre har vi sykdomsfri overlevelse (DFS) som sier noe om sannsynligheten for å være i live og fri for sykdom (dette utfallet kan også betegnes leukemifri overlevelse, LFS). Progresjonsfri overlevelse (PFS) beskriver sannsynligheten for å være i live og med et sykdomsstadium som ikke er verre i forhold til det var ved tidspunktet for transplantasjonen. Tilslutt har vi hendelsesfri overlevelse (EFS), altså sannsynligheten for å være i live og uten en definert hendelse (for eksempel tilbakefall eller progresjon, eller annet definert endepunkt) (Szydlo, 2012, kap. 21). Jeg valgte å fokusere på OS med dikotome data, da dette var det mest brukte utfallmålet.

Studiedesign

Forskningsspørsmålet jeg stiller er hvilken effekt har ko-transplantasjon av MSC ved HSCT sammenlignet med standard HSCT? Randomiserte kontrollerte studier (RCT) er det designet som egner seg best til å besvare effektspørsmål (Polit & Beck, 2012, s. 203; Green & Higgins, 2011; O'Conner et al., 2011, kap 5.5). Kort fortalt kjennetegnes en RCT ved at deltakere i studien deles inn i to grupper. Den ene gruppen, intervensjonsgruppen, får et tiltak mens den andre gruppen er en kontrollgruppe som ikke får tiltaket. Deltakerne fordeles tilfeldig på de to gruppene, altså ved randomisering. Etter en tidsperiode vil en sammenligne gruppene og måle om tiltaket har hatt noen effekt på intervensjonsgruppen (Polit & Beck, 2012, s. 203).

I forbindelse med valg av forskningsspørsmål gjorde jeg som sagt et innledende litteratursøk og prøvesøk i forbindelse med utarbeiding av protokoll. Søkene bekreftet at det fantes publiserte studier med denne problemstillingen, men med varierende studiedesign. Mange var "case-reports" eller eksperimentelle studier uten kontrollgruppe, såkalt singel-arm studier. Noen var ikke-randomiserte kontrollerte studier (NRCT) og svært få randomiserte kontrollerte studier (RCT). NRCT beskrives som en eksperimentell studie hvor deltakerne er fordelt til ulike tiltak og som bruker fordelingsmetoder som ikke er tilfeldig. Det finnes mange varianter av design som inngår i kategorien NRCT, som for eksempel historisk kontrollerte studier (HCT). HCT beskrives som en studie som sammenligner en gruppe deltakere som mottar en intervensjon med en tilsvarende gruppe fra fortiden som ikke gjorde det. Heretter vil jeg bruke

ikke-randomiserte studier (NRS) som paraplybetegnelser for kontrollerte studier uten randomisering (Reeves et al., 2011, kap 13.1). På grunnlag av resultatene i innledende litteratursøk og etter diskusjon med veiledere, velger jeg å inkludere både RCT og NRCT. Jeg er oppmerksom på at en systematisk oversikt som inkluderer NRCTs vil være som Reeves et al. (2011, kap 13.7.3) beskriver det mer ressurskrevende siden en systematisk gjennomgang av NRCTs vil sannsynligvis være mer krevende enn en systematisk gjennomgang av randomiserte studier. Videre vil sannsynligvis konklusjonene kunne bli svakere enn for randomiserte studier.

Eksklusjonskriterier

Studier som ikke møter de inklusjonskriteriene jeg nå har spesifisert blir ekskludert fra oversikten. Eksempelvis ble studier med bruk av MSC til alle andre formål og andre pasientgrupper ekskludert. Studier med andre utfallsmål, som for eksempel økonomiske analyser, blir også ekskludert. Jeg velger å ikke aktivt avgrense søket til en bestemt tidsperiode. Den første kliniske studien med MSC infusjon ble gjennomført i perioden 1996-1998 (Koç et al., 2000) så søket begrenser seg naturlig av seg selv. For at jeg skal kunne inkludere en studie må den være presentert i en originalartikkel. Det vil si at format som for eksempel oversiktsartikler, generelle retningslinjer, ekspertkommentarer, case rapport, konferansebidrag og lignende ikke er relevante hvis ikke original artikkel finnes. Oversikt over seleksjonskriteriene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2: Seleksjonskriterier.

Kategori	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Populasjon (pasientgruppe)	Kliniske studier der majoriteten av pasientgruppen har en hematologisk sykdom som <u>skal</u> behandles med allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. Ingen begrensing i forhold til kjønn og alder.	Andre sykdommer. Prekliniske studier (<i>In vitro</i> studier og dyreforsøk).
Intervensjon	Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon med ko-transplantasjon av MSC innenfor ± 24 timer.	Andre behandlinger.
Sammenligning	Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. (Alternativt allo-HSCT pluss placebo).	Andre behandlinger.
Utfall	1) Engraftment 2) GVHD 3) Tilbakefall til opprinnelig sykdom 4) Overlevelse	Andre utfall.
Studiedesign	Randomiserte kontrollerte og ikke-randomiserte kontrollerte studier.	Andre studiedesign.
Publikasjonsspråk	Norsk, svensk, dansk og engelsk	Andre språk.

Søk etter studier

Valg av informasjonskilder

Jeg har gjort systematiske søk i følgende bibliografiske databaser:

- Ovid MEDLINE (1946 til 2. April 2014),
- Ovid Embase (1974 til 1. April 2014),
- Cochrane Library (Wiley, 27 Mars 2014);
 - Cochrane Database of Systematic Reviews,
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects
(Centre for Reviews and Dissemination)
- SweMed+ (28. Februar 2014)
- Web of Science (Thomson Reuters, 27. Mars 2014)
- Inspec (Thomson Reuters, 27. Mars 2014)

De fire første databasene inneholder i hovedsak effektstudier, og dekker forskning innen medisin og helsefag fra store deler av verden. ISI Web of Science er en mer generell vitenskapelig database, mens Inspec er en database for forskningslitteratur innenfor fysikk og ingeniørfag (IET, 2015). Denne databasen ble valgt for å dekke feltene ”stem cell engineering” og ”tissue engineering”. Databasene ble valgt i samråd med bibliotekar og med bakgrunn i anbefalinger fra ”The Cochrane Collaboration” sin håndbok (Lefebvre, Manheimer & Glanville, 2011, kap. 6.2). Et utfyllende søk i disse databasene skulle dekke det aller meste av tidsskriftlitteraturen som er aktuell for min problemstilling.

Design av søkestrategi og søk

For å finne gode emne- og tekstord laget jeg først en tabell til ”idémyldring” der jeg skrev ned alle mulige emneord, tekstord, synonymer og relaterte ord for hvert element i PICO-skjemaet. Jeg har benyttet SveMed+, ”Google”, ”Wikipedia”, ”Scope Note” for å finne synonymer og forklaring av søkeordene. Kunnskap om stamceller og transplantasjonsmetoder har utviklet seg mye siden tidlig 90-tallet. Dette påvirker søkestrategien min og fører til at jeg må både bruke begreper som er aktuelle i dag og begreper som ansees i dag som ”utgått på dato”.

De utvalgte databasene bruker ulike standardiserte emneord, og jeg har tilpasset emneordene etter databasene sin egen thesaurus, MeSH og Emtree. Jeg har funnet tekstord og emneord fra allerede identifisert litteratur fra litteratursøket jeg utførte i forbindelse med utarbeiding av

prosjektprotokollen. I tillegg har medstudenter, bibliotekarer og fagpersoner med kjennskap til hematologi også vært til stor hjelp til kontroll av søkeord og utforming av strategi. Å utvikle den endelige søkestrategien som jeg og veiledere kunne være fornøyde med var en lang prosess som ble til gjennom flere pilotrunder. Etter hver pilot ble resultatene vurdert og diskutert og strategien justert. Etter fjerde pilot var student og veiledere fornøyde, og alle søkene ble gjennomført etter mal i tabell 3 da dette var mest hensiktsmessig.

Tabell 3. Mal for søkestrategi.

Alle søkene er gjennomført etter denne malen:

- **(P) hematologiske sykdommer/diagnoser**
- **(I) MSC**
 - **stamcelletype,**
 - **transplantasjonstype og**
 - **høstekilde/lokalisasjon.**
- **(I) HSCT**
 - **Transplantasjonstype,**
 - **stamcelletype og**
 - **høstekilde/lokalisasjon.**

Det er anbefalt i Cochrane håndboken å søke etter populasjon, intervensjon og studiedesign (Lefebvre, Manheimer & Glanville, 2011, kap. 6.4.2). Jeg har ikke søkt etter studiedesign av flere grunner. Jeg fikk et håndterbart antall treff i pilotsøkene, og jeg ønsker ikke å avgrense eller risikere å miste artikler som ikke har blitt merket med design. De studiene som ikke imøtekommer kriteriene om ønsket studiedesign vil jeg velge bort senere i seleksjonsprosessen.

I litteratursøket har jeg brukt boolske operatorer (AND, OR og NOT) for å kombinere relevante søkeord. Jeg har brukt ”explode” funksjon for emneord der det er mulig og/eller relevante undergrupper jeg ønsker å inkludere. For tekstord har jeg brukt trunkering (*) på ordstammen slik at jeg fanger opp ulike stavemåter og entalls- og flertallsendelser. Tekstord ble søkt med endingen .tw. for søk i tittel og sammendrag. Jeg har også brukt ulike nærhetsoperatorer (NEXT, NEAR, ADJ) i de aktuelle databasene for å øke presisjon i søket ved fange opp ulike uttrykk der søketermene står tett sammen.

Jeg har avgrenset søket til studier som omhandler mennesker i datasene MEDLINE og Embase og for å unngå treff på prekliniske studier ekskluderte jeg dyreforsøk. Denne avgrensingen har jeg gjort fordi jeg vet at mange dyreforsøk har blitt utført i dette feltet. For eks i tredje pilot utelukker jeg 43 dyrestudier i MEDLINE og 111 Embase. Avgrensingen er kvalitetssikret av to bibliotekarer. Videre har jeg ikke avgrenset på tidsperiode, men søkt i databasens fulle tidsperiode. Jeg har heller ikke avgrenset på språk. Artikler publisert på et språk som jeg ikke behersker vil utgå senere i seleksjonsprosessen.

Søkestrategiene i de bibliografiske basene er svært omfattende, noe som øker sannsynligheten for å finne relevante studier. Som anbefalt av Lefebvre et al. (2011, kap. 6.6.1) er søkeprosessen dokumentert med fullstendig søkehistorikk for hver database i Supplement 1 og søkene er reproducerbare. På et senere tidspunkt ble også referanselistene til artiklene som ble hentet ut for fulltekst lesning gjennomgått for å kunne fange opp potensielt relevante studier. Litteratursøket ble gjennomført våren 2014, men et oppdatert søk vil gjøres før innsending av artikkelmanuskript til tidsskriftet.

Håndtering av referanser

Alle søk ble lagret i de respektive databasene og referansene ble eksportert til EndNote. Dette bibliografiske dataprogrammet er utviklet spesielt for å håndtere store mengder referanser (Lefebvre et al., 2011, kap. 6.5.1). Ved hjelp av EndNote-funksjonen dublett kontroll ble identiske referanser fra de ulike søkene eliminert.

Seleksjon av studier

Seleksjonsprosessen ble gjennomført i flere trinn. Etter fjerning av duplikater ble det gjort en forscreening av referansene. Jeg leste alle titler og, i noen tilfeller, referansens sammendrag. Klart urelevante artikler ble fjernet som anbefalt i CRD (2009). Dersom det kom klart frem i verken tittel eller sammendrag om studien var relevant eller ikke, ble den tatt med videre i prosessen.

Etter forscreeningen ble gjenstående referanser organisert i en liste alfabetisk etter førsteforfatterens etternavn med tittel og sammendrag, og klargjort for hovedscreening. To personer gjennomførte denne. I forkant av hovedscreeningen ble inklusjons- og eksklusjonskriteriene gjennomgått i felleskap, samt utarbeidet et skjema for seleksjon,

vedlegg IV. Det ble også foretatt en pilotgjennomgang av fem artikler uavhengig av hverandre for å forsikre oss om at vi hadde lik forståelse av seleksjonskriteriene.

Artikler med tittel og sammendrag som én eller begge vurderte som aktuell i forhold til seleksjonskriteriene ble innhentet i fulltekst. Også artikler der vi var i tvil om de imøtekom inklusjonskriteriene, for eksempel fordi intervensjonen var dårlig beskrevet, ble også innhentet i fulltekst. Resten ble ekskludert. Studiene som møtte seleksjonskriteriene ble tatt med videre for kritisk vurdering og dataekstraksjon.

Dataekstraksjon fra inkluderte studier

Til hjelp for å trekke ut aktuell informasjon fra studiene ble det i forkant utarbeidet et dataekstraksjonsskjema tilpasset det aktuelle forskningsspørsmålet også som anbefalt i CRD (2009). Dataekstraksjonsskjema er broen mellom hva som er rapportert fra forskerne i originalstudiene til hva som til slutt blir rapportert av oversiktsforfatterne og skjema blir kilden for dataene som blir inkludert i analysene (Higgins & Deeks, 2011, kap. 7.5.1).

To personer utførte forsøk med pilotutfylling av dataekstraksjonsskjema med data fra tre av de inkluderte studiene. Pilotene ble diskutert med veilederne. Vi vurderte om skjemaet var hensiktsmessig utformet med tanke på om de data som ble ekstrahert var nødvendige ut i fra de analyser og tabeller jeg ønsket. Skjemaet ble justert og oversatt til engelsk for å samsvare med engelskspråklig publikasjoner, og fullstendig uthenting av data ble gjennomført. Skjema er presentert i artikkelens Supplement 2. Data som ble ekstrahert var generell informasjon om studiet som forfatter, tittel, land og publikasjonsår. Videre ble karakteristika om studiet som design, gjennomføringsperiode, nøkkelinformasjon om studiepopulasjon, intervensjon og utfall også ekstrahert. Selve dataekstraksjonen ble utført individuelt av to personer.

Når alle skjemaene var ferdig utfylt ble hoveddataene fra de inkluderte studiene satt inn i en oversiktstabell i Excel. Oversikten bidrar som diskusjonsgrunnlag for hvilke analyser som kan gjennomføres, og hvilke subgruppe-analyser som er interessant. Grunnlaget ble drøftet med kliniker og statistiker med tanke på gjennomføring av meta-analyser.

Kritisk vurdering

Artiklene som imøtekom seleksjonskriteriene ble deretter kritisk vurdert. Kritisk vurdering er en grundig vurdering av ulike aspekter av en studie. I følge CRD (2009) vil en kritisk vurdering bidra til å svare på om studiene er robuste nok til å veilede praksisfeltet i det aktuelle forskningsspørsmålet. Kritisk vurdering ble utført ved hjelp av skjema som blir presentert under. Ved å bruke skjema som verktøy kan hver studie bli kritisk vurdert på en ensartet og standardisert måte, spesielt med tanke på skjevheter. Skjevhet er noe som kommer av en systematisk forskjell (annet enn intervensjonen) mellom intervensjons- og kontrollgruppe i en klinisk studie (CRD, 2009). Jeg skulle inkludere både randomiserte og ikke-randomiserte studier, og valgte å bruke ulike skjema for de to studiedesignene.

For randomiserte studier brukte vi ”The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” (RoB) som verktøy for å vurdere risiko for skjevheter for de enkelte studiene (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.5). Skjemaet har flere vurderingsområder/domener som hver ble vurdert til å ha høy, uklar eller lav risiko for systematiske feil. Videre følger en kort beskrivelse av de ulike områdene som inngår i vurderingsverktøyet.

Første område til vurdering er utvalgsskjevhet som kan oppstå med tanke på randomiserings- og allokeringsprosedyre. Her vurderes det om studiepopulasjonen ble fordelt til intervensjons- og kontrollgruppen ved hjelp av en tilfredsstillende randomiseringsprosedyre, samt om fordelingen ble skult på en hensiktsmessig måte for de involverte (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.9-8.10). Ønsket er å oppnå at intervensjons- og kontrollgruppen er så like så mulig, slik at andre forhold som kan påvirke utfallet/utfallene også er likt fordelt mellom gruppene. Dermed vil vi ha et bedre grunnlag for å si at eventuelle utfallsforskjeller skyldes intervensjonen og ikke forvekslingsfaktorer (CRD, 2009).

Videre vurderes ytelses eller utførelsesskjevhet. For å unngå eventuelle tilleggseffekter vil det være en fordel om deltakere og/eller personell er blindet for om deltakeren får intervensjonen eller ikke. Blinding vil si å holde tilbake kunnskap om hvilken gruppe en deltaker tilhører fra deltakerne, helsepersonell/forskere eller utfallsmålere. Dette reduserer risikoen for utførelsesskjevhet (CRD, 2009). For eksempel har mangel på blinding i randomiserte studier vist seg å være assosiert med overestimerte intervensjonseffekter i følge empiriske studier (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.11.1). Deretter blir blinding av utfallsmålere vurdert. Ved å blinde utfallsmålere vil en redusere sjansen for deteksjonsskjevhet (Higgins, Altman &

Sterne, 2011, kap 8.12). Når utfallsmålere skal vurderes er det viktig å vite hvordan utfallene blir målt, subjektivt eller objektivt, og hvilke måleredskaper som ble brukt.

Det neste som kan gi uønsket skjevhet i en studie er frafall av deltakere underveis i studien, eller manglende utfallsdata av annen årsak. Manglende utfallsdata kan oppstå av flere grunner, for eksempel på grunn av frafall av deltakere (drop-out) i løpet av studien eller ekskluderinger fra analysen. Dette kan øke muligheten for at estimatet av en observert effekt blir forskjøvet (Higgins, Altman & Sterne et al., 2011, kap.8.13.1). Hvis det er frafall fra studien er det viktig at mengden og årsaken til frafall ble vurdert, og at det kommer frem hvordan ufullstendige resultatdata ble håndtert (Higgins, Altman & Sterne et al., 2011, kap 8.13).

Mulig rapporteringsskjevhet på grunn av selektiv utfallsrapportering må også vurderes. Selektiv utfallsrapportering er for eksempel hvis artikkelforfatterne bare rapporterer positive funn i stedet for alle funn inkludert negative og positive funn. Forekomst av selektiv rapportering fra studiet kan undersøkes ved at oversiktsforfatterne sammenligner hvilke utfall som ifølge studiens protokoll skal måles, og hvilke utfall som faktisk blir presentert i artikkelen (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.14).

De foregående domenenene forholder seg til potensielle kilder til skjevhet i kliniske studier på tvers av alle helseområder. Utover disse spesifikke domenenene kan det være grunnlag for ytterligere muligheter for skjevheter. På det siste punktet i verktøyet er det mulighet for å vurdere om det er andre mulige områder for systematiske skjevheter. Her har oversiktsforfatterne rom for å ta opp bekymringer eller andre potensielle trusler mot validiteten og skjevhet som ikke er adressert i de andre domenenene i verktøyet. Eksempelvis designspesifikke utfordringer, grov baseline ubalanse mellom gruppene eller økt diagnostisk aktivitet eller andre endringer i klinikken (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.15).

For studiene som ikke var randomisert ble det utarbeidet et eget skjema i dialog med veileder og råd fra Reeves et al. (2011, kap 13). Å utvikle et skjema tilpasset de ikke-randomiserte studiene var svært tidkrevende, men sikrer at kritisk vurdering av studiene på en standardisert måte. Målet var at skjemaet skulle favne om både studier med historisk kontroll gruppe design og studier som hadde kontroll gruppe parallelt med intervensjonsgruppen. Sammenlignet med "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias" (RoB) (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap 8.5) ble domenenene "generering av tilfeldig fordelingssekvens" og "allokering av deltakere" ble markert som ikke relevant for disse studiene. I stedet ble det lagt

til et punkt om hvordan deltakere i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ble rekruttert/valgt ut til studien, og et punkt om hvordan forskerne har sammenlignet gruppene og ivarettatt mulighetene for ”confounders”. RoB skjema for NRS vedlagt i supplement 5.

Med bakgrunn i kriteriene beskrevet i tabell 8.5.d i Higgins, Altman og Sterne (2011) bedømte vi risikoen for bias som ”høy”, ”usikker” eller ”lav” for hvert domene. Kritisk vurdering av studiene ble gjennomført av to personer. Områder der vi var usikker på innhentet vi vurdering av en person med klinisk erfaring eller metodisk erfaring. Vurderingene av de inkluderte studiene er beskrevet i resultatkapittelet. Antall ”høy”, ”usikker” eller ”lav” risiko for bias avgjorde den samlede risikoen for svakheter i hver studie.

Analysemetoder og presentasjon av funn

Jeg ønsker å kombinere og trekke sammen de aktuelle resultatene fra de inkluderte studiene, dersom studiene er like nok til å sammenlignes. Den samlede styrken på resultatet vil være sterkere enn resultatet av en enkelt studie. En syntese med analyser av de inkluderte studiene kan presenteres som en metaanalyse eller en narrativ syntese. En metaanalyse er en statistisk metode som kombinerer resultatene av enkeltstudier for å komme frem til en samlet måling av effekten av en behandling. Som en generell regel vil figurer være en klar og systematisk måte å presentere resultater på både fra enkeltstudier og fra meta-analyser hevder Deeks, Higgins og Altman (2011).

En narrativ analyse er en gjennomgang der forskerne søker etter mening i datamaterialet. De drøfter og oppsummerer litteraturen om et bestemt emne, uten å generere noen sammenslåtte resultater som i en meta-analyse. Funnene presenteres i et beskrivende og fortellende format, med utdrag fra datamaterialet for å underbygge og illustrere funnene. En narrativ syntese kan være egnet til å beskrive omfanget av og tendenser i eksisterende forskning. Denne typen vurdering gir vanligvis en omfattende oversikt over et tema, men ikke et konkret, tallfestet svar på hvor effektiv en behandling er for en bestemt tilstand (CRD, 2009). For utfallsmålene der det er gjennomførbart og forsvarlig ønsker jeg å lage meta-analyser med forest-plot. For utfallsmål der jeg vurderer det til å ikke være gjennomførbart og forsvarlig vil jeg lage en narrativ oppsummering og presentere resultatene i tabell.

På bakgrunn i studienes designenes forskjeller som beskrevet tidligere vil jeg lage separate forest-plot for studiene med RCT design og NRS design, altså to sammenligninger per utfall, med. For utfallet engraftment vil dataene være kontinuerlige, mens for GVHD, tilbakefall og overlevelse vil dataene være dikotome. For utfallet engraftment blir verdiene oppgitt i

medianverdi, altså median antall dager dag før pasientene oppnådde engraftment. For å utarbeide en metaanalyse for kontinuerlige data i statistikkprogrammet behøves gjennomsnittsverdi og standardavvik. Jeg vil regne ut gjennomsnittsverdi fra median ved hjelp av fremgangsmåte beskrevet i Hozo, Djulbegovic og Hozo (2005). En kalkulator er utarbeidet som et hjelpemiddel til dette formålet (VassarStats, 2015).

Statistiske analyser ble utført i statistikkprogrammet Review Manager (Review Manager Versjon 5.3). For kontinuerlige data er ofte gjennomsnittlig forskjell (MD) og standardisert gjennomsnittlig forskjell (SMD) brukt i meta-analyser (Deeks, Higgins & Altman 2011, kap 9.2.3). På bakgrunn av at ulike måleinstrumenter er brukt velges SMD for engraftment, og for de dikotome utfall ble relativ risiko (RR) med 95 % konfidensintervall (KI) beregnet for hvert resultat. Analysene ble utført ved hjelp av ”fixed-effect” modell (med inverse varians metode for kontinuerlige data og Mantel-Haenszel metode for dikotome data). Jeg velger ”fixed-effect” modell fremfor ”random-effect” modell fordi jeg legger til grunn at behandlingen har samme effekt i alle studier, bortsett fra tilfeldige variasjoner som anbefalt av Smedlund (2013, s.148). For hvert forest-plot ble heterogeniteten av behandlingseffekt mellom gruppene vurdert ved anvendelse av Chi-kvadrat test (χ^2 test) med et signifikansnivå på 0,1 (Deeks, Higgin & Altman 2011, kap 9.5.2). I-kvadrat test (I^2 test) ble beregnet for å kvantifisere mulig heterogenitet ($I^2 > 30$ % moderat heterogenitet, $I^2 > 75$ % betydelig heterogenitet) (Deeks, Higgins & Altman 2011, kap 9.5.2). For vurdering av total effekt av behandlingen oppgis resultat av Z-test med *P* verdi. Resultater med en *P* verdi under 0,05 anses til å være statistisk signifikant.

Tolke funn og trekke konklusjoner

Hensikten med systematiske oversikter er å kunne legge til rette for at helsepersonell, administratorer og politikere kan ta beslutninger angående helsetjenester for pasienter og allmennheten. En klar uttalelse av funnene, en reflektert diskusjon og en klar presentasjon av oversiktsforfatterens konklusjoner er en viktig del av oversikten. Informasjon om alle viktige utfall, inkludert ugunstige utfall, kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av disse utfallene, som det gjelder for spesifikke populasjoner, og konkrete tiltak kan hjelpe involverte å ta gode informerte beslutninger og øke brukbarheten av oversikten (Schünemann, 2011, kap 12.1). Informasjon om alle viktige utfall inkludert ugunstige utfall, og kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av disse utfallene og konkrete tiltak, vil kunne hjelpe de involverte

å ta gode informerte beslutninger og øke brukbarheten av oversikten (Schünemann, 2011, kap 12.1).

Vurdering av metodisk kvalitet på dokumentasjonsgrunlaget

Avslutningsvis vil jeg foreta en helhetlig vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen.

”Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation” (GRADE) er et verktøy som brukes til dette formålet (Schünemann, 2011, kap. 12). GRADE er et metodeverktøy som gir en strukturert og transparent tilnærming for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert utfall, og styrken på anbefalinger. GRADE brukes til vurdering kvaliteten på dokumentasjon og gradering styrken på anbefalinger i systematiske oversikter, helseteknologivurderinger (HTAs) og kliniske retningslinjer (Guyatt et al., 2011a). GRADE foreslår litt ulike fremgangsmåter for gradering av kvaliteten på dokumentasjonen til oversikter enn for retningslinjer (Guyatt et al., 2011a). Siden masteroppgaven er en oversikt vil jeg følge rådene som gjelder oversikter og vil bare gradere kvaliteten på dokumentasjonen og ikke vurdere styrke og formulere anbefalinger, da dette hører mer hjemme i en retningslinje.

Etter at dokumentasjonen er samlet og oppsummert, gir GRADE eksplisitte kriterier for vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen. GRADE sin tilnærming for gradering tar utgangspunkt i en skala som spenner fra høy til lav kvalitet. Skalaen tar utgangspunkt i to studiedesign typer, RCT og observasjonelle studier. RCT studier starter øverst på skalaen med høy kvalitet, mens observasjonelle studier starter på lav kvalitet (Balshem et al, 2011). Fire kriterier blir vurdert: a) studietype, b) studiekvalitet, c) konsistens (samsvar mellom studier) og d) direkthet (hvor like studiedeltakerne, tiltakene og utfallsmålene i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man egentlig er opptatt av) (Balshem et al, 2011). Studiene nedgraderes hvis de innehar svakheter/problemer. Det er publisert en artikkelserie av Guyatt et al. (2011b; 2011c; 2011d; 2011e; 2011f) med veiledning for når en må nedgradere kvaliteten på dokumentasjonen og en artikkel med veiledning for hvilke forutsetninger som må ligge til grunn for at en kan oppgradere av kvaliteten på dokumentasjonen (Guyatt et al., 2011g). Avslutningsvis vil kvaliteten på dokumentasjonen falle innenfor kategoriene enten høy, moderat, lav eller veldig lav kvalitet.

Resultater

Litteratursøk og seleksjon

Søk i databaser, gjennomgang av referanser resulterte i 3911 potensielt relevante referanser. Referanser som var duplikater eller som åpenbart ikke møtte seleksjonskriteriene, som prekliniske studier eller studier med bruk av MSC på hjerneslag eller hjertepasienter, ble fjernet. 2858 titler og sammendrag ble screenet, av disse ble 2608 publikasjoner ekskludert og 250 publikasjoner som ble lest i fulltekst. Av disse ble 241 ekskludert og ni studier ble inkludert til oversikten. Seleksjonsprosessen er presentert med ett flytdiagram som er tilgjengelig som figur 1 i artikkelen.

Mange av de ekskluderte publikasjonene er litteraturoversikter og ikke primærforskning (n=130). Litteraturoversikter kunne blitt ekskludert på et tidligere tidspunkt, men vi hadde bestemt på forhånd at vi ønsket å gjennomgå deres referanser for eventuelt å kunne plukke opp flere potensielle originalstudier. En annen hyppig årsak til eksklusjon var at studien ikke møtte seleksjonskriteriene for intervensjonen (n=39) eller populasjonen (n=33). Enten fordi majoriteten av pasientene ikke hadde malign blodsykdom eller at det var en preklinisk studie, der det først kom frem i fulltekst at forsøket var utført med dyremodeller. Begrunnelse for eksklusjon av publikasjoner med referanser presenteres i supplement 4.

Karakteristika av inkluderte studier

Ni studier møtte seleksjonskriteriene (Ball et al., 2007; Baron et al., 2010; Bernardo et al., 2011; Lee et al., 2013; Liu et al., 2011; MacMillan et al., 2009; Ning et al., 2008; Wu et al., 2013a; Wu et al., 2013b). Tre studier hadde voksne pasienter som deltakere (Baron et al., 2010; Liu et al., 2011; Ning et al., 2008), mens resten hadde pediatrike pasienter i sin studiepopulasjon (Ball et al., 2007; Bernardo et al., 2011; Lee et al., 2013; MacMillan et al., 2009; Ning et al., 2008; Wu et al., 2013a; Wu et al., 2013b). Av de ni studiene er tre randomisert kontrollerte studier, en er en ikke-kontrollert studie og fem studier er med en historisk kontrollgruppe. Alle studiene hadde ko-transplantasjon av MSC og HSC som intervensjon og standard HSCT som sammenligning. Ingen hadde brukt placebo behandling. Både beslektet og ubeslektet donor for MSC og HSC var benyttet. Tabellene II og III i artikkelen gir en oversikt over de inkluderte studienes karakteristika. Dose/mengde MSC og HSC gitt til pasientene varierte noe fra studie til studie, men administrasjonstidspunktet for MSC i forhold til HSCT var nokså likt, tabell IV. Alle studiene rapporterer data for samtlige utfallsmål, men ikke alle var like detaljert i rapporteringen.

Kritisk vurdering

De ni inkluderte studiene ble vurdert hver for seg for risiko for systematiske feil med utgangspunkt i de valgte utfallsmålene. Vurderingene er systematisert og presentert i et skjema i vedlegg V, samt visualisert med diagrammer fra Review Manager 5.3 i vedlegg VI. En samlet vurdering er vist i tabell 4. Videre følger en oppsummerende forklaring for valgene som er tatt i den kritiske vurderingen.

Tabell 4. Samlet vurdering av risiko for systematiske feil

	Ball	Baron	Bernardo	Lee	Liu	MacMillan	Ning	Wu a	Wu b
Lav	7	8	5	8	5	5	5	5	5
Uklar	0	0	2	0	3	2	3	3	3
Høy	2	1	2	1	0	2	0	1	0
Samlet vurdering	Lav risiko	Lav risiko	Uklar risiko	Lav risiko	Lav risiko	Uklar risiko	Lav risiko	Lav risiko	Lav risiko

Tilfeldig og skjult fordeling

Studiene til Liu et al. (2011), Ning et al. (2008) og Wu et al. (2013b) ble vurdert for området tilfeldig og skjult fordeling av deltakere. For alle de tre studiene er det oppgitt at de hadde gjennomført randomisering av deltakerne, men nærmere opplysninger om selve randomiserings- eller fordelingsprosessen er ikke beskrevet. På grunn av manglende opplysninger vurderte vi dette til uklar risiko.

Utvelgelse og kriterier for inkludering av deltakere til gruppene

For NRS studiene vil en randomiseringsprosedyre ikke være gjennomført og derfor ønsket vi å vurdere utvalgsskjevhet etter andre kriterier. Studiene til Ball et al. (2007), Baron et al. (2010), Bernardo et al. (2011), Lee et al. (2013), MacMillan et al. (2009) og Wu et al. (2013a) ble vurdert for området seleksjon og kriterier for inkludering av deltakere til intervensjons- og kontrollgruppen. Alle studiene oppgir spesifikke kriterier pasienten må oppfylle for å kunne delta i studien. Kriteriene er blant annet gitte sykdommer eller sykdoms-/behandlingsfase, prognostiske utsikter eller donor tilgjengelighet. Deltakerne til intervensjonsgruppen er valgt ut prospektivt.

Hvordan forfatterne beskriver utvelgelsesprosessen av deltakere til kontrollgruppen varierer, men felles for alle er at de samme kriterier for egenskaper er satt for deltakere i kontrollgruppen som for intervensjonsgruppen med tanke på at de bør være mest mulig sammenlignbare. Noen beskriver at forskerne hadde aktivt valgt/plukket deltakere til kontrollgruppen som ”matchet” så tett som mulig deltakere i intervensjonsgruppen. Å matche

deltakerne i forhold til spesifikke variabler som er ment å være viktige er et aktivt tiltak forskere kan gjøre for å prøve å unngå utvalgsskjevhet, som er det samme en ønsker å oppnå med randomisering (CRD, 2009). Noen studier oppgir å ha gjort dette i etterkant (retrospektivt), mens andre har gjort dette fortløpende. Fremgangsmåten fører til at studiene får åpen allokering. Det vil si at fordelingen til tiltaks- og kontrollgruppe ikke er skjult for de som vurderer deltakere når de inngår i studien.

Vi vurderer at det kan være lettere å prøve å kontrollere utvalgsskjevhet gjennom matching fremfor randomisering i studier med få deltakere. Vi vurderer alle studiene til å ha en lav risiko for utvalgsskjevhet på grunn av godt beskrevne og en fornuftig fremgangsmåte for utvalg av deltakere til de to gruppene i NRS studiene.

Blinding av deltakere og personell

Det fremkommer at verken deltakere eller involvert personell har vært blindet i noen av de inkluderte studiene. Likevel har vi valgt å ikke trekke for dette i den kritiske vurderingen. Dette har flere årsaker. For det første er utfallene av en svært objektiv natur med tanke på utfall bestemt ved hjelp av blodprøveanalyser og observerte symptomer. Resultater fra empiriske studier viser at den overdrevne effekten er større i studier med subjektive (pasient rapporterte) utfallsmål, mens var det lite bevis for skjevhet i studier med objektive utfall både for mangelfull eller uklar skjult fordeling og for manglende blinding (Wood, 2008). For det andre mener vi at en MSC et minimalt invasiv inngrep i forhold til behandlingsopplegget som pasientene skal gjennomgå totalt sett. Videre påpekes det i Higgins, Altman & Sterne (2011, kap. 8.11.1) at man i studier uten blinding kan iverksette andre tiltak for å redusere risikoen for bias, for eksempel pasienter kan behandles i henhold til en streng protokoll for å redusere risikoen for ulik atferd for å forsikre at alle grupper behandles likt av pasienter og helsepersonell. Vi mener HSC transplanterte pasienter inngår i en kategori hvor en følger strenge protokoller både med tanke på behandlingsprotokoll og tett monitorering av pasientene i etterkant av transplantasjonen. Vi mener at de nevnte årsaker og tiltak rettferdiggjør at det er lav risiko for utførelsesskjevhet i de inkluderte studiene.

Blinding av utfallsmålere

Neste domene som ble vurdert er blinding av utfallsmålere. Higgins, Altman & Sterne (2011, kap 8.11.2) fremhever at når blinding av utfallsmålere skal vurderes er det to ting som er spesielt viktig å vurdere: hvem som vurderer utfallet, og hva risikoen for skjevhet i utfallsmålingen/måleverktøyet er (dette med tanke på hvor subjektiv eller objektiv et utfall er

som nevnt i avsnittet over). Ingen av studiene rapporterer om blindede utfallsmålere. Likevel har vi ikke trukket for dette i den kritiske vurderingen på bakgrunn av samme argumentasjon som i avsnittet over. For blinding av deltakere og personell anser vi risikoen for skjevhet på grunn av manglende blinding er lav.

Sammenligning av intervensjons- og kontrollgruppe

NRS studiene med historiske kontrollgrupper vil ha særlig potensielt høyere risiko for skjevhet mellom gruppene siden gruppene er målt og/eller vurdert på ulike tidspunkt. Bakgrunnen for at vi inkluderte dette punktet i RoB skjemaet er tanken om at klinisk praksis ikke er statisk og vil endre seg gradvis over tid, prosedyrer forandres og forbedringstiltak settes i verk kontinuerlig på sykehus. Derfor spurte vi oss følgende spørsmål; Var alle tilleggsintervensjoner sammenlignbare? (Som behandlinger eller andre forhold). Var det stor spredning mellom tidsperiodene for gruppene? (Jo større tidsforskjell, jo større sjanse for risiko). Var det noen andre mulige forstyrrende faktorer? Var måletidspunkt for utfallet det samme eller var oppfølgingsperioden like lang? Dette brukte vi som kriterier for vurderingene av studiene. Studiene til Ball et al. (2007) og Bernardo et al. (2011) ble vurdert til å ha høy risiko, på grunn av stor ulikhet mellom gruppens tidsperiode eller ikke hadde sammenlignbare behandlingsforhold. Studiene til Baron et al. (2010) og Lee et al. (2013) hadde lav risiko, mens MacMillan et al. (2009) og Wu et al. (2013a) ble vurdert til uklar risiko for skjevhet på grunn av manglende informasjon av om kontrollgruppens deltakere, og noe ulik forbehandling av pasientene og stor sykdomsvariasjon mellom gruppene.

Ufullstendige data

Neste område studiene ble vurdert for var ufullstendige data. Alle studiene ble vurdert for om de har redegjort for alle deltakere og manglende data rapportering for de fire utfallsmålene. To av årsakene til ufullstendige data i studier som Higgins, Altman og Sterne (2011) nevner er at pasientene selv må rapportere data eller delta på oppfølgingsavtaler. Dette vil ikke være aktuelt for transplantasjonspasienter og utfallene vi har valgt, da våre utfallsmål kan mer beskrives som "events" eller forløpshendelser. Kontinuerlig eller naturlig rekkefølge for våre utfall er engraftment, aGVHD, cGVHD, tilbakefall og deretter dødsfall. For eksempel kan en pasient før etablering av engraftment og vil dermed ikke bli evaluert for de andre utfallene enn overlevelse. MacMillan et al. (2009) rapporterer om syv deltakere som forlater studien av ulike årsaker før transplantasjonen finner sted, og blir dermed ikke inkludert i de videre analysene. Studiene til Ball et al. (2007), Baron et al. (2010), Bernardo et al. (2011) og Lee et al. (2013) vurderte vi til lav risiko, Wu et al. (2013a) til uklar risiko, mens MacMillan et al.

(2009) ble vurdert til høy risiko for skjevhet på grunn av gjentatte ganger å ha ufullstendige data for kontrollgruppen.

Rapporteringskjevhet

Under domenet rapporteringskjevhet vurderer vi skjevheter som oppstår dersom det er misforhold mellom hva som faktisk er undersøkt og hva som blir rapport av funn i studiene, som for eksempel hvis det kun rapporteres om signifikante funn, mens ikke-signifikante funn blir utelatt (Higgins, Altman & Sterne, 2011, kap. 8.14.1). Alle studiene ble vurdert for området rapporteringskjevhet. Baron et al. (2010) og Lee et al. (2013) henviser i sine artikler til hvor studieprotokollene er publisert med databasenavn og referansenummer. De andre artiklene beskriver at protokollene er godkjent lokalt. Vi sendte e-post til kontaktperson for de resterende syv studiene og L.M. Ball (personlig kommunikasjon, 5. mars 2015) har sendt oss sin protokoll (E-post tilgjengelig i vedlegg III). Jeg har ikke søkt i databaser for studieprotokoller. Studieprotokollene til Ball et al. (2007), Baron et al. (2010) og Lee et al. (2013) ble lest og planlagte/ forhåndsspesifiserte analyser er presentert i den publiserte artikkelen. Ball et al. (2007), Baron et al. (2010) og Lee et al. (2013) vurderes dermed til å ha lav risiko for rapporteringskjevhet. Bernardo et al. (2011), Liu et al. (2011), MacMillan et al. (2009), Ning et al. (2008), Wu et al. (2010a) og Wu et al. (2010b) vurderes til uklar risiko. Det er vanskelig å vurdere rapporteringskjevhet uten å ha protokollen tilgjengelig, men ut fra ordlyd i artiklens introduksjon og metodekapittel ser det ut til at de planlagte analyser er presentert i artiklene, samt at både signifikante og ikke-signifikante funn er beskrevet.

Andre skjevheter

Alle studiene ble vurdert for andre mulige skjevheter. Vi graderte de NRS studiene til høy risiko skjevheter av designspesifikke årsaker med bakgrunn i utfordringene presentert i Reeves et al. (2011, kap. 13) De tre RCT studiene vurderte vi til å ikke ha noen ytterligere fare for skjevheter enn allerede presentert, og graderte de til lav risiko.

Resultat av analyser for utfallene

Samtlige analyser som ble utført for alle utfallsmålene er presentert i sin helhet i artikkelen, med tekst, figurer og tabeller. Videre følger en kort oppsummering av resultatene og en beskrivelse av hvilke årsaker som begrenset utførelse av analysene.

For utfallene engraftment og GVHD ble meta-analyser laget med de studiene som hadde rapportert tilstrekkelig med opplysninger til at dette kunne gjennomføres. Den statistiske analysen viser at ko-transplantasjon av MSC ikke synes å bidra til forbedring av engraftmentstiden ved infusjon innenfor tidsrammen av ± 24 timer ved HSCT. Meta-analysen for aGVHD for subgruppene grad I-II og grad III-IV, og for cGVHD med subgruppene begrenset og omfattende/alvorlig cGVHD, viste ingen statistisk signifikans for verken randomiserte eller ikke-randomiserte studier innenfor tidsrammen på ± 24 timer HSCT. I noen tilfeller var det ikke gitt tilstrekkelig med opplysninger i artikkelen for at den aktuelle studien kunne inngå i meta-analysen. For eksempel hadde Baron et al. (2010) ikke rapportert bredde/range for engraftment i artikkelen og kunne dermed ikke inkluderes i meta-analysen for engraftment. I studien av MacMillan et al. (2009), så var antall pasienter som utviklet aGVHD ikke spesifisert for kontrollgruppen, og antall pasienter som utviklet cGVHD var heller ikke beskrevet. Dermed kunne denne studiene ikke inngå i meta-analysen for GVHD. Baron et al. har brukt cGVHD graderingskriterier beskrevet av Filipovich et al. (2005), mens de resterende studier har benyttet kriterier beskrevet av Shulman et al. (1980). Resultatene fra Baron et al. (2010) ble derfor ikke inkludert i meta-analysen. I tillegg ble det ikke rapportert antall pasienter som utviklet begrenset cGVHD i studien av Lee et al. (2013), og den ble derfor ikke tatt med i metaanalyse for begrenset cGVHD. For studiene som manglet data til å være med i meta-analyser ble korresponderende forfatter kontaktet per e-post, men dessverre ikke fått svar.

For utfallene tilbakefall til opprinnelig sykdom og total overlevelse var det dessverre ikke mulig å sammenfatte resultatene i en metaanalyse på grunn av studienes svært ulike rapporteringsmåter. I stedet presenteres funnene fra de inkluderte studiene i tabell og er oppsummert narrativt med tekst. Fire studier (med totalt 136 deltakere) rapporterte en høyere forekomst av tilbakefall i intervensjonsgruppen enn kontrollgruppen, mens bare én studie rapporterte motsatt effekt. Den varierte oppfølgingstiden og inkonsekvent rapportering av dette utfallet gjorde det vanskelig å trekke noen konklusjoner om tilbakefall. Med hensyn til total overlevelse, rapporterer syv studier bedre utsikter for pasienter som fikk MSC versus pasienter som ikke fikk MSC. Men igjen, på grunn av den varierte oppfølgingstiden og inkonsekvent rapportering av utfallet, er det vanskelig å trekke noen tydelige konklusjoner om nytteverdien MSC har til total overlevelse etter HSCT. Resultater for alle fire utfallsmålene er nærmere beskrevet i artikkelen, og presenteres med forest-plot og tabeller i artikkelens vedlegg.

Samlet vurdering av kvalitet på dokumentasjon

Til vurdering av kvalitet på dokumentasjon var det planlagt å bruke metodeverktøyet GRADE. En fullstendig GRADE vurdering ble ikke utført for denne oversikten og jeg kan dermed ikke komme med en samlet GRADE vurdering av kvaliteten på dokumentasjonen. Flere utfordringer førte til at jeg ikke kunne gjennomføre en GRADE-vurdering i tråd med veiledningen som er gitt for metode verktøyet. For det første, så var det et vanskelig utgangspunkt med hensyn på studienes design. Det er beskrevet i veiledningene utgitt av ”GRADE working group” hvordan en utfører vurderingen med et utgangspunkt i RCT studier og observasjonsstudier, men det er ikke klare retningslinjer for NRS studier. Videre ble det utfordringer i forhold til tidsrammen for arbeidet, med tanke på opplysningene som trengs for å gjennomføre vurderingen og når disse var klare. Opplysninger om som behøvdtes for gjennomføring var; begrensinger ved forskningsstudiene, samt unøyaktighet, ukonsistens og mulig publikasjonsskjevheter for hvert utfall (Balsheim et al., 2011). Mangel på fullstendig GRADE vurdering drøftes i under avsnittet styrker og begrensinger i diskusjonen.

Diskusjon

Forskningsspørsmålet som var utgangspunktet for denne oversikten var om ko-transplantasjon av MSC ved HSCT hadde positiv effekt på utfallene engraftment, GVHD, tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse. Funn fra de inkluderte studiene viser svært liten eller ingen signifikant positiv effekt av intervensjonen for utfallsmålene. En samlet kritisk vurdering av de inkluderte studiene viste lav til uklar risiko for systematiske skjevheter. Videre vil jeg drøfte ulike sider ved oversiktens metodiske aspekter og funn. Først blir oversiktens metodiske styrker og begrensninger diskutert, videre sammenligner jeg funnene fra denne oversikten med resultater fra annen forskning og hvilken betydning dette kan ha for praksis. Tilslutt vil jeg knytte dette opp mot pasientrelaterte perspektiver ved oversikten.

Styrker og begrensinger ved oversikten

Metoden for denne studien har vært å gjøre en systematisk oversikt med en eksplisitt og transparent fremgangsmåte som beskrevet i metodekapittelet. Valg som er gjort underveis gir rom for styrker og begrensinger ved oversikten. En systematisk oversikt skal ideelt sett utarbeides av en gruppe av flere personer med kunnskap om det faglige emnet og metodeferdigheter (CRD, 2009; Green & Higgins, 2011, kap 2.3.4). Dette har ikke vært aktuelt for denne studien siden denne oversikten er utarbeidet som en masteroppgave av en student med bare en liten rådgivende gruppe tilgjengelig bestående av personer med enten

faglig- eller metodekompetanse til å veilede underveis i arbeidet. At oversikten er utarbeidet av færre involverte enn anbefalt kan ha svekket oversikten på noen områder, men alle steg i fremgangsmetoden er forsøkt kvalitetssikret underveis ved hjelp av konsultasjon med kompetente representanter på området. Noen forhold som angår styrker og begrensinger blir belyst i artikkelen, mens resten vil jeg drøfte videre her.

Protokoll for oversikten

En styrke ved denne oversikten er at den er godt planlagt og det ble utarbeidet en detaljert prosjektplan i forkant. Ved å spesifisere metode og faglige valg på forhånd vil risikoen for skjevheter og mulige feilkilder til oversikten bli redusert (CRD, 2009). Oversikten har sett på fire utfallsmål; engraftment, GVHD, tilbakefall og total overlevelse. Utfallsmålene er nøkkelhendelser i behandlingsforløpet og er valgt med tanke på at oversikten skal være aktuell og ha stor nytteverdi for klinikken/praksisfeltet. Bare to av 241 fulltekst artikler ble ekskludert på grunn av feil utfallsmål. Det at utfallsmålene valgt til oversikten samsvarer med utfallsmålene i de fleste studier for emnet bekrefter at oversikten ser på essensielle utfallsmål. Jeg har ikke publisert protokollen for oversikten. Publisering av protokoll for en systematisk oversikt før kunnskap om hvilke studier som er tilgjengelige vil redusere risiko for skjevheter med tanke på påvirkning fra oversiktsforfatterne (Green et al., 2011, kap 2.1). En eventuell publisering av protokoll vil også ha fremmet åpenhet om metoder og prosesser, samt redusert muligheten for duplisering. Barrierer som har hindret meg i å publisere protokollen var kort tidsramme fra undervisning til protokollen burde publiseres, samt at var jeg uerfaren og på ”utrygg grunn” på dette tidspunktet. Oversiktens lesere kan få noe redusert tillit til oversikter uten publisert protokoll.

Identifisering og seleksjon av studier

Et av kjennetegnene til en systematisk oversikt er et systematisk litteratursøk som oppfyller de forhåndsdefinerte seleksjonskriteriene (Green et al., 2011, kap 1.2.2). Tilliten til oversikten vil avhenge av i hvilken grad leseren anser at dette er oppnådd. Min søkestrategi er utviklet i samråd med bibliotekarer som har kompetanse innenfor kunnskapsbasert praksis, og jeg har konsultert med personer med klinisk erfaring og kjennskap til MSC. Involvering av ekspertise er en metodisk styrke i oversikten. Resultatet er et litteratursøk i databaser som dekker effektspørsmål med relevante tekst- og emneord. Søkene ble pilotert i flere omganger for å finne en god balanse mellom totalt antall treff versus antall relevante treff (Lefebvre et al.,

2011, kap. 6.4). Et godt tilpasset litteratursøk vil øke lesernes tillit til oversikten siden den vil være i bedre stand til å kunne fange opp alle relevante studier som danner grunnlaget for det videre arbeidet. Etter en vurdering mellom resurser kostnad versus potensiell nytte valgte jeg å ikke bruke tid på søk i grå litteratur eller upublisert materiale. Søk i upublisert materiale kunne ført til identifisering av flere relevante studier. Jeg har heller ikke søkt etter pågående studier i databaser tilpasset dette formålet. Disse avgrensingene kan føre til at nyere aktuell litteratur ikke er inkludert og vil være en svakhet ved oversikten. Dette punktet belyser jeg også i artikkelen.

Avgjørelser om hvilke studier som skal inkluderes i en oversikt er blant en av de mest innflytelsesrike avgjørelsene som tas i utviklingsprosessen for oversikten påpeker Higgins og Deeks (2011, kap 7.2.4). For å sikre at seleksjonsprosessen er reproducerbar, er det ønskelig at flere enn en person gjentar deler av prosessen. I utarbeiding av denne oversikten har en person fjernet duplikater og tydelig urelevante treff, videre har to personer vært inkludert i alle trinn i seleksjonsprosessen for å redusere muligheten for at relevante studier vil bli forkastet som anbefalt i Higgins og Deeks (2011, kap 7.2.4). Skjema for seleksjon var pilotert på forhånd slik at begge var enig i oppfattelsen av inklusjonskriteriene. Hver for oss vurderte vi titler og sammendrag av 2858 treff og leste 250 artikler i fulltekst. Diskusjonen og det endelige valget av ni inkluderte studier til oversikten ble foretatt av fire personer. I seleksjonsprosessen er det ikke gjort forsøk på å maskere artiklene for å forhindre forhåndsdømming eller målt graden av enighet ved hjelp av en Kappa-test. Ressursene som krevdes for å gjennomføre disse tiltakene ble vurdert opp mot den usikre garantien for å kanskje kunne beskytte mot skjevhet (Higgins & Deeks, 2011, kap 7.2.6). Få involverte personer og tett samarbeid preget seleksjonsprosessen og de få uenighetene som oppstod om hvorvidt en studie skulle inkluderes eller ikke, ble løst svært raskt ved diskusjon. Videre ble 13 artikler ekskludert på grunn av språk. Tittel og sammendraget til disse artiklene var på engelsk og inntrykket var at disse kunne være aktuell videre til analyse. Men da fulltekst artiklene ble innhentet oppdaget jeg at de var på et språk jeg ikke behersket og dermed måtte utelukkes. Jeg kunne fått artiklene oversatt, men siden det ville bli svært kostbart og på grunn av begrensinger i tidsrammen valgte jeg å la være. Å ekskludere studier på grunnlag av publiseringsspråk vil muligens øke risikoen for oversiktens skjevhet noe, som jeg nevner i artikkelen. Kort oppsummert vil vurderer jeg at valgt fremgangsmetode for identifisering og seleksjon av studier kan medføre usikkerhet i noen grad, sammenlignet med hvis et stor og resurssterk gruppe skulle utarbeidet oversikten.

Kritisk vurdering, analyse av resultatene og publisering

For NRS ble et egenutviklet tilpasset verktøy for kritisk vurdering brukt. En styrke med å bruke et tilpasset skjema er at det gir rom for grundig kritisk vurdering med tanke på de utfordringene som var i forhold til kontrollgruppen. En ulempe var at dette tok svært lang tid og var meget resursskrevende med tanke på hvor mange ganger det ble pilotert, men det resulterte i et skjema som var godt tilpasset, svært nyttig og fungerte godt for denne oversikten. En annen ulempe med å ikke bruke et standardisert og godt etablert skjema er at det er ukjent for publikum (artikkelens lesere) og det kan bli oppfattet som ”hjemmesnekret” og med lav kvalitet sammenlignet med et kjent fra for eksempel ”The Cochrane Collaboration”. For å sikre selve prosessen kritisk vurdering av inkluderte artikler ble dette utført av to personer. Uenigheter ble løst ved hjelp av diskusjon og kontrollesing av artikkelen på nytt for det vi var usikker på.

Den samlede kvaliteten på dokumentasjonen, eller robustheten til utfallsmålene kunne vært vurdert ved hjelp av GRADE. Det har ikke vært aktuelt å utarbeide en fullstendig GRADE-vurdering for utfallsmålene. Delvis fordi nødvendige opplysninger fra de inkluderte studiene ikke var tilgjengelig, og at det var lite veiledningslitteratur å finne for NRS studier. En generell vurdering med utgangspunkt i artikkelserien publisert med veiledninger på utfordringer som rettferdiggjør nedgraderinger av kvaliteten på dokumentasjonen av Guyatt et al. (2011b; 2011c; 2011d; 2011e; 2011f) kan jeg trekke frem at de inkluderte studiene har svakt design og det er grunnlag for å trekke for mange metodiske aspekter. Videre er det lite samsvar (konsistens) for resultatene, meta-analysen for utfallet engraftment viser for eksempel betydelig heterogenitet. Direkthet av dokumentasjonen og formidlingsskjevhet ville muligens ikke være nødvendig å nedgradere for, men upresise data med tanke på få studier med små utvalg og brede konfidensintervall trekker ned kvaliteten på dokumentasjonen. Mangelen på en fullstendig GRADE-vurdering er med på å begrense oversiktens tyngde.

En styrke for oversikten vil være at den skal forsøkes publisert som en artikkel i et tidsskrift som har en lesergruppe som har nærhet til klinisk praksisfelt og kan dra nytte av informasjon fra oversikten. Innfallsvinkel i artikkelen og utfallsmålene samsvarer med hva målgruppen kan være interessert i og jeg håper å nå ut til publikum med resultatene fra arbeidet som er nedlagt i oversikten. Hvis ikke resultatene forsøkes publisert vil ingen kunne dra nytte av arbeidet og nye forskingsstudier kan bli i gang på manglende kunnskapsgrunnlag.

Hva sier resultatene?

Positive effekter av ko-transplantasjon av MSCs og HSCs er i prinsippet bevist (proof of principle) i *in vitro* studier og ulike dyremodeller. Resultatene fra studier med dyremodeller er meget lovende og det bør være grunn til forsiktig optimisme for en mer utstrakt bruk av MSC i humanmedisin (Angelopoulou et al., 2003; Maitra et al., 2004; Noort et al., 2002). Hos mennesker har infusjoner av MSC vist seg å være sikkert og godt tolerert (Horwitz et al., 2002; Koc et al., 2000; Lazarus et al., 1995; Lalu et al., 2012). På bakgrunn av dette er det forståelse for hvorfor det har blitt satt i gang mange studier for å finne muligheter for å bruke MSC til å forbedre engraftment eller som forebyggende behandling av GVHD (Horwitz, Maziaz & Kebriaei, 2011). De statistiske analysene i oversikten viser at ko-transplantasjon av MSC ikke synes å bidra til forbedring av engraftmentstiden ved infusjon innenfor tidsrammen av ± 24 timer HSCT. Meta-analysen for aGVHD gradert fra både I-II og III-IV, samt også for cGVHD kategorisert som begrenset eller omfattende cGVHD, viste ingen statistisk signifikans for verken randomisert eller ikke-randomiserte studier innenfor tidsrammen på ± 24 timer HSCT. Fire studier med totalt 136 deltakere rapporterte en høyere forekomst av tilbakefall i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen, mens bare én studie rapporterte motsatt effekt. Den varierte oppfølgingstiden og inkonsekvent rapportering av dette utfallet gjorde det vanskelig å trekke noen konklusjoner om tilbakefall. Med hensyn til total overlevelse, rapporterer syv studier bedre utsikter for pasienter som fikk MSC versus pasienter som ikke fikk MSC. Men igjen, på grunn av den varierte oppfølgingstiden og inkonsekvent rapportering av dette utfallet, er det vanskelig å trekke noen tydelige konklusjoner om MSCs bidrag til total overlevelse etter HSCT.

I tillegg til de ni kontrollerte studiene som kvalifiserte til å inngå i denne oversikten fant vi fem ukontrollerte studier som alle rapporterte resultater for samme intervensjon og pasientgruppe. Resultatene fra de ukontrollerte studiene beskriver jeg nærmere i artikkelen, men kort oppsummert antyder disse studiene en forsiktig til moderat positivisme angående om ko-transplantasjon med MSC kan ha effekt på engraftment og kan muligens forhindre utvikling av GVHD. Mens metaanalyse av kontrollerte studier i denne oversikten kan ikke skilte med statistisk signifikant effekt. Dette kan forklares på flere måter, men på grunn av studienes få deltakere og svake design er det vanskelig å feste tillit til forsiktige positive resultater i ukontrollerte studier. I en ukontrollert studie vil en ikke få et balansert inntrykk av intervensjonens effekt nettopp på grunn av manglende sammenligningsgrunnlag. Resultater fra en metaanalyse kan tillegges mer tillit enn resultater fra enkelt studier. Derfor holder jeg

på den nøkterne konklusjonen om at infusjon av MSC er sannsynligvis trygt, men har ingen påvisbare kliniske fordeler på nåværende tidspunkt i den aktuelle settingen. Denne holdningen blir også støttet av forfattere av narrative oversikter (Baron & Storb, 2012).

Forskningsspørsmålene i nyere litteratur på feltet kan tyde på at forskere og klinikere har akseptert at de store positive effektene av infusjon av MSC på dette tidspunktet uteblir, til tross for lovede resultater i dyremodeller. I nyere studier er fokuset nå rettet mot andre settinger senere i behandlingsforløpet der en kan prøve å nyttegjøre seg MSCs egenskaper, som for eksempel til behandling pasienter med steorid-resistent GVHD (LeBlanc et al., 2008; Ringden et al., 2009; Cutler et al., 2012). Det finnes så langt ikke noen andre meta-analyser med lik problemstilling som det er mulig å sammenligne seg med.

Oversiktens betydning for praksis

Betyr resultatene fra oversikten at ko-transplantasjon av MSC og HSC at ikke har effekt? Eller kan funnene forklares ut i fra de inkluderte studienes utfordringer med tanke på svakt studiedesign og for få deltakere?

I første omgang er det viktig å informere praksisfeltet om resultatene fra denne oversikten og gi en oversiktlig oppsummering av effekten av anvendelse av MSC i denne settingen i studier som allerede er avsluttet. Deretter kan en vurdere om en enten vil avslutte undersøkelsene her, eller ønsker å sette i gang nye forskningsstudier med et større antall deltakere som også ivaretar de metodiske utfordringene som tidligere påpekt. For å kunne påvirke eller endre resultatene i en eventuell fremtidig meta-analyse vil det nok kreves en studie med stor ”tyngde” med i form av mange deltakere, robust studiedesign og god utfallsrapportering.

Det er ikke blitt utført noen kostnadsberegninger i denne oversikten, men flere artikkelforfattere trekker frem at det er store økonomiske kostnader knyttet til dyrkning av MSC, samt at selve dyrkningsprosessen er svært krevende med tanke på personalressurser, noe det anbefales at praksisfeltet er observant på (Lee et al., 2002; Lazarus et al., 2005; MacMillan et al., 2009). Hvis anvendelse av MSC skal kunne forsvarliggjøres for rutinebruk er det viktig å adressere problemstillinger knyttet til fremstillingsprosedyrer og oppbevaring (biobanking) av MSC for å kunne gi klinikken en ”hyllevare” service.

Pasientrelatert perspektiv

Som så vidt beskrevet i bakgrunnsdelen er pasientene som får tilbud om HSCT svært syk med maligne diagnoser som har dårlig prognose uten transplantasjon. Selv med gjennomføring av HSCT regner en ikke med at alle vil ha suksess med behandlingen og vil få kort levetid. Det har ikke vært direkte fokus på pasientens ønsker i denne oversikten, og det finnes ikke mye litteratur på pasientrapporterte utfall for denne pasientgruppen. Det fremstår som praksisfeltet antar at pasientene ønsker det samme som klinikerne med tanke på utfallsmål som handler om rask kurativ behandling med færrest mulig komplikasjoner. Hadde vi gjort en spørreundersøkelse blant HSCT pasienter er det kanskje ikke utenkelig at de er enig i dette. I stortingsmelding 10 heter det at ”Systematisk kvalitets- og pasientsikkerhetsarbeid er et ansvar for ledere på alle nivåer i tjenesten. Arbeidet må forankres hos og etterspørres av toppledelsen, men spesielt ledere som arbeider nær pasienten har en nøkkelrolle” (Helse- og omsorgsdepartementet, 2012). Ethvert praksisfelt bør være stadig på jakt etter forbedringer. Problemstillingen ko-transplantasjon av MSC ved HSCT sammenlignet med standard HSCT har vært en jakt etter en å finne en behandlingsforbedring. Det å fortsette å jakte på forbedringer er et viktig arbeid vi som helsepersonell kan gjøre for pasientene vi møter i vår praksis.

Kort oppsummering av funnenes betydning

På grunnlag av denne oversiktens funn og diskusjon vil jeg oppsummere med at hvis det skal gjøres mer forskning er studiedesign og antall deltakere svært viktig. Videre er det viktig at standardiserte utfallsmål brukes, med tanke på utfordringene rundt ulik rapportering av tilbakefall og overlevelse. På næværende grunnlag fåreslås det ikke endring av praksis med bakgrunn i at funnene ikke viser signifikant effekt.

Konklusjon

Det finnes flere studier som har undersøkt effekten av ko-transplantasjon av MSCs og HSCs på utfallene engraftment, GVHD, tilbakefall til opprinnelig sykdom og overlevelse. Gjennom et systematisk litteratursøk, kritisk vurdering av de inkluderte studiene og utarbeiding av meta-analyser for engraftment og GVHD, samt sammenfatning av funnene for tilbakefall og overlevelse, er en grundig gjennomgang av tilgjengelig forskning gjort på dette emnet.

Metaanalyse av data fra ni kontrollerte studier viste ingen statistisk signifikante forskjeller for utfallene engraftment eller GVHD etter ko-transplantasjon av MSC ved HSCT innenfor en

±24 timers tidsramme, sammenlignet med HSCT alene. For utfallene tilbakefall og overlevelse sees en svak positiv trend, men på grunn av heterogen rapportering er det vanskelig å trekke sluttinger. Ingen av studiene ble vurdert til høy risiko for systematiske skjevheter, men den samlede kvaliteten på dokumentasjonen er lav. Resultatene må tolkes med forsiktighet med tanke på inkluderte studiers svake design og relativt små studiepopulasjoner.

Referanser

- Allogenic bone marrow transplantation. (2015) [Online figur] Tilgjengelig fra: <<http://www.drugs.com/health-guide/bone-marrow-transplant.html>> [Hentet 10. mai 2015].
- Angelopoulou, M. et al. (2003) Cotransplantation of human mesenchymal stem cells enhances human myelopoiesis and megakaryocytopoiesis in NOD/SCID mice. *Experimental Hematology* 31, s. 413-420.
- Apperley, J. & Masszi, T. / Apperley, J. et al. red. (2012) Chapter 13: Graft-versus-host disease. *EBMT-ESH Handbook 6th edition 2012 Haematopoietic stem cell transplantation*. [Internett] Tilgjengelig fra: <<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>> [Lest 10. mai 2015].
- Armstrong R, Waters E, Doyle J (editors). Chapter 21: Reviews in health promotion and public health. In Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- Bacigalupo, A. (2004) Mesenchymal stem cells and haematopoietic stem cell transplantation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, [Internett], 17 (3), s. 387-399. Tilgjengelig fra: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692604000507>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Ball, L. M. et al. (2007) Cotransplantation of ex vivo-expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hemtopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. [Internett], 110, s. 2764-2767. Tilgjengelig fra: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/7/2764.full.pdf>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Ball, L. M. (L.M.Ball@lumc.nl), 5. mars 2015 RE: questions regarding the article "Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation." Merete Kallekleiv (meretekallekleiv@gmail.com)
- Balshem, H. et al. (2011) GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (4) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00332-X/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00332-X/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]
- Baron, F. et al., (2010) Cotransplantation of Mesenchymal Stem Cells Might Prevent Death from Graft-versus-Host Disease (GVHD) without Abrogating Graft-versus-Tumor Effects after HLA-Mismatched Allogeneic Transplantation following Nonmyeloblative Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. [Internett], 16, s. 838-847. Tilgjengelig fra: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(10\)00027-3/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(10)00027-3/abstract)> [Nedlastet 18. september 2013].
- Baron, F. & Storb, R. (2012) Mesenchymal stromal cells: A new tool against Graft-versus-Host Disease. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internett], 18, s. 822-840. Tilgjengelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310956/> [Nedlastet 18. september 2013].
- Barrett, A. J., & Battiwalla, M. (2010) Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Review of Hematology*, 3(4), 429–441. Tilgjengelig fra: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/ehm.10.32> [Lest 10.mai 2015]
- Barrett, J. (barrettj@nhlbi.nih.gov), 16. Februar 2015. Re: *Systematic reviews in Cytotherapy?* Kimberley J. Hatfield (Kimberley.Hatfield@k2.uib.no)

- Battiwalla, M. & Hematti, P. (2009) Mesenchymal Stem Cells in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cytotherapy*. [Internett], 11, (5), s. 503-515. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2766085/>> [Nedlastet 17. september 2013].
- Bernardo, M.E. et al., (2011) Co-infusion of ex vivo-expanded, parental MSCs prevents life-threatening acute GVHD, but does not reduce the risk of graft failure in pediatric patients undergoing allogeneic umbilical cord blood transplantation *Bone Marrow Transplantation*. [Internett], **46**, 200–207. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v46/n2/full/bmt201087a.html>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Blazar, B. R., Murphy, W. J. & Abedi, M. (2013) Advances in graft-versus-host disease biology and therapy *Nat Rev Immunol*. [Internett], 12(6): 443–458. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3552454/>> [Lest 10. mai 2015].
- Cutler, A. et al. (2012) Mesenchymal stromal cells (MSC) for treating immune-mediated inflammation post-transplantation an in autoimmunity (Protocol). *The Cochrane Library* [Internett], 2012, Issue 5. Tilgjengelig fra: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009768/abstract>> [Lest 10. mai 2015].
- Cytotherapy (2015a) *Aims* [Internett] Elsevier. Tilgjengelig fra: <<http://www.celltherapyjournal.org/content/aims>> [Lest 8.mai 2015]
- Cytotherapy (2015b) *Author information* [Internett] Elsevier. Tilgjengelig fra: <<http://www.celltherapyjournal.org/content/authorinfo>> [Lest 8.mai 2015]
- Centre for Reviews and Dissemination (2009) *Systematic reviews – CRD's guidance for undertaking reviews in health care*. York, York Publishing Services Ltd.
- Deeks, J.J., Higgins, J.P.T. & Altman, D.G./ Higgins JPT, Green S (red) (2011). Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]
- Dominici, M. et al. (2006) POSITION PAPER Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. [Internett], Vol. 8, No. 4, 315 – 317. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=POSITION+PAPER+Minimal+criteria+for+defining+multipotent+mesenchymal+stromal+cells.+The+International+Society+for+Cellular+Therapy+position+statement.>> [Nedlastet 18. september 2013].
- EndNote (Versjon X6) [Dataprogram]. Hentet fra <http://endnote.en.softonic.com/>
- Filipovich, A. H., et al. (2005) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internett], 11, s 945-956. Tilgjengelig fra: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(05\)00631-2/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(05)00631-2/abstract)> [Lest 10. mai 2015].
- Glucksberg, H. et al. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* [Internett], 18 (4), s. 295-304. Tilgjengelig fra: <http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1974/10000/CLINICAL_MANIFESTATIONS_OF_GRAFT_VERSUS_HOST.1.aspx> [Lest 10. mai 2015].
- Green, S. et al. D.G./ Higgins J.P.T, Green S. red (2011). Chapter 1: Introduction. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Green S. & Higgins J.P.T./ Higgins J.P.T, Green S. red (2011) Chapter 2: Preparing a Cochrane review. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011a) GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (4) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00330-6/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00330-6/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011b) GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - risk of bias. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (4) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00413-0/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00413-0/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011c) GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (12) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00181-8/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00181-8/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011d) GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (12) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00206-X/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00206-X/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011e) GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (12) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00182-X/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00182-X/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011f) GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (12) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00183-1/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00183-1/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Guyatt, G. et al. (2011g) GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internett], 64 (12) Tilgjengelig fra: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(11\)00184-3/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(11)00184-3/fulltext)> [Lest 10.mai 2015]

Hematopoietic and Stromal Stem Cell Differentiation. (2001) [Online figur] Tilgjengelig fra: <<http://www.teresewinslow.com/>> [Hentet 13. mai 2015].

Higgins, J.P.T. & Deeks, J.J. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011) Chapter 7: Selecting studies and collecting data. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Higgins J.P.T., Altman, D.G. & Sterne, J.A.C. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Helsedirektoratet (2014) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Oslo, Helsedirektoratet.

Helse- og omsorgsdepartementet (2012) *God kvalitet – trygge tjenester*. St. meld. Nr 10 (2012-2013). Oslo, Helse- og omsorgsdepartementet.

Horwitz, E.M. et al. (2002) Isolated Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cells Engraft and Stimulate Growth in Children with Osteogenesis Imperfecta: Implications for Cell Therapy of Bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internett] 99 (13) s. 8932–8937. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12084934>> [Lest 10. mai 2015].

- Horwitz, E., Le Blanc K. & Dominici, M. (2005) Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 7 (5) s. 393-395.
- Horwitz, E. M, Maziadz, R. T. & Kebriaei, P. (2011) MSCs in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internett], 17, (1) s. S21-S29. Tilgjengelig fra: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(10\)00536-7/fulltext](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(10)00536-7/fulltext)> [Lest 10. mai 2015].
- Hozo, S., Djulbegovic, B. & Hozo, I. (2005) Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample *BMC Medical Research Methodology* [Internett] **5** (13). Tilgjengelig fra: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/13>> [Lest 10. Mai 2015]
- IET (2015) Inspec - An invaluable resource. [Internett] The Institution of Engineering and Technology. Tilgjengelig fra: <<http://www.theiet.org/resources/inspec/>> [Lest 10. Mai 2015]
- Kim, E.-J., Kim, N. & Cho, S.-G. (2013) The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. *Experimental & Molecular Medicine*. [Internett] 45, e2. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584660/>> [Nedlastet 16. november 2013].
- Koç, O. N. et al. (2000) Rapid Hematopoietic Recovery After Coinfusion of Autologous-Blood Stem Cells and Culture-Expanded Marrow Mesenchymal Stem Cells in Advanced Breast Cancer Patients Receiving High-Dose Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internett] 18, (2), s. 307-316. Tilgjengelig fra: <<http://jco.ascopubs.org/content/18/2/307.full.pdf>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Lalu, M. M., et al. (2012) Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE* [Internett] 7 (10), e47559. Tilgjengelig fra: <<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0047559>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Lazarus, H. M., et al. (1995) Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplantation* **16**, 557-564
- Lazarus, H. M. et al. (2005) Cotransplantation of HLA-Identical Sibling Culture-Expanded Mesenchymal Stem Cells and Hematopoietic Stem Cells in Hematologic Malignancy Patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internett] 11, s. 389-398. Tilgjengelig fra: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1083879105001497>> [Nedlastet 18. september 2013].
- LeBlanc, K., et al. (2008). Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 371(9624): 1579-1586.
- Le Blanc, K. et al., (2007) Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia*. [Internett], 21, s. 1733-1738. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/leu/journal/v21/n8/full/2404777a.html>> [Nedlastet 18. september 2013].
- Lee, S. H., et al. (2013) Co-transplantation of third-party umbilical cord blood-derived MSCs promotes engraftment in children undergoing unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*[Internett], **48** (8), s. 1040-1045. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v48/n8/full/bmt20137a.html>> [Lest 10. Mai 2015]
- Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011). Chapter 6: Searching for studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]
- Liu, K. et al. (2011) Coinfusion of Mesenchymal Stromal Cells Facilitates Platelet Recovery Without Increasing Leukemia Recurrence in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Stem cells and development*. [Internett], 20 (10), s. 1679-1685.

Tilgjengelig fra: < <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/scd.2010.0447?journalCode=scd>> [Nedlastet 18. september 2013].

Locatelli F., Lucarelli & Merli P. (2014) Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internett], 15 (1), s. 23-36. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156789>> [Lest 10. mai 2015].

Macmillan, M.L. et al., (2009) Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*. [Internett], 43, s. 447-454. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v43/n6/full/bmt2008348a.html>> [Nedlastet 19. september 2013].

Maitra, B., et al. (2004) Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. *Bone Marrow Transplantation* [Internett], 33, s. 597-604. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v33/n6/full/1704400a.html>> [Lest 10. mai 2015].

Ning, H. et al. (2008) The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia*. [Internett], 22, s. 593-599. Tilgjengelig fra: <<http://www.nature.com/leu/journal/v22/n3/full/2405090a.html>> [Nedlastet 19. september 2013].

Noort, W.A., et al. (2002) Mesenchymal stem cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34+ cells in NOD/SCID mice. *Experimental Hematology*. [Internett], 30 (8) s. 870-878. Tilgjengelig fra: < [http://www.exphem.org/article/S0301-472X\(02\)00820-2/abstract](http://www.exphem.org/article/S0301-472X(02)00820-2/abstract)> [Lest 10. mai 2015].

O'Connor, D., Green, S. & Higgins, J.P.T. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011). Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Polit, D.F. & Beck, C.T. (2012) Nursing research: generating and assessing evidence for nursing practice. Philadelphia, Pa., Wolters Kluwer Health.

Reeves, B.C. et al. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011) Chapter 13: Including non-randomized studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internett], The Cochrane Collaboration. Tilgjengelig fra: <www.cochrane-handbook.org> [Lest 8.mai 2015]

Review Manager (Versjon 5.3) [Dataprogram]. Hentet fra: <http://tech.cochrane.org/revman/download>

Smedslund G. (2013) Metaanalyse. *Norsk Epidemiologi* [Internett] 23 (2), s. 147-149. Tilgjengelig fra: <<http://www.ntnu.no/ojs/index.php/norepid/article/view/1636>> [Lest 10. mai 2010].

Shulman, H. M., et al. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man: A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*, Volume 69 (2), s. 204 – 217. Tilgjengelig fra: < [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(80\)90380-0/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(80)90380-0/abstract)> [Lest 10. mai 2015].

Slack, J. (2012) Stem cells - A very short introduction. New York, Oxford University Press Inc.

Swerdlow, S.H., et al. red. (2008) *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissue*. 4. utg. Lyon, IARC.

Szydło, R.M. / Apperley, J. et al. red. (2012) Chapter 21: Statistical evaluation of HSCT data. *EBMT-ESH Handbook 6th edition 2012 Haematopoietic stem cell transplantation*. [Internett] Tilgjengelig fra: <<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>> [Lest 10. mai 2015].

VassarStats (2015) *Estimation of a Sample's Mean and Variance from Its Median and Range* [Internett], VassarStats. Tilgjengelig fra: <http://vassarstats.net/median_range.html> [Lest 10. mai 2015].

Wood L, et al. (2008) Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *British Medical Journal* 336, s. 601-605 Tilgjengelig fra: <<http://www.bmj.com/content/336/7644/601>> [Lest 10. mai 2015].

Wu, K. H., et al. (2013a). Cotransplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote hematopoietic engraftment in cord blood transplantation: A pilot study. *Transplantation* [Internett], **95**(5): s. 773-777. Tilgjengelig fra: <<http://journals.lww.com/transplantjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2013&issue=03150&article=00020&type=abstract>> [Lest 10. Mai 2015].

Wu, K. H., et al. (2013b) Human application of ex vivo expanded umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: enhance hematopoiesis after cord blood transplantation. *Cell Transplantation* [Internett], **22**(11) s. 2041-2051. Tilgjengelig fra: <<http://www.ingentaconnect.com/content/cog/ct/2013/00000022/00000011/art00007?token=00571c99c1e0498c90b46720297d76345f7b2e2b2f7a38633835406d3f6a4b6e4e395e4e6b6331c7b817a19>> [Lest 10. Mai 2015].

Article

for submission in

CYTOTHERAPY
The Journal of Cell Therapy

**COTRANSPLANTATION OF
MULTIPOTENT MESENCHYMAL STROMAL CELLS
IN ALLOGENEIC HAEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION – A SYSTEMATIC REVIEW**

Merete Kallekleiv

Mastergrad i kunnskapsbasert praksis i helsefag

Avdeling for Helse- og sosialfag

Høgskolen i Bergen

Cotransplantation of multipotent mesenchymal stromal cells in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation – a systematic review

Abstract

Background: Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a potentially curative treatment option for patients with malignant haematological disease. Cotransplantation of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) is a cell-based therapeutic approach considered used during HSCT to enhance engraftment and decrease the risk of graft-versus-host disease (GVHD).

Aim: To identify, evaluate and summarise the findings of all relevant individual studies to determine the efficacy of cotransplantation of MSCs and haematopoietic stem cells (HSCs) after allogeneic HSCT, with regard to the outcomes engraftment, GVHD, relapse and survival.

Methods: We searched electronic databases (Cochrane Library, Embase, Inspec, MEDLINE, SweMed+ and Web of Science) for relevant controlled clinical studies using adapted subject headings and text words. We searched for studies including adult or paediatric patients with malignant haematological diseases receiving *ex-vivo* expanded MSCs together with HSCT.

Results: Nine studies, including three randomized and one non-randomized clinical studies and five historically controlled studies, representing a total of 309 patients met our inclusion criteria. The meta-analysis did not reveal any statistical significant differences for engraftment or GVHD. A review of data regarding relapse and overall survival may result in a positive attitude towards intervention with MSCs, but due to heterogeneous reporting, it is difficult to draw any strict conclusions. None of the studies had overall serious risks of bias, but the quality of the evidence is low.

Conclusion: Meta-analysis did not reveal any statistically significant effects on transplantation outcomes, but the results must be interpreted with caution due to included studies weak design and small study populations.

Key words: Allogeneic Haematopoietic Stem Cell transplantation, Engraftment, Evidence Based Practice, Graft-versus-host Disease, Multipotent Mesenchymal Stromal Cells, Systematic review

Introduction

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has been used to treat patients with severe malignant and non-malignant diseases for many years and is an established curative treatment modality. The patients are prepared with a high dose of chemo- and radiotherapy, followed by intravenous infusion of haematopoietic stem cells (HSCs) [1]. Shortly after infusion, the HSCs will leave circulation and home to extravascular spaces to engraft in the recipient's bone marrow. After engraftment, the HSCs can repopulate and reconstitute haematopoiesis in the patient. The engraftment of HSC depends on several factors such as: (a) the intensity of the preparative regimen, (b) the transplanted stem cell dose, (c) the degree of histocompatibility mismatch between donor and recipient, (d) the T-cell content in the graft and (e) the intensity of post-transplant immunosuppression [1].

Multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs) as defined by The International Society for Cellular Therapy (ISCT) [2], may be found in adult bone marrow, fat, and several fetal tissues [2]. Due to MSCs self-renewal potential, differentiation capacity and immune modulating properties, there is an increasing interest in the use of MSCs in a clinical setting. Preclinical animal studies have shown improved engraftment of HSCs and decreased risk of GVHD after cotransplantation of culture expanded human MSCs and HSCs [4-6]. In humans, infusions of *ex vivo* expanded MSCs have so far been shown to be safe and well-tolerated in small clinical studies [7-9]. This has also encouraged many investigations into the possible therapeutic benefits of using MSCs to enhance engraftment and as preventive treatment of GVHD after allogeneic HSCT [10].

The infusion of MSCs in a HSCT setting is an adjunctive therapy and MSCs are usually administered just before or after infusion of HSCs. In the past 20 years, several small non-randomized studies have investigated the effect of treatment with MSCs in both haematological and non-haematological disorders. However, much work remains in order to confirm if MSCs have a beneficial therapeutic effect and should be infused routinely. In this systematic review, we focus on the potential effect of MSCs cotransplanted with allogeneic HSCs for patients with malignant haematological diseases. Important outcomes for patients going through HSCT are (i) improved engraftment and avoidance of graft failure, (ii) reduced serious complications such as GVHD, (iii) reduced disease relapse and (iv) improved survival, and we have used these outcomes in our evaluation of the clinical studies. We have evaluated the evidence from clinical randomized and non-randomized controlled studies

robustly for effectiveness, and performed a meta-analysis for the outcomes where this is possible. The objective for this systematic review is to determine if cotransplantation of MSCs and HSCs has a beneficial effect for patients compared to transplantation with HSCs alone, in relation to engraftment, GVHD, relapse and overall survival.

Methods

Search Strategy

Electronic searches without language restriction were performed in MEDLINE (Ovid, from inception to April 2014), Embase (Ovid, from inception to April 2014), Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Cochrane Library, Wiley, from inception to March 2014), Web of Science (Thomson Reuters, from inception to March 2014) and Inspec (Thomson Reuters, from inception to March 2014) for relevant studies. The search strategies included subject headings such as “Hematologic Diseases”, “Mesenchymal Stem Cell Transplantation” and “Hematopoietic Stem Cell Transplantation” among others and free text terms. (The complete search strategy is available in Supplement 1). Reference lists of retrieved full text review articles were screened for additional studies. Corresponding authors of included studies were contacted to inquire if they were aware of any other published or ongoing studies that could meet our inclusion criteria, and we also asked for additional information that would be required to conduct a meta-analysis.

Eligibility criteria, patients and selection of studies

We included clinical studies where the majority of the study participants had a malignant haematological disease. Studies of patients of all ages receiving *ex-vivo* expanded MSCs within ± 24 hour’s administration timeframe of HSCT were included. All sources of stem cells as well as different donor relations (related, unrelated or third-party), of both MSCs and HSCs, could be applied. The comparator intervention was patients receiving HSCT alone, alternatively HSCT plus placebo, while studies using MSCs in other settings or in combination with other experimental cells and/or treatments were excluded. To be included the studies had to report one or more of the following outcomes; (i) engraftment, (ii) GVHD, (iii) relapse and (iv) survival. Only studies with a randomized or non-randomized controlled study design were included. The studies needed to have more than two participants, and only

studies that have been published as full articles were included. The selection criteria are summarized in Table I. The abstracts and titles identified in the searches were screened independently by two reviewers and full text retrieved if one or both selected the study. The inclusion criteria were applied to the studies retrieved in full text and any differences in opinion whether a study should be included were resolved through discussion.

Data extraction and quality assessment

Data extraction was conducted using a standardized data extraction form as suggested in the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [11]. The data extraction of the included studies was performed by two reviewers independently. Discrepancies were resolved by referring to the original papers and discussion. The extraction form (available in Supplement 2) was piloted by two of the reviewers and data extracted consisted of participant information, intervention characteristics, outcome measures and results.

The quality assessment depended on information about study design, implementation and analysis of the study. The included RCTs were critically appraised by using “The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias (RoB)” [12]. For the non-randomized studies we developed an adapted RoB form (available in Supplement 3) based on “The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”, however adjusted to fit the non-randomized study design. A three-point scale together with summarizing arguments for grading was used to assess each domain. The risk of bias evaluation was done by two reviewers independently and any discrepancies were resolved by referring to the original papers and by discussion. If they could not reach agreement, a third reviewer was available to decide how to score the study.

Definition of outcomes and statistical analysis

To evaluate treatment modality, we chose outcomes according to the EMBT Handbook 6th edition [13]. Neutrophil engraftment is defined as the first of three consecutive days post HSCT that the patient reaches an absolute neutrophil count ($\geq 0.5 \times 10^9/L$) after transplantation, and usually takes place between days 7–45 post transplantation [13]. One significant obstacle to the success of HSCT is represented by graft failure, defined as either lack of initial engraftment of donor cells (primary graft failure) or loss of donor cells after initial engraftment (secondary graft failure) [14]. With regard to the outcome GVHD, we used the absolute number of patients who developed acute and/or chronic GVHD (aGVHD and

cGVHD, respectively). Diagnosis and staging of aGvHD follows the method developed by Glucksberg *et al.* (1974) [15]. Diagnosis and grading of cGVHD has recently been conducted by the National Institutes of Health (NIH) consensus criteria described by Filipovich *et al.* (2005), where cGVHD is divided into mild, moderate and severe [16]. Previously, cGVHD was graded using the simpler method described by Shulman *et al.* (1980) into limited and extensive cGVHD [17]. The outcome relapse describes how many patients have relapsed to original disease and can occur any time after day 0. A much used definition of relapse is “after attainment of complete molecular remission, subsequent analyses confirm the loss of such molecular remission or identify extramedullary disease” [18]. The number of patients that have survived or died can be calculated in various ways. Overall survival (OS) is commonly used as an outcome in clinical studies and is defined as the time from transplantation until death from any cause [13].

A meta-analysis with forest plots was performed for the outcomes found suitable using Review Manager Version 5.3 [19]. To be able to make a forest plot for engraftment we calculated the mean day of engraftment instead of using the median day, which was usually given in the articles. This was done according to a procedure described by Hozo *et al.* [20], and we used the total number of patients that achieved engraftment, not the total number of patients included in each group. For outcomes not suitable for meta-analysis, the results are represented in tables with narrative review without generating any pooled summary figures.

Results

Our search identified 3911 records, where 250 publications were read in full text while nine studies met the inclusion criteria. Study selection process is presented in Figure 1. Reasons for exclusion was if the study did not meet the inclusion criteria of population (n = 33), intervention (n = 39), outcomes (n = 2) or study design (n = 6). 13 publications had to be excluded because of language, others were excluded since they were not primary research articles (e.g. literature reviews, n = 130) or had incorrectly format such as conference contributions (n = 16). (Publications excluded after full text evaluation are presented with reason and reference in Supplement 4).

Characteristics of the studies

Nine studies with a total of 309 participants met the selection criteria. Six of nine studies included only paediatric patients (n=193), and the remaining three had only adult participants (n=116). Study characteristics are described in Table II. All patients were treated with allogeneic HSCT with or without cotransplantation of MSCs. As shown in Table III, the cell source, donor relation and HLA matching varied between the studies. Also, the MSC dose and timing of infusion varies slightly between the studies. However, we judge the variance between studies to be within a range that is similar enough to be comparable. All participants in the control groups received HSCT alone as comparator treatment, and all studies reported results describing engraftment, GVHD, relapse and survival. Three studies were randomized controlled studies and enrolled 100 participants, five of the nine studies with a total of 195 participants used a historical control group, while one study with 14 participants was categorized as a non-randomized controlled study.

None of the RCTs fulfilled all six criteria for a low risk of bias, i.e. no studies described randomization procedures, allocation concealment or selective reporting with a low risk of bias, Table V. For the non-randomized controlled studies, the risk of bias is higher due to a weaker study design, Table VI. For the historical controlled studies, there are challenges with regard to comparison of the two groups because of different timelines. In regard to the domain blinding some of the included studies were described as an open label study or blinding was not reported at all. We assume that blinding was not applied in studies due to the methodological procedure of preparatory work for the transplantation and infusion of MSC.

Primary Outcome: Engraftment

All nine studies reports on the outcome engraftment. However, Baron *et al.* [21] didn't report on range for engraftment days in the article and could therefore not be included in the meta-analysis for engraftment. Meta-analysis of three randomized and five non-randomized controlled studies proves not to be statistically significant, $P = 0.40$ and $P = 0.31$ respectively, presented with a forest plot in Figure 2. The studies appear to differ in terms of effect size and direction of the effect, results of both Chi^2 and I^2 test indicates the presence of statistical heterogeneity. The median day of achieving engraftment varied from +day 10 to 30 post-HSCT for intervention group and from +day 9 to 28 post-HSCT for control group. An overview of the number of patients who achieved engraftment or experienced graft failure is given in Table VII.

Graft-versus-host disease

Meta-analysis with a risk ratio as an effect measure of the data for both category grade I-II and grade III-IV aGVHD did not show any statistical significance for neither the three randomized nor four non-randomized studies, Figures 3 and 4. All studies vary somewhat, but all of the CL cross the vertical line of no effect. Results from Baron *et al.* [21] and MacMillan *et al.* [22] could not be included in this meta-analysis since the number of patients who developed aGVHD in the control group was not specified. An overview of the number of patients who developed aGVHD is given in Table VIII.

Meta-analysis was also performed using both limited and extensive cGVHD categories. Results show no statistical significance for neither randomized nor non-randomized studies, as shown in Figures 5 and 6. The pooled risk ratio data did not show any statistically significance for the meta-analysis. Baron *et al.* [21] have used the cGVHD grading criteria described by Filipovich *et al.* [16], while the remaining studies have used the method described by Shulman *et al.* [17], and therefore the results from Baron *et al.* [21] were not included in the meta-analysis. Results from MacMillan *et al.* [22] could not be included in the meta-analysis either since the number of patients who developed cGVHD was not specified for the control group [ref]. In addition, the number of patients who developed limited cGVHD was not reported in the study by Lee *et al.* [23] and therefore could not be included in the meta-analysis for limited cGVHD. The prevalence of cGVHD in the nine studies is shown in Table IX.

Incidence of relapse

The study by Ning *et al.* [24] reports the largest difference, where patients given MSCs had a higher risk of relapse (60 % versus only 20 % in the control group) [24]. Three other studies also report a higher incidence of relapse in the intervention group compared to the control group [22,25-26]. In the study by Ball *et al.* [27], the incidence of relapse appears to be similar between intervention and control group [27]. Two studies report a cumulative incidence of relapse without statistical significant results [23,28]. All studies describe the relapse incidence, however, two studies did not state the incidence of relapse in the control group [22,29]. Furthermore, the follow-up time varied between studies and sometimes even between intervention and control group making it impossible to compare the results in a meta-analysis. Five studies used a varied follow-up time for their patients, Table X [23-24,26-27,29], while four studies determined incidence of relapse at fixed milestones, Table XI [21-22,25,28]. However, most patients had a follow-up time of 24 months or less.

Survival

All the studies examined the survival of patients, but the follow-up time varied between the studies and sometimes even between intervention and control groups, making it impossible to compare results for this outcome in a meta-analysis. One study reports the Kaplan–Meier estimate of survival after 3 years as 75% (95% CI 45–100%) for the intervention group versus 46% (95% CI 26–66%) for the control group [22]. In contrast, one study found only 40 % OS for the intervention group versus 66.7% for the control group [24]. In five of the studies that had a varied follow-up time, better survival rates were found for the intervention group than the control group in general, Table XII. Two of the three studies that used fixed milestones for OS report better OS for the intervention group than control group [21,23], Table XIII.

Discussion

In this review we have identified, evaluated and summarised the findings of all relevant individual studies to determine the efficacy of cotransplantation of MSCs and HSCs with regard to the outcomes engraftment, GVHD, relapse and survival. Haematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment modality for various malignant haematological diseases. Clinical application of MSCs in HSCT has been described in several studies.

Our statistical analysis shows that MSCs do not appear to contribute to improvement in time to engraftment when administrated within the timeframe of ± 24 hours of HSCT. A meta-analysis for both category aGVHD grade I-II and grade III-IV, and also for cGVHD categorized as limited or extensive, did not show any statistical significance for neither randomized nor non-randomized studies within the timeframe of ± 24 hours of HSCT. Four studies (with a total of 136 participants) reported a higher incidence of relapse in the intervention group rather than control group, while only one study reported the opposite effect. The varied follow-up time and inconsistent reporting of this outcome makes it difficult to draw any conclusions regarding relapse. With regard to overall survival, seven studies report better prospects for patients who received MSCs versus patients who did not receive MSCs. However, again, due to the varied follow-up time and inconsistent reporting of this outcome, it is difficult to draw any strict conclusions about MSCs contribution to overall survival after HSCT.

In addition to the nine controlled studies found eligible to be used in our analysis, we found five uncontrolled studies [30-34] with a single arm study design, as well as two case reports [35-36] and three conference contributions [37-39] which all reported results for the same intervention. Most non-controlled clinical studies suggest that MSCs have a positive effect on both early and long-term engraftment and can possibly suppress GVHD. However, the results of uncontrolled studies should be interpreted with caution since the absence of a comparison group in uncontrolled studies thus are subject to worries about confounding variables [40].

The review includes few studies with relatively small sample size populations and weak study design. Meta-analysis shows low imprecision and inconsistency. This means that care must be taken in the interpretation of the results and it is difficult to draw any strict conclusions. None of the studies had overall serious risks of bias, but the quality of the body of evidence is low [41].

All studies are lacking blinding of patients and personnel involved in the studies. However, we have chosen to grade all the studies to a low risk of bias in the critical assessment for reasons stated below. Firstly, the outcomes are of objective nature or observer-reported outcomes. Results from empirical studies show that the exaggerated effect is greater in studies with patient-reported outcome measures, while there was little evidence of bias in studies with objective and observer-reported outcomes, both for incomplete or unclear hidden distribution and lack of blinding [42,43]. Furthermore, HSC transplanted patients are treated according to a strict protocol which will reduce risk of different behaviours of patients and health professionals [12].

To estimate the risk of publication bias is difficult for this systematic review, but publication bias may be present since 13 of 250 full-text articles were excluded because of publication language. In addition, we have not searched for study protocols or ongoing studies in appropriate databases to identify additional relevant (unpublished) studies. However, there is a higher probability of publication bias in systematic reviews that include studies with mainly large positive effect estimates as such studies are assumed to have a high risk of publication bias, since positive results are associated with more frequent and faster publishing, often in high-impact journals that are widely circulated, which in turn causes the effects to be overestimated [44]. Because the included studies in this review have either no or little effect estimates, we assume that this systematic review is not at high risk of being influenced by publication bias.

After careful review of this topic, it appears that the infusion of MSC is well tolerated by patients, and this was also the conclusion of a systematic review of MSC safety in clinical studies [45]. However, based on our meta-analysis of the available clinical studies, we are not suggesting cotransplantation of MSCs and HSCs since, it appears to have no significant benefit for patients with haematological malignancies undergoing HSCT. For future research on clinical application of MSCs in a transplantation setting, it is important that the studies are carried out with appropriate design. Furthermore, if new studies are to be carried out, we recommend focusing on issues related to MSC doses, the source and expansion of MSCs and fresh vs. frozen storage. Many articles point out that biobanking of a third party; “off the shelf, ready to use” MSC service can be an adequate and best solution for the clinic. Several publications have described the use of MSCs in clinical studies and there are several registered clinical trials of mesenchymal stem cell-based therapy. Cotransplantation of MSCs as an intervention may be appropriate and beneficial for other diseases or in other settings, but we conclude that MSCs do not appear to be beneficial as treatment for outcome in the setting we have analysed in this systematic review.

An interesting area worth looking more closely into is the use of MSCs as a part of preventive/front-line treatment for aGVHD where infusion of MSCs is scheduled more than 24 hours after HSCT together with standard GVHD prophylaxis. An already well-explored use of MSCs is in the treatment of patients who have developed steroid resistant aGVHD grade II-IV. In these clinical trials, the intervention is to infuse MSCs into patients who have developed symptoms of GVHD in the hope that MSCs will reduce symptoms [46-47]. As GVHD is a common cause of non-relapse morbidity and mortality, the potential beneficial effect of MSCs will have great value in a transplantation setting. The Cochrane Collaboration have published a protocol for a systematic review regarding this topic, including MSC-based therapy of patients with severe acute steroid-resistant GVHD, aGVHD, cGVHD and graft rejection related pathologies, and we await the results of their analysis [48].

Authors' conclusions

Meta-analysis showed no statistically significant differences for the outcomes engraftment or GVHD after cotransplantation of MSC. A review of the data from the current available controlled studies regarding relapse and overall survival may show a slightly positive trend for relapse and survival outcomes, but due to heterogeneous reporting, it is difficult to draw any strict conclusions. None of the studies had overall serious risks of bias, but the quality of

the evidence is low due to included studies weak design and small study populations and the results must be interpreted with caution.

Acknowledgments

We would like to thank Guro K. Melve (Senior Consultant, Haukeland University Hospital) for motivation and guidance towards forming the research question, and Regina K. Lein (Librarian, University of Bergen) for providing assistance with generation of a systematic search strategy and Birgitte Espehaug (Statistician, Bergen University Collage) for her provision of statistical support.

Disclosure of interests

The authors have no commercial, proprietary or financial interest in the products or companies described in this article.

References

- 1 Bacigalupo, A. (2004) Mesenchymal stem cells and haematopoietic stem cell transplantation. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, [Internet], Vol. 17 (3), s. 387-399. Available from: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521692604000507>> [Accessed 18. september 2013].
- 2 Horwitz, E., Le Blanc K. & Dominici, M. (2005) Clarification of the nomenclature for MSC: the International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 7 (5) s. 393-395.
- 3 Le Blanc, K. and M. F. Pittenger (2005) Mesenchymal stem cells: Progress toward promise." *Cytotherapy* 7 (1) p. 36-45.
- 4 Angelopoulou, M. et al. (2003) Cotransplantation of human mesenchymal stem cells enhances human myelopoiesis and megakaryocytopoiesis in NOD/SCID mice. *Experimental Hematology* 31, p. 413-420.
- 5 Maitra, B., et al. (2004) Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. *Bone Marrow Transplantation* [Internet], 33, s. 597-604. Available from: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v33/n6/full/1704400a.html>> [Accessed 10. mai 2015]
- 6 Noort, W.A., et al. (2002) Mesenchymal stem cells promote engraftment of human umbilical cord blood-derived CD34+ cells in NOD/SCID mice. *Experimental Hematology*. [Internet], 30 (8) s. 870-878. Available from: <[http://www.exphem.org/article/S0301-472X\(02\)00820-2/abstract](http://www.exphem.org/article/S0301-472X(02)00820-2/abstract)> [Accessed 10. mai 2015].
- 7 Lazarus, H. M., et al. (1995) Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. *Bone Marrow Transplantation* 16, 557-564
- 8 Koç, O. N. et al. (2000) Rapid Hematopoietic Recovery After Coinfusion of Autologous-Blood Stem Cells and Culture-Expanded Marrow Mesenchymal Stem Cells in Advanced Breast Cancer Patients Receiving High-Dose Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet] 18, (2), s. 307-316. Available from: <<http://jco.ascopubs.org/content/18/2/307.full.pdf>> [Accessed 18. september 2013].
- 9 Horwitz, E.M. et al. (2002) Isolated Allogeneic Bone Marrow-Derived Mesenchymal Cells Engraft and Stimulate Growth in Children with Osteogenesis Imperfecta: Implications for Cell Therapy of Bone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet] 99 (13) s. 8932–8937. Tilgjengelig fra: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12084934>> [Accessed 10. mai 2015].
- 10 Horwitz, E. M, Maziaz, R. T. & Kebriaei, P. (2011) MSCs in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet], 17, (1) s. S21-S29. Available from: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(10\)00536-7/fulltext](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(10)00536-7/fulltext)> [Accessed 10. mai 2015].
- 11 Higgins, J.P.T. & Deeks, J.J. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011) Chapter 7: Selecting studies and collecting data. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet], The Cochrane Collaboration. Available from: <www.cochrane-handbook.org> [Accessed 8.mai 2015]
- 12 Higgins J.P.T., Altman, D.G. & Sterne, J.A.C. / Higgins J.P.T, Green S. red (2011). Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet], The Cochrane Collaboration. Available from: <www.cochrane-handbook.org> [Accessed 8.mai 2015]
- 13 Szydło, R.M. / Apperley, J. et al. red. (2012) Chapter 21: Statistical evaluation of HSCT data. *EBMT-ESH Handbook 6th edition 2012 Haematopoietic stem cell transplantation*. [Internet] Available from: <<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>> [Accessed 10. mai 2015].

- 14 Locatelli F., Lucarelli & Merli P. (2014) Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* [Internet], 15 (1), s. 23-36. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156789>> [Accessed 10. mai 2015].
- 15 Glucksberg, H. et al. (1974) Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation* [Internet], 18 (4), s. 295-304. Available from: <http://journals.lww.com/transplantjournal/Abstract/1974/10000/CLINICAL_MANIFESTATIONS_OF_GRAFT_VERSUS_HOST.1.aspx> [Accessed 10. mai 2015].
- 16 Filipovich, A. H., et al. (2005) National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* [Internet], 11, s 945-956. Available from: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(05\)00631-2/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(05)00631-2/abstract)> [Accessed 10. mai 2015].
- 17 Shulman, H. M., et al. (1980) Chronic graft-versus-host syndrome in man: A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*, Volume 69 (2) , s. 204 – 217. Available from: < [http://www.amjmed.com/article/0002-9343\(80\)90380-0/abstract](http://www.amjmed.com/article/0002-9343(80)90380-0/abstract)> [Accessed 10. mai 2015].
- 18 Larson, R.A. (2014) Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia in adults. In B.. Lowenberg (Ed.), *UpToDate*. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-acute-promyelocytic-leukemia-in-adults>. [Accessed 6 March 2015].
- 19 Review Manager (Versjon 5.3) [Computer program]. Available from: <http://tech.cochrane.org/revman/download>
- 20 Hozo, S., Djulbegovic, B. & Hozo, I. (2005) Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample *BMC Medical Research Methodology* [Internett] **5** (13). Available from: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/5/13>> [Accessed 10. Mai 2015]
- 21 Baron, F. et al., (2010) Cotransplantation of Mesenchymal Stem Cells Might Prevent Death from Graft-versus-Host Disease (GVHD) without Abrogating Graft-versus-Tumor Effects after HLA-Mismatched Allogeneic Transplantation following Nonmyeloblastic Conditioning. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. [Internet], 16, s. 838-847. Available from: <[http://www.bbmt.org/article/S1083-8791\(10\)00027-3/abstract](http://www.bbmt.org/article/S1083-8791(10)00027-3/abstract)> [Accessed 18. september 2013].
- 22 Macmillan, M.L. et al., (2009) Transplantation of ex-vivo culture-expanded parental haploidentical mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood: results of a phase I-II clinical trial. *Bone Marrow Transplantation*. [Internet], 43, s. 447-454. Available from: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v43/n6/full/bmt2008348a.html>> [Accessed 19. september 2013].
- 23 Lee, S. H., et al. (2013) Co-transplantation of third-party umbilical cord blood-derived MSCs promotes engraftment in children undergoing unrelated umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplantation*[Internet], 48 (8), s. 1040-1045. Available from: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v48/n8/full/bmt20137a.html>> [Accessed 10. Mai 2015]
- 24 Ning, H. et al. (2008) The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study. *Leukemia*. [Internet], 22, s. 593-599. Available from: <<http://www.nature.com/leu/journal/v22/n3/full/2405090a.html>> [Accessed 19. september 2013].

- 25 Liu, K. et al. (2011) Coinfusion of Mesenchymal Stromal Cells Facilitates Platelet Recovery Without Increasing Leukemia Recurrence in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized, Controlled Clinical Study. *Stem cells and development*. [Internet], 20 (10), s. 1679-1685. Available from: <<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/scd.2010.0447?journalCode=scd>> [Accessed 18. september 2013].
- 26 Wu, K. H., et al. (2013b) Human application of ex vivo expanded umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: enhance hematopoiesis after cord blood transplantation. *Cell Transplantation* [Internet], 22(11) s. 2041-2051. Available from: <<http://www.ingentaconnect.com/content/cog/ct/2013/00000022/00000011/art00007?token=00571c99c1e0498c90b46720297d76345f7b2e2b2f7a38633835406d3f6a4b6e4e395e4e6b6331c7b817a19>> [Accessed 10. Mai 2015].
- 27 Ball, L. M. et al. (2007) Cotransplantation of ex vivo-expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood*. [Internet], 110, s. 2764-2767. Available from: <<http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/110/7/2764.full.pdf>> [Accessed 18. september 2013].
- 28 Bernardo, M.E. et al., (2011) Co-infusion of ex vivo-expanded, parental MSCs prevents life-threatening acute GVHD, but does not reduce the risk of graft failure in pediatric patients undergoing allogeneic umbilical cord blood transplantation *Bone Marrow Transplantation*. [Internet], 46, 200–207. Available from: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v46/n2/full/bmt201087a.html>> [Accessed 18. september 2013].
- 29 Wu, K. H., et al. (2013a). Cotransplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote hematopoietic engraftment in cord blood transplantation: A pilot study. *Transplantation* [Internet], 95(5): s. 773-777. Available from: <<http://journals.lww.com/transplantjournal/pages/articleviewer.aspx?year=2013&issue=03150&article=00020&type=abstract>> [Accessed 10. Mai 2015].
- 30 Guo, M., et al. (2009) A Modified Haploidentical Nonmyeloablative Transplantation without T Cell Depletion for high-Risk Acute Leukemia: Successful Engraftment and Mild GVHD. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 15(8): 930-937.
- 31 Lazarus, H. M., et al. (2005). Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 11(5): 389-398.
- 32 Le Blanc, K., et al. (2007) Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 21(8): 1733-1738.
- 33 Wu, Y., et al. (2013). Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy. *Annals of Hematology* 92(12): 1675-1684.
- 34 Zhang, X., et al. (2010). Cotransplantation of HLA-identical mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in Chinese patients with hematologic diseases. *International Journal of Laboratory Hematology* 32(2): 256-264.
- 35 Lee, S. T., et al. (2002). Treatment of high-risk acute myelogenous leukaemia by myeloablative chemoradiotherapy followed by co-infusion of T cell-depleted haematopoietic stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells from a related donor with one fully mismatched human leucocyte antigen haplotype. *British Journal of Haematology* 118(4): 1128-1131.
- 36 Von Bonin, M., et al. (2009). Third-party mesenchymal stem cells as part of the management of graft-failure after haploidentical stem cell transplantation. *Leukemia Research* 33(12): e215-e217.
- 37 Abecasis, M., et al. (2010) A potential role for mesenchymal stem cells in allogeneic bone marrow transplantation for familial haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Bone Marrow Transplantation* 45: S327.

- 38 Astrelina, T., et al. (2012) The application of human mesenchymal stem cells in clinical practice. *Bone Marrow Transplantation* 47: S178.
- 39 Ball, L. M., et al. (2010). Multiple infusions of haploidentical mesenchymal stromal cells are not immunogenic in children undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 45: S382.
- 40 Armstrong R, Waters E, Doyle J (editors). Chapter 21: Reviews in health promotion and public health. In Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 41 Balshem, H. et al. (2011) GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence - introduction. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet], 64 (4) Available from: <[http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(10\)00332-X/fulltext](http://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00332-X/fulltext)> [Accessed 10.mai 2015]
- 42 Wood L, et al. (2008) Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. *British Medical Journal* 336, s. 601-605 Available from: <<http://www.bmj.com/content/336/7644/601>> [Accessed 10. mai 2015].
- 43 Hróbjartsson, A et al. (2014) Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Journal of Clinical Epidemiology* [Internet], 43(4), p.1272-83. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3589328/>> [Accessed 10.mai 2015]
- 44 Dubben, H. H. & Beck-Bornholdt, H. P. (2005) Systematic review of publication bias in studies on publication bias. *British Medical Journal*, [Internet], Available from: <<http://www.bmj.com/content/early/2004/12/31/bmj.38478.497164.F7>> [Accessed 10.mai 2015]
- 45 Lalu, M. M., et al. (2012) Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE* [Internet] 7 (10), e47559. Available from: <<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0047559>> [Accessed 18. september 2013].
- 46 LeBlanc, K., et al. (2008). Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. *Lancet* 371(9624): 1579-1586.
- 47 Ringden, O., et al. (2009). Mesenchymal stromal cells as first-line treatment of graft failure after hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells & Development* 18(9): 1243-1246.
- 48 Cutler, A. et al. (2012) Mesenchymal stromal cells (MSC) for treating immune-mediated inflammation post-transplantation an in autoimmunity (Protocol). *The Cochrane Library* [Internet], 2012, Issue 5. Available from: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009768/abstract>> [Accessed 10. mai 2015].

Figures

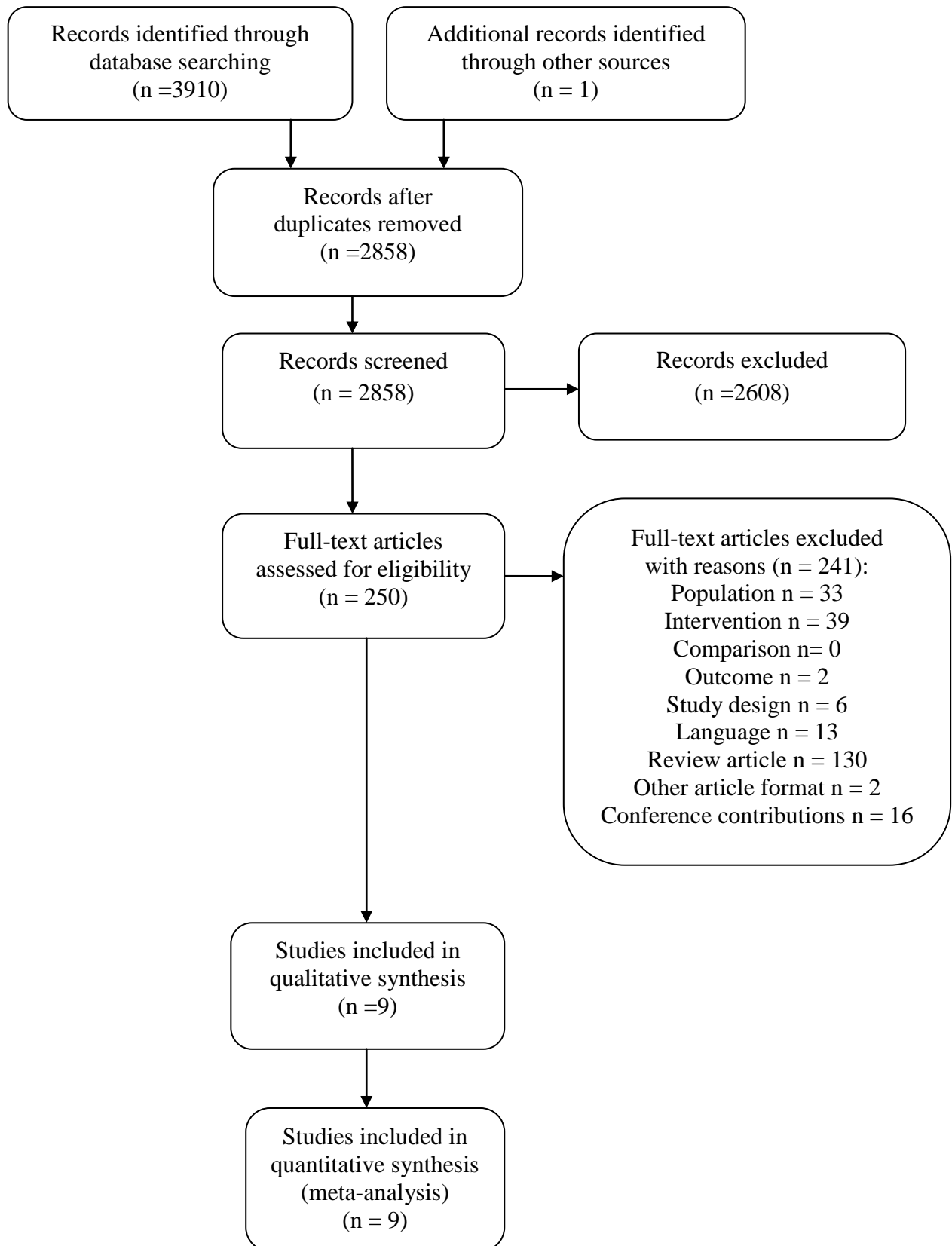
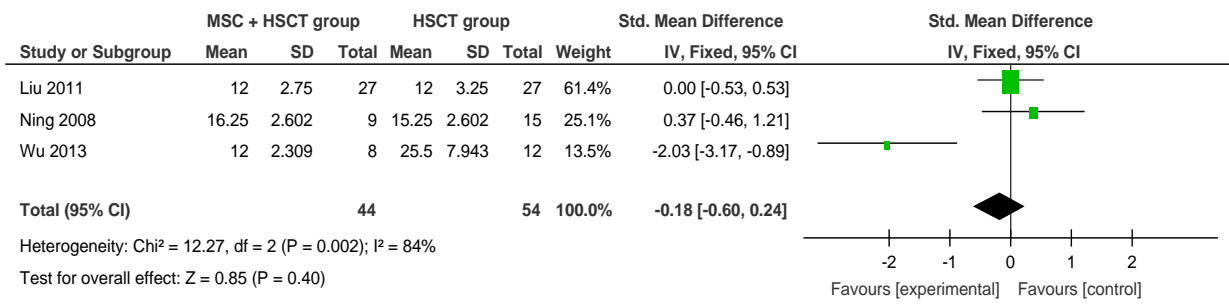


Figure 1. Prisma flow diagram.

A



B

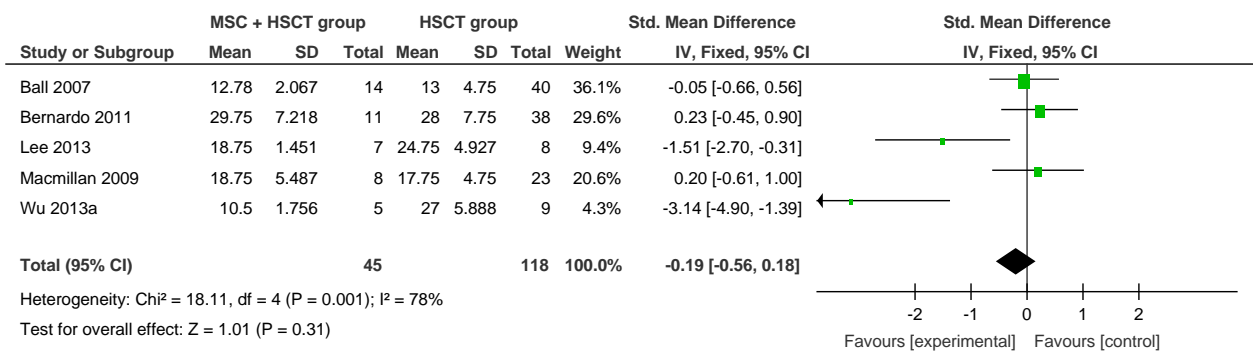
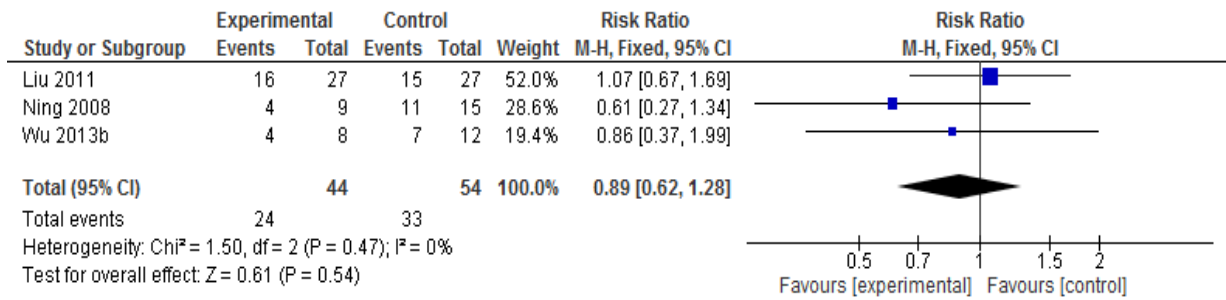


Figure 2. Forest plots for engraftment.

(A) Comparison of RCTs for engraftment. (B) Comparison of NRS for engraftment.

A



B

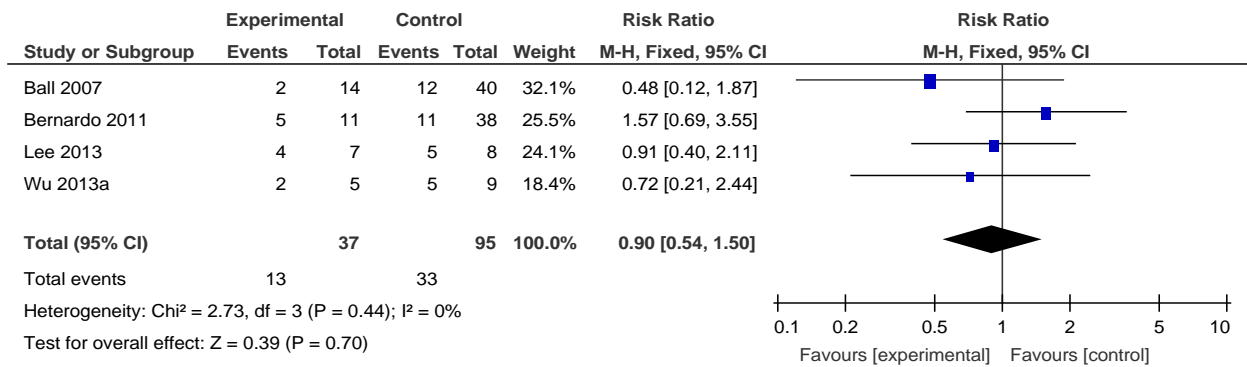
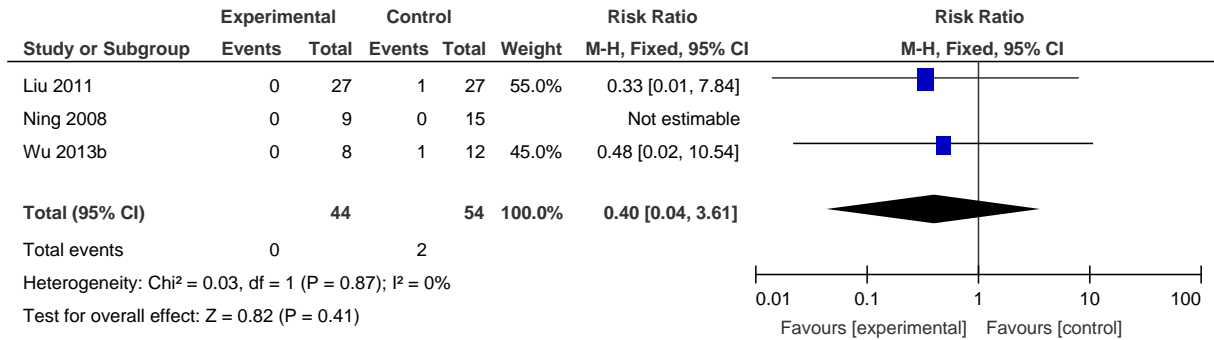


Figure 3. Forest plot of comparison aGVHD grade I-II.
(A) Comparison of RCTs for aGVHD grade I-II.
(B) Forest plot of comparison of NRS for aGVHD grade I-II.

A



B

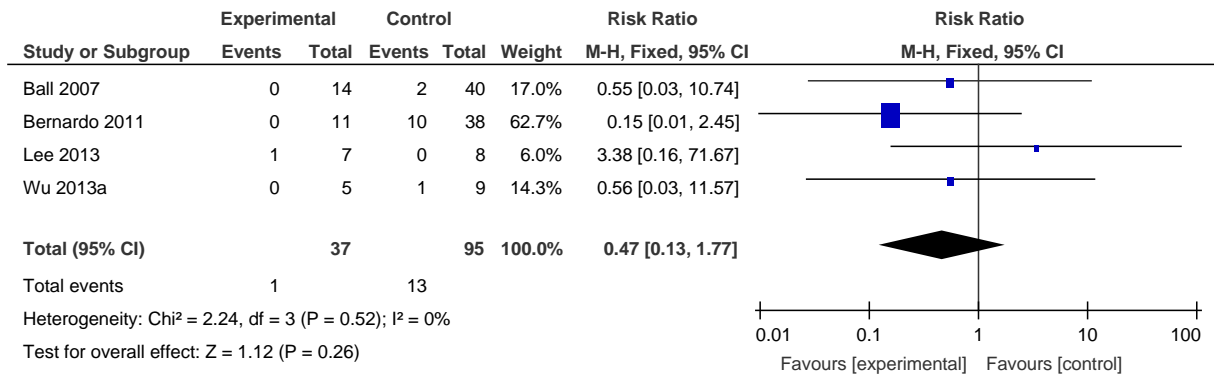
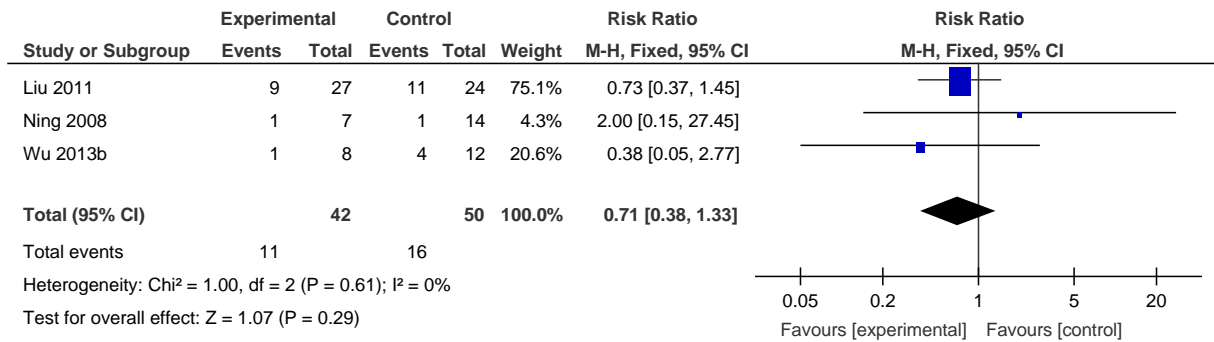


Figure 4. Forest plot of comparison aGVHD grade III-IV.

(A) Comparison of RCTs for aGVHD grade I-II.

(B) Forest plot of comparison of NRS for aGVHD grade III-IV.

A



B

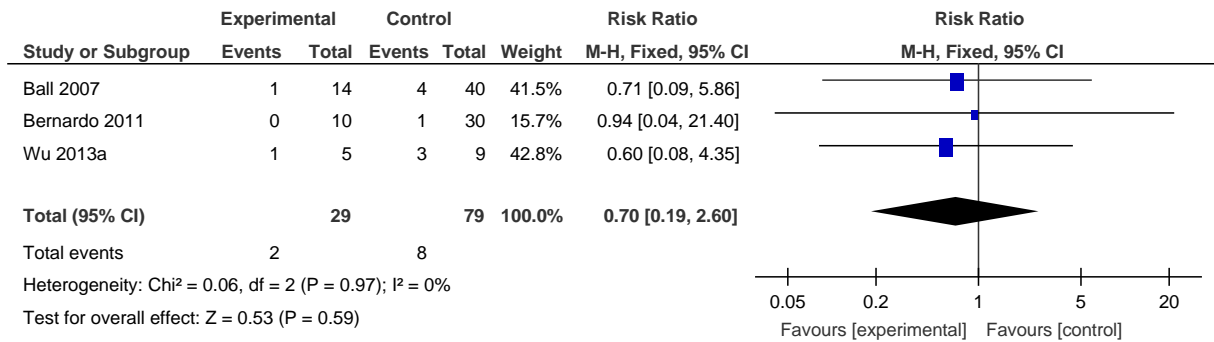
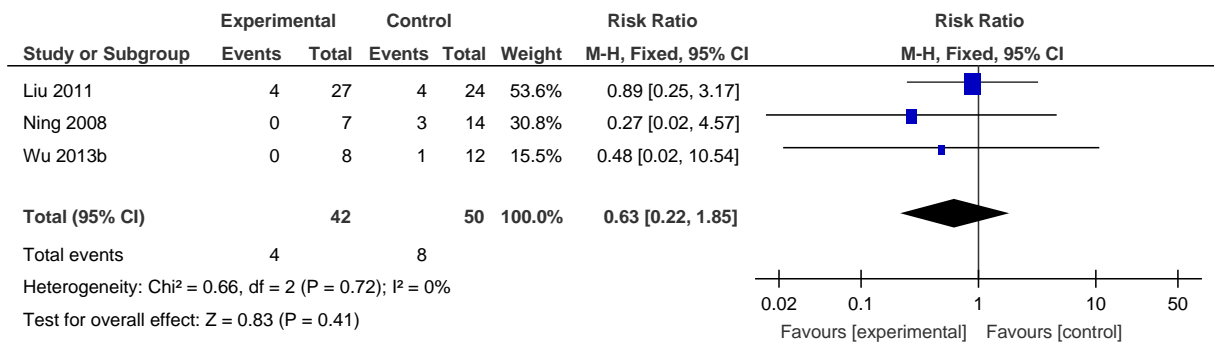


Figure 5. Forest plot of comparison cGVHD limited.

(A) Comparison of RCTs for cGVHD limited.

(B) Forest plot of comparison of NRS for cGVHD limited.

A



B

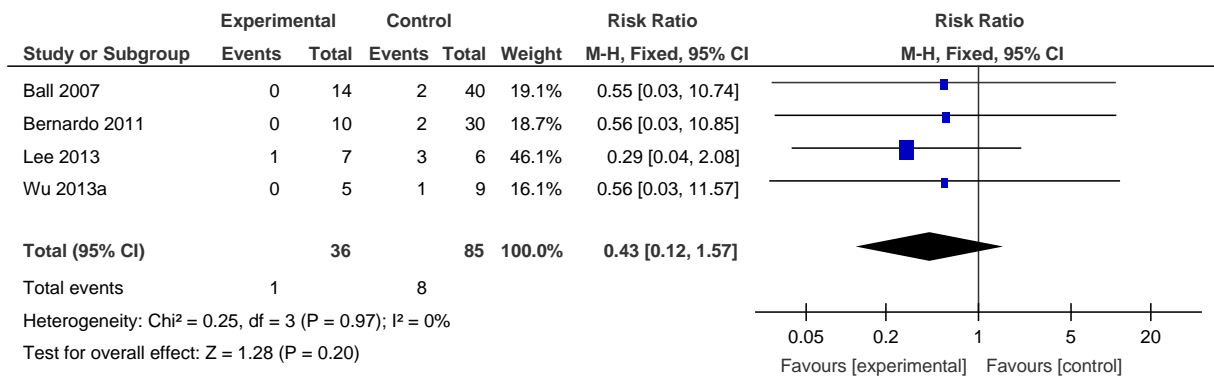


Figure 6. Forest plot of comparison cGVHD extensive.
(A) Comparison of RCTs for cGVHD extensive.
(B) Forest plot of comparison of NRS for cGVHD extensive.

Tables

Table I. Selection criteria.

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Clinical studies where the majority of population has a haematological disease to be treated with allogeneic HSCT. No limit in relation to gender or age.	Other diseases. Preclinical studies (<i>In vitro</i> studies and animal models).
Intervention	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with cotransplantasjon of MSCs.	Other treatments.
Comparison	Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation alone. (Alternative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation plus placebo).	Other treatments.
Outcome	i. Engraftment ii. GVHD iii. Relapse iv. Survival	Other outcomes.
Study design	Randomized or non-randomized controlled clinical studies	Other study designs.
Publication format	Original articles.	Other publication formats.
Language	Norwegian, Swedish, Danish or English.	Other languages.

Table II. Characteristics of clinical studies.

First author, year, country	Study design	N Int. group	N Con. group	N total	Age years Int. group	Age years Con. group
Ball, 2007, Netherlands	HCT	14	47	61	8 (mean)	7.1 (mean)
Baron, 2010, Belgium	HCT	20	16	36	58 (median)	55 (median)
Bernardo, 2011, Italy	HCT	13	39	52	2 (mean)	4 (mean)
Lee, 2013, Korea	HCT	7	9	16	6.9 (median)	9.5 (median)
Liu, 2011, China	RCT	27	28	55	30 (median)	31.5 (median)
MacMillan, 2009, USA	HCT	7	23	30	All <18 years	All <18 years
Ning, 2008, China	RCT	10	15	25	38 (median)	37 (median)
Wu, 2013a, Taiwan	NRCT	5	9	14	8.8 (median)	7.8 (median)
Wu, 2013b, Taiwan	RCT	8	12	20	9.8 (median)	8.5 (median)

Table III. Intervention characteristics.

First author, year, country	HSCT source	Donor relation HSCT	HLA match	MSC source	Donor relation MSC	HLA match
Ball, 2007, Netherlands	PBSC	related	disparate	BM	related	disparate
Baron, 2010, Belgium	PBSC	unrelated	varying	BM	Unrelated, third party	varying
Bernardo, 2011, Italy	UCB	varying	4/6-6/6	BM	Related, parental	disparate
Lee, 2013, Korea	UCB	unrelated	4/6-6/6	UCB	Unrelated, third party	varying from 0/10-3/10
Liu, 2011, China	BM + PBSC	related	3/6-5/6	BM	unrelated, third party for 23 pts & 4 from related HSCT donor	not reported
MacMillan, 2009, USA	UCB	unrelated	4/6-6/6	BM	Related, parental	3/6-4/6
Ning, 2008, China	BM or PBSC or BM + PBSC	Related, sibling	6/6	BM	Related, sibling	6/6
Wu, 2013a, Taiwan	UCB	unrelated	4/6-5/6	UCB	Unrelated, third party	4/6-5/6
Wu, 2013b, Taiwan	UCB	unrelated	4/6-5/6	UCB	Unrelated, third party	3/6-5/6

Table IV. Comparison of MSC dose and timing of administration.

First author, year, country	MSC dose	MSC timing vs. HSC
Ball, 2007, Netherlands	$1.6 \times 10^6/\text{kg}$	- 4h
Baron, 2010, Belgium	Not reported	- 0.5 h - 2 h
Bernardo, 2011, Italy	$1.9 \times 10^6/\text{kg}$	- 4 h
Lee, 2013, Korea	$1 \times 10^6/\text{kg}$ 4 pts and $5 \times 10^6/\text{kg}$ 3 pts	Immediately
Liu, 2011, China	$3 - 5 \times 10^5/\text{kg}$	- 24 h
MacMillan, 2009, USA	$2.1 \times 10^6/\text{kg}$	- 4 h
Ning, 2008, China	$0.3 - 15.3 \times 10^5/\text{kg}$	- 4 h
Wu, 2013a, Taiwan	$3.12 - 8.21 \times 10^6/\text{kg}$	- 4 h
Wu, 2013b, Taiwan	$2.44 - 10.12 \times 10^6/\text{kg}$	- 4 h

Table V. RoB for RCT studies.

First author. year	Random Sequence Allocation	Allocation Concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome data	Selective reporting	Other bias
Liu, 2011	U	U	L	L	L	U	L
Ning, 2008	U	U	L	L	L	U	L
Wu, 2013b	U	U	L	L	L	U	L

Abbreviations: L = low risk of bias. H = high risk of bias. U = unclear risk of bias.

Table VI. RoB for NRS studies.

First author. year	Selection & criteria for int. gr.	Selection & criteria for ctr. gr	Blinding of participants & personnel	Blinding of outcome assessment	Comp. between groups	Incomplete outcome data	Selective report.	Other bias
Ball, 2007	L	L	L	L	H	L	U	H
Baron, 2010	L	L	L	L	L	L	L	H
Bernardo, 2011	U	L	L	L	H	L	U	H
Lee, 2013	L	L	L	L	L	L	L	H
MacMillan, 2009	L	L	L	L	U	H	U	H
Wu, 2013a	L	L	L	L	U	U	U	H

Abbreviations: L = low risk of bias. H = high risk of bias. U = unclear risk of bias.

Table VII. Time to engraftment post HSCT.

Author, Year	Intervention group HSCT + MSC					Control group HSCT				
	Median days	Range from	Range to	<i>N</i> engraft.	<i>N</i> graft failure	Median days	Range from	Range to	<i>N</i> engraft.	<i>N</i> graft failure
Ball, 2007	12	10	17	14	0	13	9	28	40	7
Baron, 2010	10	not reported	not reported	19	1	9	not reported	not reported	16	0
Bernardo, 2011	30	17	42	11	2	28	13	44	38	1
Lee, 2013	19	16	21	7	0	24	17	34	8	1
Liu, 2011	12	10	21	27	0	12	10	23	27	1
MacMillan, 2009	19	9	28	8	0	15	11	30	23	0
Ning, 2008	16	12	21	9	1	15	11	20	15	0
Wu, 2013a	11	7	13	5	0	25	19	39	9	0
Wu, 2013b	12	8	16	8	0	21	17	43	12	0

Note: *N* engraftment + *N* graft failure = *N* total participants in group.

Table VIII. Number of patients who developed aGVHD

Author, Year	Intervention group HSCT + MSC				Control group HSCT			
	aGVHD I-II	aGVHD III-IV	<i>N</i> engraft.	<i>N</i> total	aGVHD I-II	aGVHD III-IV	<i>N</i> engraft.	<i>N</i> total
Ball, 2007	2	0	14	14	12	2	40	47
Baron, 2010	7	4	19	20	not specified	not specified	16	16
Bernardo, 2011	5	0	11	13	11	10	38	39
Lee, 2013	4	1	7	7	5	0	8	9
Liu, 2011	16	0	27	27	15	1	27	28
MacMillan, 2009	3	0	8	8	not specified	not specified	23	23
Ning, 2008	4	0	9	10	11	0	15	15
Wu, 2013a	2	0	5	5	5	1	9	9
Wu, 2013b	4	0	8	8	7	1	12	12

Note: *N* engrafted = number of patients who achieved engraftment and could be evaluated for aGVHD

Table IX: Prevalence of cGVHD in selected clinical trials

Author, Year	Intervention group HSCT + MSC				Control group HSCT			
	cGVHD limited	cGVHD extensive	<i>N</i> pts evaluated	<i>N</i> total	cGVHD limited	cGVHD extensive	<i>N</i> pts evaluated	<i>N</i> total
Ball, 2007	1	0	14	14	4	2	40	47
Baron, 2010	not specified	not specified	19	20	not specified	not specified	16	16
Bernardo, 2011	0	0	10	13	1	2	30	39
Lee, 2013	not reported	1	7	7	not reported	3	6	9
Liu, 2011	9	4	27	27	11	4	24	28
MacMillan, 2009	0	0	6	8	not specified	not specified	23	23
Ning, 2008	1	0	7	10	1	3	14	15
Wu, 2013a	1	0	5	5	3	1	9	9
Wu, 2013b	1	0	8	8	4	1	12	12

Note: *N* pts evaluated = number of pts at day +100 evaluated for cGVHD. *N* total = number of pts included in group from the beginning

Table X. Number of patients who relapsed to original disease.

Intervention group HSCT + MSC				Control group HSCT		
Author, Year	Relapse occurred/ Follow-up time	N pts Relapse	N total	Relapse occurred/ Follow-up time	N pts Relapse	N total
Ball, 2007	Follow-up time varied between 3-28 months*	2 pts (14.3%)	14	Follow-up time varied between 32-110 months*	7 pts (14.9%)	47
Bernardo, 2011	Relapse occurred at 6, 8 and 16 months	3 pts (23%)	13	Follow-up time Median 6 months (range 2-17 months)	9 pts (30%)	30
Lee, 2013	Not reported	Not reported	7	Not reported	Not reported	9
Ning, 2008	Median relapse day 63 (range day 39-1062)*	6 pts (60%)	10	Median relapse day 117 (range day 66-450)*	3 pts (20%)	15
Wu, 2013a	Median 27 months (Range 24-31 months)	1 pts (20%)	5	Not reported	Not reported	9
Wu, 2013b	Median (?) months (Range 8-27 months)	2 pts (25%)	8	Median (?) months (range 2-31 months)	2 pts (16.7%)	12

Note: * Relapse not comparative due to large difference in follow-up period between the groups.

Table XI. Number of patients who relapsed to original disease at fixed measure points.

Intervention group HSCT + MSC				Control group HSCT		
Author, Year	Measure Point	N pts Relapse	N total	Measure point	N pts Relapse	N total
Baron, 2010	1 year	6 pts (30%)	20	1 year	4 pts (25%)	16
Liu, 2011	2 years	3 pts (12.8%)	27	2 years	2 pts (9.3%)	28
MacMillan, 2009	2 years	1 pts (12.5%)	8	Not reported	Not reported	23

Table XII. Survival after transplantation with a varied follow-up time.

Author, Year	Intervention group HSCT + MSC		Control group HSCT	
	N pts Survival	N total	N pts Survival	N total
Ball, 2007	OS 10 pts (72 %) Follow-up time: 3-28 months*# All 4 died within first year.	14	OS 30 pts (63 %) Follow-up time: 32-110 months*	47
Bernardo, 2011	OS: 10 pts (76.9 %) TRM: 1 pts Follow-up time: 19-38 months*	13	OS: 25 pts (64.1 %) TRM: 8 pts Follow-up time: 16-134 months*	39
Liu, 2011	OS: 19 pts (70.4 %) Follow-up time: 0.7-33.5 months#	27	OS: 19 pts (68%) Follow-up time: 3.8-32.5 months#	28
Wu, 2013a	OS: 4 pts (80 %) TRM: 0 (0 %) Follow-up time: 24-31months	5	OS: 5 pts (56 %) TRM: 2 (22.2 %) Follow-up time: not reported	9
Wu, 2013b	OS: 6 pts (75 %) TRM: 0 pts (0 %) Follow-up time: 11-27 months#	8	OS: 8 pts (67 %) TRM: 2 (16.7 %) Follow-up time: 12-31 months	12

Abbreviations: OS=Overall survival TRM=Transplantation-related mortality. Pts = patients.

Note: # Follow-up period to short for some pts within the group (under a year).

* Overall survival is not comparative due to large difference in follow-up period between the groups.

Table XIII. Survival measured at fixed measure points (milestones) after transplantation.

Author, Year	Measure point	Intervention group HSCT + MSC		Measure point	Control group HSCT	
		N pts Survival	N total		N pts Survival	N total
Baron, 2010	12 months	OS: 16 pts (80 %) PFS: (60 %) NRM: (10 %)	20	12 months	OS: 7 pts (44 %) PFS: (38 %) NRM: (37 %)	16
Lee, 2013	24 months	OS: 6 pts (85.7%)	7	24 months	OS: 5 pts (55.6 %)	9
Ning, 2008	36 months	OS: 4 pts (40 %) DFS 3 pts (30 %)	10	36 months	OS: 10 pts (66.7%) DFS: 10 pts (66.7%)	15

Abbreviations: DFS = Disease-free survival. NRM = Non-relapse mortality. OS = Overall survival. PFS = Progression-Free survival. Pts = patients

Supplementary data

Supplement 1: Search strategy for review

Supplement 2: Data extraction form

Supplement 3: Tool for assessing RoB for non-randomized studies

Supplement 4: Excluded articles with reason and references

Supplement 1: Search strategy for review

Ovid MEDLINE

(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present> Search Strategy: 2. April 2014 MSC

- 1 exp Hematologic Diseases/ (446397)
- 2 exp Lymphatic Diseases/ (329766)
- 3 exp Leukemia/ (194868)
- 4 exp Lymphoma/ (143135)
- 5 exp neoplasms, plasma cell/ (40778)
- 6 ((haematologic* or hematologic* or blood) adj4 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (67749)
- 7 ("bone marrow" adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (7060)
- 8 ((erythrocyt* or leuk* or lymph*) adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (94157)
- 9 (Plasma Cell adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (2085)
- 10 (preleukemia or leukemia or lymphoma or pseudolymphoma).tw. (256727)
- 11 (hodgkin or non-hodgkin).tw. (15163)
- 12 (plasmacytoma* or myelo* or anemi* or thalassemi* or hemoglobin* or hemorrhagic* or methemoglobinemi* or pancytopenia or polycythemia or sulfhemoglobinemia or thrombophil* or hemophil* or histiocytos* or lymph* or hematopath* or hemopath* or dyscrasia* or cytopenia*).tw. (1074133)
- 13 or/1-12 (1576362)
- 14 Mesenchymal Stem Cell Transplantation/ (4896)
- 15 Mesenchymal Stromal Cells/ (14834)
- 16 MSC.tw. (8016)
- 17 (mesenchymal* adj2 (stem or progenitor or cell* or stroma*)).tw. (31258)
- 18 (marrow adj4 stroma* progenitor cell*).tw. (27)

- 19 or/14-18 (35431)
- 20 Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (27216)
- 21 Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (2829)
- 22 Bone Marrow Transplantation/ (40994)
- 23 Cord Blood Stem Cell Transplantation/ (2095)
- 24 exp Hematopoietic Stem Cells/ (43088)
- 25 Fetal Stem Cells/ (329)
- 26 exp bone marrow cell/ (152032)
- 27 Fetal Blood/ (25211)
- 28 exp Umbilical Cord/ (23566)
- 29 stem cell*.tw. (143198)
- 30 (26 or 27 or 28) and 29 (26130)
- 31 ((Hematopoietic adj3 stem cell*) or HSCT*).tw. (24901)
- 32 ((Peripheral blood adj3 stem cell*) or PBSC or PBSCT).tw. (6681)
- 33 (("bone marrow" or BM) adj5 stem cell*).tw. (12083)
- 34 (((umbilical or cord or fetal or UCB) adj3 Stem Cell*) or UCBT or CBT).tw. (7896)
- 35 or/20-25 (105794)
- 36 or/30-34 (57257)
- 37 or/35-36 (130352)
- 38 13 and 19 and 37 (1096)
- 39 limit 38 to animals (472)
- 40 limit 39 to humans (269)
- 41 38 not (39 not 40) (893)

Ovid Embase

<1974 to 2014 April 01> Search Strategy: 2.april 2014 MSC

-
- 1 exp Hematologic Disease/ (1628002)
 - 2 ((Haematologic* or Hematologic* or blood) adj4 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (91250)
 - 3 (bone marrow adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (9494)
 - 4 ((erythrocyt* or leuk* or lymph*) adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (120975)
 - 5 (plasma cell adj3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)).tw. (2921)
 - 6 (preleukemia or leukemia or lymphoma or pseudolymphoma).tw. (316969)
 - 7 (hodgkin or non-hodgkin).tw. (21637)
 - 8 (plasmacytoma* or myelo* or anemi* or thalassemi* or hemoglobin* or hemorrhagic* or methemoglobinemi* or pancytopenia or polycythemia or sulfhemoglobinemia or thrombophil* or hemophil* or histiocytos* or lymph* or hematopath* or hemopath* or dyscrasia* or cytopenia*).tw. (1320994)
 - 9 or/1-8 (2397059)
 - 10 Mesenchymal Stem Cell Transplantation/ (5304)
 - 11 Mesenchymal Stroma Cells/ (2700)
 - 12 MSC.tw. (11766)
 - 13 (mesenchymal* adj2 (stem or progenitor or cell* or stroma*)).tw. (42006)
 - 14 (marrow adj4 stroma* progenitor cell*).tw. (31)
 - 15 or/10-14 (45787)
 - 16 exp Hematopoietic Stem Cell Transplantation/ (33497)
 - 17 allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ (9590)
 - 18 Hematopoietic Stem Cells/ (38035)
 - 19 Cord Blood Stem Cell Transplantation/ (3387)
 - 20 Fetal Stem Cells/ (333)
 - 21 Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (2299)

- 22 allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation/ (773)
- 23 Peripheral Blood Stem Cell/ (5040)
- 24 exp bone marrow transplantation/ (54771)
- 25 ((Hematopoietic adj3 stem cell*) or HSC or HSCT*).tw. (42195)
- 26 (((umbilical or cord or fetal or UCB) adj3 Stem Cell*) or UCBT or CBT).tw. (11678)
- 27 (("Peripheral blood" adj3 stem cell*) or PBSC or PBSCT).tw. (9863)
- 28 (("bone marrow" or BM) adj5 stem cell*).tw. (17853)
- 29 exp bone marrow cell/ (76223)
- 30 Fetus Blood/ (6623)
- 31 Umbilical Cord blood/ (20372)
- 32 stem cell*.tw. (193268)
- 33 (29 or 30 or 31) and 32 (19101)
- 34 or/16-28 (153963)
- 35 or/33-34 (159772)
- 36 9 and 15 and 35 (2064)
- 37 limit 36 to animals (436)
- 38 limit 37 to humans (0)
- 39 36 not (37 not 38) (1628)

Cochrane library (Wiley),

Issue 1 of 12, January 2014, Søkestrategi 27.3.2014 27/03/14

- #1 MeSH descriptor: [Hematologic Diseases] explode all trees 9417
- #2 MeSH descriptor: [Lymphatic Diseases] explode all trees 4149
- #3 MeSH descriptor: [Lymphoma] explode all trees 2114
- #4 MeSH descriptor: [Leukemia] explode all trees 3122
- #5 MeSH descriptor: [Neoplasms, Plasma Cell] explode all trees 863
- #6 ((Haematologic* or Hematologic* or blood) near/4 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 7131
- #7 (((erythrocyt* or leuko* or lymph*) near/3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)) or Leukemia or Lymphoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 12687
- #8 ("Bone marrow" near/3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 577
- #9 ("Plasma cell" near/3 (disease* or disorder* or diagnos* or malignanc* or neoplasm* or tumo* or cancer*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 20
- #10 preleukemia or leukemia or lymphoma or pseudolymphoma or Plasmacytoma* or Hodgkin or Non-Hodgkin or myelo* or anemi* or thalassemi* or hemoglobin* or hemorrhagic* or methemoglobinemi* or pancytopenia or polycythemia or sulfhemoglobinemia or thrombophil* or hemophil* or histiocyto* or lymph* or hematopath* or hemopath* or dyscrasia* or cytopenia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)46870
- #11 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 55552
- #12 MeSH descriptor: [Mesenchymal Stem Cell Transplantation] explode all trees 34
- #13 MeSH descriptor: [Mesenchymal Stromal Cells] explode all trees 20
- #14 (Mesenchymal near/2 (stem or progenitor or cell* or stroma*)) or MSC* or (marrow near/4 "stroma* progenitor cell*"):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 314
- #15 #12 or #13 or #14 314
- #16 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees 928
- #17 MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cells] explode all trees 281
- #18 MeSH descriptor: [Cord Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees 17
- #19 MeSH descriptor: [Fetal Blood] explode all trees 520
- #20 MeSH descriptor: [Fetal Stem Cells] explode all trees 0
- #21 MeSH descriptor: [Umbilical Cord] explode all trees 421
- #22 MeSH descriptor: [Peripheral Blood Stem Cell Transplantation] explode all trees 186
- #23 MeSH descriptor: [Bone Marrow Transplantation] explode all trees 1319
- #24 MeSH descriptor: [Bone Marrow Cells] explode all trees 1314

#25 "stem cell*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 3864

#26 (#19 or #21 or #24) and #25 342

#27 (Hematopoietic near/3 "stem cell*") or HSCT*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1632

28 ((umbilical or cord or fetal or UCB) near/3 "stem cell*") or UCBT or CBT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1831

#29 ("Peripheral blood" near/3 "stem cell*") or PBSC or PBSCT:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 859

#30 ("bone marrow" or BM) near/5 "stem cell*":ti,ab,kw (Word variations have been searched) 412

#31 #16 or #17 or #18 or #20 or #22 or #23 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 5273

#32 #11 and #15 and #31 11

Web of Science (Thomson Reuters):

Indexes=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI Timespan=All years, Search 27.3.2014

1: 102,021 - TS=((Haematologic* OR Hematologic* OR blood) NEAR/4 (disease* OR disorder* OR diagnos* OR malignanc* OR neoplasm* OR tumo* OR cancer*))

2: 1,303,242 - TS=((erythrocyt* OR leuko* OR lymph* OR "bone marrow" OR "plasma cell*") NEAR/3 (disease* OR disorder* OR diagnos* OR malignanc* OR neoplasm* OR tumo* OR cancer*) OR preleukemia OR leukemia OR lymphoma OR pseudolymphoma OR Plasmacytoma* OR Hodgkin OR Non-Hodgkin OR myelo* OR anemi* OR thalassemi* OR hemoglobin* OR hemorrhagic* OR methemoglobinemi* OR pancytopenia OR polycythemia OR sulfhemoglobinemia OR thrombophil* OR hemophil* OR histiocytos* OR lymph* OR hematopath* OR hemopath* OR dyscrasia* OR cytopenia*)

3: 1,370,378 - #2 OR #1

4: 53,209 - TS=((Mesenchymal NEAR/2 (stem OR progenitor OR cell* OR stroma*) OR (marrow NEAR/4 "stroma* progenitor cell*") OR MSC*))

5: 36,960 - TOPIC: ((Hematopoietic NEAR/3 "stem cell*") or HSCT*)

6: 12,277 - TS((((umbilical OR cord OR fetal) OR UCB) NEAR/3 "Stem Cell*") OR UCBT OR CBT)

7: 10,033 - TOPIC: (("Peripheral blood" NEAR/3 "stem cell*") OR PBSC OR PBSCT)

8: 20,652 - TS(("bone marrow*" OR BM) NEAR/5 "stem cell*")

9: 70,066 - #8 OR #7 OR #6 OR #5

10: 1,451 - #9 AND #4 AND #3

11: 1,120 - #9 AND #4 AND #3, Refined by: DOCUMENT TYPES=(ARTICLE)

12: 244 - #9 AND #4 AND #3, Refined by: DOCUMENT TYPES=(REVIEW)

Inspec (Thomson Reuters)

Indexes=Inspec Timespan=All years, Search 27.3.2014

1: 12,839 - TOPIC: ((Haematologic* OR Hematologic* OR blood) NEAR/4 (disease* OR disorder* OR diagnos* OR malignanc* OR neoplasm* OR tumor* OR cancer*))

2: 16,065 - TOPIC: ((erythrocyt* OR leuko* OR lymph* OR "bone marrow" OR "plasma cell*") NEAR/3 (disease* OR disorder* OR diagnos* OR malignanc* OR neoplasm* OR tumor* OR cancer*) OR preleukemia OR leukemia OR lymphoma OR pseudolymphoma OR Plasmacytoma* OR Hodgkin OR Non-Hodgkin OR myelo* OR anemi* OR thalassemi* OR hemoglobin* OR hemorrhagic* OR methemoglobinemi* OR pancytopenia OR polycythemia OR sulfhemoglobinemia OR thrombophil* OR hemophil* OR histiocytes* OR lymph* OR hematopath* OR hemopath* OR dyscrasia* OR cytopenia*)

3: 27,413 - #2 OR #1

4: 7,303 - TOPIC: ((Mesenchymal NEAR/2 (stem OR progenitor OR cell* OR stroma*)) OR (marrow NEAR/4 "stroma* progenitor cell*") OR MSC*)

5: 280 - TOPIC: ((Hematopoietic NEAR/3 "stem cell*") or HSCT*)

6: 1,289 - TOPIC: (((umbilical OR cord OR fetal OR UCB) NEAR/3 "Stem Cell*") OR UCBT OR CBT)

7: 299 - TOPIC: (("Peripheral blood" NEAR/3 "stem cell*") OR PBSC OR PBSCT)

8: 717 - TOPIC: (("bone marrow*" OR BM) NEAR/5 "stem cell*")

9: 2,491 - #8 OR #7 OR #6 OR #5

10: 14 - #9 AND #4 AND #3

Supplement 2: Data extraction form

First author, year, title, publication			
Study characteristics:			
Country			
Study design			
Time period for intervention group			
Time period for comparison group			
Study size:	Intervention group	Control group	Total number participants
Number participants			
Participant dropout			

Population characteristics:			
	Intervention group	Control group	Comments
Age (mean)			
Age (range)			
Gender (M/F)			
Diagnosis			

Intervention characteristics			
	Intervention group	Control group	Comment
HSCT : BM/PBSC/UCB (First or second HSCT?)			
HSCT donor relation: Related/ family: (sibling/parents (haplo)/ Other family member) Unrelated:			
HLA match (1/6-6/6)			

MSC source: BM/PBSC/UCB/Adipose			
MSC donor relation: (related/unrelated/third party)			
HLA match (1/6-6/6)			
MSC procedure described			
MSC administration			
Time Dose			

Outcome measure and presentation			
	Outcome presentation Mean/%/number/ Intervention effect P-value		Comments
	Intervention group	Control group	
A) Positive measure: Engraftment (hematopoietic recovery) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leukocytes ▪ Erythrocytes ▪ Platelets ▪ achieved 100% donor chimerism 			
B) Negative measure: Graft failure -Prevalence (Primary/Secondary) -Time (Day/months)			
GVHD -Prevalence aGVHD/cGVHD -Severity Grade (I-IV) - limited/extensive			
Relapse Prevalence (numbers) Time (day/months)			
Survival (follow up until day/months)			

Supplement 3: Tool for assessing RoB for non-randomized studies

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	*	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	*	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Describe the method used to select patients for the intervention group. 	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Describe the method used to select patient for historic control group? Match on specific criteria? Diagnosis, gender, age, donor relation and HLA match etc. 	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	*	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	*	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	*	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Where all co-interventions similar? Treatments or other conditions. (Time period difference for comparative groups). ▪ Where there any other possible confounders? ▪ Where the timing of outcome assessment the same or the follow up period? 	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	*	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	*	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	*	Low / Unclear / High risk of bias

Grey field less relevant for NRCT and HCT.

*For description see the Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias (RCT)
[Home](#) > [Part 2: General methods for Cochrane reviews](#) > [8 Assessing risk of bias in included studies](#) > [8.5 The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias](#) > Table 8.5.d:
 Criteria for judging risk of bias

Supplement 4: Excluded articles with reason and references

First author, year	Main reason why excluded/ criteria not met
Abecasis, 2010	Conference contributions, poster or oral presentation / Design
Algesan, 2014	Review
Aschan, 2006	Review
Astrelina, 2012	Conference contributions, poster or oral presentation / Design
Aluetta, 2009	Review
Aluetta, 2010	Review
Bacigalupo, 2004a	Review
Bacigalupo, 2004b	Review
Bacigalupo, 2005	Population – preclinical study
Bacigalupo, 2007	Review
Bacigalupo, 2011	Review
Ball, 2005	Intervention
Ball, 2008a	Design
Ball, 2008b	Review
Ball, 2010	Conference contributions, poster or oral presentation / Design
Barlow, 2008	Population – preclinical study
Baron, 2014	Review
Barrett, 2008	Review
Bartsch, 2009	Population – preclinical study
Battiwalla, 2009	Review
Behre, 2009	Other (Correspondence /comment /reply article)
Ben-Ami, 2011	Review
Berglund, 2013	Outcome
Bernardo, 2009	Review
Bernardo, 2012a	Review
Bernardo, 2012b	Review
Bernardo, 2012c	Review
Bifari, 2008	Review
Blazar, 2005	Review
Blazar, 2012	Review
Boruckowski, 2012	Population – preclinical study
Brooke, 2007	Review
Brunstein, 2006	Review
Caimi, 2010	Review
Carrancio, 2013	Population – preclinical study
Casiraghi, 2013	Review
Chang, 2012	Review
Chao, 2010	Population
Chao, 2012	Review
Chatterjee, 2013	Conference contributions, abstract for poster or oral presentation
Chavakis, 2008	Review
Chen, G.H., 2012	Language
Chen, X., 2006a	Review
Chen, X., 2006b	Population – preclinical study
Chernykh, 2011	Intervention
Chierigato, 2009	Conference contributions, abstract for poster or oral presentation
Chou, 2013	Review
Cilloni, 2000	Intervention
Cohen, 2004	Review
Cohen, 2009	Review
De Lima, 2009	conference contributions, abstract for poster or oral presentation
De Lima, 2010	conference contributions, abstract for poster or oral presentation
De Lima, 2013	Intervention
De Toni, 2011	Population – preclinical study
Devos, 2013	Review
Dignan, 2012a	Review

Dignan, 2012b	Review
Dominici, 2001	Review
Doorn, 2012	Review
Drabko, 2013	Population – preclinical study
Duya, 2013	Review
El-Badri, 2004	Review
Fan, 2008	Language
Fan, 2009	Population – preclinical study
Fang, 2006	Intervention
Fang, 2007a	Intervention
Fang, 2007b	Intervention
Fang, 2008	Intervention
Fang, 2009a	Design
Fang, 2009b	Design
Fang, 2009c	Intervention
Fazekasova, 2011	Population – preclinical study
Fernandez, 2009	Intervention
Forslow, 2012	Intervention
Fouillard, 2003	Intervention
Fouillard, 2007	Intervention
Fouillard, 2013	Intervention
Frenette, 2013	Review
Fu, 2013	Design
Gao, 2005	Language
Garcia-Castro, 2008	Review
Gennery, 2007	Review
Ghavamzadeh, 2010a	conference contributions, abstract for poster or oral presentation
Ghavamzadeh, 2010b	conference contributions, abstract for poster or oral presentation
Gonzalez-Vincent, 2012	Review
Gonzalo-Dagonazo, 2009	Intervention
Gregory, 2007	Review
Guo, 2009	Design
Habib, 2011	Review – (one new reference: <i>Müller et al., 2008</i>)
Hao, 2012	Review
Herrmann, 2012	Intervention
Hodgkinson	Review
Iyer, 2008	Review
Jacobs, 2013	Review
Jaganathan, 2010	Design
Jagannadh, 2013	Review
Jitschin, 2013	Intervention
Kassem, 2004	Review
Keating, 2006	Review
Kebarei, 2009	Intervention
Kelly, 2010	Review
Kemp, 2005	Review
Kemp, 2010	Population – preclinical study
Keyser, 2007	Population – preclinical study
Keyßer, 2009	Review
Kharbanda, 2014	Design
Kim, E. J., 2013	Review
Kim, N., 2013a	Review
Kim, N., 2013b	Review
Koç, 2001	Review
Kampera, 2013	Review
Kuzima, 2012	Intervention
Lalu, 2012	Review
Larsen, 2011	Review
Lazarus, 1995	Intervention
Lazarus, 2005	Design

Le Blanc, 2002	Review
Le Blanc, 2005	Review
Le Blanc, 2006a	Review
Le Blanc, 2006b	Review
Le Blanc, 2007	Design
Le Blanc, 2008a	Population – preclinical study
Le Blanc, 2008b	Intervention
Le Blanc, 2012	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Lee, S. H., 2011	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Lee, S. T., 2002	Design
Li, 2014	Design
Liu, K., 2009	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Liu, Q., 2012	Intervention
Liu, X. D., 2012	Language
Locatelli, 2008	Review
Locatelli, 2009	Review
Locatelli, 2011	Review
Locatelli, 2014	Review
Lu, 2008	Intervention
Ma, 2010	Language
Marigo, 2011	Review
Masuda, 2013	Review / comment
Mattsson, 2008	Review
McGuirk, 2011	Review
McIntosh, 2013	Review
McNiece, 2007	Review
Meuleman, 2008	Design
Meuleman, 2009	Intervention
Mezey, 2011	Review
Mizer, 2012	Review
Müller, I., et al. (2008)	Intervention
Muroi, 2013	Intervention
Nasef, 2008	Review
Nauta, 2007	Review
Newell, 2014	Review
Ning, 2009	Review / comment
Nishiwaki, 2012	Population – preclinical study
O'Donoghue, 2003	Population
O'Donoghue, 2006	Review
Or, 2012	Intervention
Paczesny, 2009	Review
Paina, 2009	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Papewalis, 2013	Review
Patel, 2008	Review
Patel, 2011	Review
Paun, 2011	Review
Pei, 2002	Review
Pelagiadis, 2008	Review
Pelosi, 2012	Review
Pesmatzoglou, 2013	Review
Phinney, 2013	Review
Poloni, 2006	Intervention
Pontikoglou, 2011	Review
Pourrajab, 2013	Review
Prather, 2008	Review
Prockop, 2007	Review
Qiao, 2013	Language
Remberger, 2011	Intervention/Outcome
Resnick, 2010	Review/comment
Rezvani, 2008	Review

Rezvani, 2012	Review
Ringden, 2005	Review
Ringden, 2007a	Intervention
Ringden, 2007b	Review
Ringden, 2009	Review
Ringden, 2011	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Riordan, 2007	Review
Rizzo, 2008	Review/comment
Rogers, 2003	Review
Rosenthal, 2011	Review
Roufosse, 2004	Review
Rubtsov, 2012	Review
Saki, 2011	Review
Saliba, 2011	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Sanchez-Guijo, 2012	Intervention
Schaffler, 2007	Review
Schneiderman, 2008	Review
Seggewiss, 2010	Review
Sergeevicheva, 2012	Design
Servais, 2013	Review
Si, 2011	Review
Si, 2014	Intervention
Sideri, 2011	Review
Slatter, 2013	Review
Sordi, 2011	Review
Sun, 2012	Language
Sundin, 2009	Population/Intervention
Svahn, 2012	Outcome
Takizawa, 2012	Review
Tisato, 2007	Population – preclinical study
Tolar, 2010	Review
Tolar, 2011	Review
Tolar, 2012	Review/Comment
Toubai, 2009	Review
Uhlin, 2012	Population/Outcome
Valtieri, 2008	Review
Van den Berk	Review
Vicente, 2006	Intervention
Villaron, 2004	Intervention
Von Bahr, 2013	Intervention
Von Bonin, 2009a	Design
Von Bonin, 2009b	Conference contribution, abstract for poster or oral presentation
Von Bonin, 2009c	Intervention
Waleda, 2010	Intervention
Wang, H., 2010	Design
Wang, H., 2012	Design
Wang, H., 2013	Design
Wang, L., 2009	Review
Wang, R. P., 2011	Language
Wang, Z. H., 2011	Language
Wu, K. H., 2013a	Review
Wu, K. H., 2013b	Review/comment
Wu, T., 2009	Language
Wu, Y., 2013	Design
Wu, Y., 2014	Design
Xiao, 2013	Intervention
Xu, 2011	Language
Xu, 2013	Language
Yan, 2013	Population – preclinical study
Yi, 2012	Review

Zhang, C., 2011	Intervention
Zhang, C., 2013	Review
Zhang, G. L., 2009	Language
Zhang, X., 2010	Design
Zhao, 2010	Review

Excluded articles with references

1. Abecasis, M., et al. (2010). "A potential role for mesenchymal stem cells in allogeneic bone marrow transplantation for familial haemophagocytic lymphohistiocytosis." Bone Marrow Transplantation **45**: S327.
2. Alagesan, S. and M. D. Griffin (2014). "Autologous and allogeneic mesenchymal stem cells in organ transplantation: What do we know about their safety and efficacy?" Current Opinion in Organ Transplantation **19**(1): 65-72.
3. Aschan, J. (2006). "Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: current status and future outlook." British Medical Bulletin **77-78**: 23-36.
4. Astrelina, T., et al. (2012). "The application of human mesenchymal stem cells in clinical practice." Bone Marrow Transplantation **47**: S178.
5. Auletta, J. J. and K. R. Cooke (2009). "Bone marrow transplantation: new approaches to immunosuppression and management of acute graft-versus-host disease." Current Opinion in Pediatrics **21**(1): 30-38.
6. Auletta, J. J., et al. (2010). "Regenerative Stromal Cell Therapy in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Current Impact and Future Directions." Biology of Blood and Marrow Transplantation **16**(7): 891-906.
7. Bacigalupo, A. (2004a). "Mesenchymal stem cells and haematopoietic stem cell transplantation." Best Practice and Research: Clinical Haematology **17**(3 SPEC.ISS.): 387-399.
8. Bacigalupo, A. & F. Palandri (2004b). "Management of acute graft versus host disease (GvHD)." Hematology Journal **5**(3): 189-196.
9. Bacigalupo, A., et al. (2005). "T-cell suppression mediated by mesenchymal stem cells is deficient in patients with severe aplastic anemia." Experimental Hematology **33**(7): 819-827.
10. Bacigalupo, A. (2007). "Management of acute graft-versus-host disease." British Journal of Haematology **137**(2): 87-98.
11. Bacigalupo, A. (2011). "Acute graft-versus-host disease." Immunotherapy **3**(12): 1419-1422.
12. Ball, L. M., et al. (2005). "Graft dysfunction and delayed immune reconstitution following haploidentical peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation." Bone Marrow Transplantation **35**: S35-S38.
13. Ball, L., et al. (2008a). "Third party mesenchymal stromal cell infusions fail to induce tissue repair despite successful control of severe grade IV acute graft-versus-host disease in a child with juvenile myelomonocytic leukemia." Leukemia **22**(6): 1256-1257.
14. Ball, L. M., et al. (2008b). "Potential role of mesenchymal stromal cells in pediatric hematopoietic SCT." Bone Marrow Transplantation **42**(SUPPL. 2): S60-S66.
15. Ball, L. M., et al. (2010). "Multiple infusions of haploidentical mesenchymal stromal cells are not immunogenic in children undergoing myeloablative stem cell transplantation." Bone Marrow Transplantation **45**: S382.

16. Barlow, S., et al. (2008). "Comparison of Human Placenta- and Bone Marrow-Derived Multipotent Mesenchymal Stem Cells." Stem Cells and Development **17**(6): 1095-1107.
17. Baron, F., et al. (2014). "Thinking out of the box - New approaches to controlling GVHD." Current Hematologic Malignancy Reports **9**(1): 73-84.
18. Barrett, A. J. and K. Le Blanc (2008). "Prophylaxis of acute GVHD: manipulate the graft or the environment?" Bailliere's Best Practice in Clinical Haematology **21**(2): 165-176.
19. Bartsch, K., et al. (2009). "Mesenchymal stem cells remain host-derived independent of the source of the stem-cell graft and conditioning regimen used." Transplantation **87**(2): 217-221.
20. Battiwalla, M. and P. Hematti (2009). "Mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation." Cytotherapy **11**(5): 503-515.
21. Behre, G., et al. (2009). "Reply to 'The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rates in hematologic malignancy patients: outcome of a pilot clinical study' by Ning et al." Leukemia **23**(1): 178; author reply 179-180.
22. Ben-Ami, E., et al. (2011). "Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases." Autoimmunity Reviews **10**(7): 410-415.
23. Berglund, S., et al. (2013). "Chimerism and use of mesenchymal stem cells in umbilical cord blood transplantation." Chimerism **4**(1): 34-35.
24. Bernardo, M. E., et al. (2009). Mesenchymal Stromal Cells A Novel Treatment Modality for Tissue Repair. Hematopoietic Stem Cells VII. L. Kanz, K. C. Weisel, J. E. Dick and W. E. Fibbe. Oxford, Blackwell Publishing. **1176**: 101-117.
25. Bernardo, M. E., et al. (2012a). "Mesenchymal stromal cell therapy: a revolution in Regenerative Medicine?" Bone Marrow Transplantation **47**(2): 164-171.
26. Bernardo, M. E., et al. (2012b). "Mesenchymal stromal cells: a novel and effective strategy for facilitating engraftment and accelerating hematopoietic recovery after transplantation?" Bone Marrow Transplantation **47**(3): 323-329.
27. Bernardo, M. E. and W. E. Fibbe (2012c). "Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy in autoimmune disorders." Annals of the New York Academy of Sciences **1266**: 107-117.
28. Bifari, F., et al. (2008). "Immune modulation by mesenchymal stem cells." Transfusion Medicine and Hemotherapy **35**(3): 194-204.
29. Blazar, B. R. and W. J. Murphy (2005). "Bone marrow transplantation and approaches to avoid graft-versus-host disease (GVHD)." Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences **360**(1461): 1747-1767.
30. Blazar, B. R., et al. (2012). "Advances in graft-versus-host disease biology and therapy." Nature Reviews Immunology **12**(6): 443-458.
31. Boruczkowski, D., et al. (2012). "Examples of the use of stem cells from cord blood in Poland." Bone Marrow Transplantation **47**: S365.
32. Brooke, G., et al. (2007). "Therapeutic applications of mesenchymal stromal cells." Seminars in Cell & Developmental Biology **18**(6): 846-858.
33. Brunstein, C. G. and J. E. Wagner (2006). Umbilical cord blood transplantation and banking. Annual Review of Medicine. Palo Alto, Annual Reviews. **57**: 403-417.

34. Caimi, P. F., et al. (2010). "Emerging therapeutic approaches for multipotent mesenchymal stromal cells." Current Opinion in Hematology **17**(6): 505-513.
35. Carrancio, S., et al. (2013). "Effects of MSC coadministration and route of delivery on cord blood hematopoietic stem cell engraftment." Cell Transplantation **22**(7): 1171-1183.
36. Casiraghi, F., et al. (2013). "Multipotent Mesenchymal Stromal Cell Therapy and Risk of Malignancies." Stem Cell Reviews and Reports **9**(1): 65-79.
37. Chang, Y. J. and X. J. Huang (2012). "Haploidentical Bone Marrow Transplantation Without T-Cell Depletion." Seminars in Oncology **39**(6): 653-663.
38. Chao, Y. H., et al. (2011). "Cotransplantation of umbilical cord MSCs to enhance engraftment of hematopoietic stem cells in patients with severe aplastic anemia." Bone Marrow Transplantation **46**(10): 1391-1392.
39. Chao, Y. H., et al. (2012). "Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for hematopoietic stem cell transplantation." Journal of Biomedicine & Biotechnology **2012**: 759503.
40. Chatterjee, B. and A. Mukhopadhyay (2013). "Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis with mesenchymal stem cells transplanted on thalassemia major patients: An experience from Eastern India." European Journal of Cancer **49**: S845. Poster abstract European Cancer congress 2013 abstract book.
41. Chavakis, E., et al. (2008). "Homing and engraftment of progenitor cells: A prerequisite for cell therapy." Journal of Molecular and Cellular Cardiology **45**(4): 514-522.
42. Chen, G. H., et al. (2012). "[Clinical study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for treatment of nineteen patients with steroid-resistant severe acute graft-versus-host disease]." Chung-Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chih: Chinese Journal of Hematology **33**(4): 303-306.
43. Chen, X., et al. (2006a). "Mesenchymal stem cells in immunoregulation." Immunology and Cell Biology **84**(5): 413-421.
44. Chen, X., et al. (2006b). "Bioreactor expansion of human adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells." Stem Cells **24**(9): 2052-2059.
45. Chernykh, E. R., et al. (2011). "Mesenchymal stromal cell co-infusions increase early lymphocyte recovery and T-cell reconstitution in autologous haematopoietic stem cell transplantation." Bone Marrow Transplantation **46**: S195-S196.
46. Chieragato, K., et al. (2009). "Umbilical cord-derived mesenchymal stromal cells are more immunocompetent than adipose tissue-derived ones in a FBS-free medium: An interest approach to graft versus host disease." Haematologica **94**: 255-256.
47. Chou, S. H., et al. (2013). "Mesenchymal stem cell insights: prospects in hematological transplantation." Cell Transplantation **22**(4): 711-721.
48. Cilloni, D., et al. (2000). "Limited engraftment capacity of bone marrow-derived mesenchymal cells following T-cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation." Blood **96**(10): 3637-3643.
49. Cohen, J. L. and M. Sudres (2009). "A Role for Mesenchymal Stem Cells in the Control of Graft-Versus-Host Disease." Transplantation **87**(9): S53-S54.
50. Cohen, Y. and A. Nagler (2004). "Umbilical cord blood transplantation - How, when and for whom?" Blood Reviews **18**(3): 167-179.
51. De Lima, M., et al. (2009). "Rapid Engraftment of Neutrophils and Platelets with Mesenchymal Stem Cell Based Cord Blood (CB) Expansion (EXP)." Blood **114** (22).

52. De Lima, M., et al. (2010). "Mesenchymal Stem Cell (MSC) Based Cord Blood (CB) expansion (Exp) leads to rapid engraftment of platelets and neutrophils." Blood **116** (21).
53. De Lima, M. (2013). "Mesenchymal stromal cell expansion for cord-blood engraftment." Clinical Advances in Hematology and Oncology **11**(4): 248-250.
54. De Toni, F., et al. (2011). "Human Adipose-Derived Stromal Cells Efficiently Support Hematopoiesis In Vitro and In Vivo: A Key Step for Therapeutic Studies." Stem Cells and Development **20**(12): 2127-2138.
55. Devos, T. (2013). "Mesenchymal stromal cells in hematology: Clinical applications. [Dutch] Mesenchymale stromale cellen in de hematologie: Klinische toepassingen." Tijdschrift voor Geneeskunde **69**(4): 177-180.
56. Dignan, F. L., et al. (2012a). "Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease." British Journal of Haematology **158**(1): 30-45.
57. Dignan, F. L., et al. (2012b). "Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease." British Journal of Haematology **158**(1): 46-61.
58. Dominici, M., et al. (2001). "Bone marrow mesenchymal cells: Biological properties and clinical applications." Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents **15**(1): 28-37.
59. Doorn, J., et al. (2012). "Therapeutic Applications of Mesenchymal Stromal Cells: Paracrine Effects and Potential Improvements." Tissue Engineering Part B-Reviews **18**(2): 101-115.
60. Drabko, K., et al. (2013). "Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells may depend on secretion of IL-2 and IL-10 and inhibition of TNF-alpha in pediatric hematopoietic stem cell donors and recipients." Central European Journal of Immunology **38**(3): 358-362.
61. Duya, P., et al. (2013). "Stem cells for reprogramming: could hUMSCs be a better choice?" Cytotechnology **65**(3): 335-345.
62. El-Badri, N. S., et al. (2004). "Mesenchymal stem cells in autoimmune disease." Stem Cells and Development **13**(5): 463-472.
63. Fan, X. B., et al. (2008). "Optimization for dissociation and culture of mesenchymal stem cells derived from umbilical cord Blood." Progress in Biochemistry and Biophysics **35**(8): 905-913.
64. Fan, X. B., et al. (2009). "Optimization of Primary Culture Condition for Mesenchymal Stem Cells Derived from Umbilical Cord Blood with Factorial Design." Biotechnology Progress **25**(2): 499-507.
65. Fang, B., et al. (2006). "Treatment of severe therapy-resistant acute graft-versus-host disease with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells." Bone Marrow Transplantation **38**(5): 389-390.
66. Fang, B., et al. (2007a). "Treatment of resistant pure red cell aplasia after major ABO-incompatible bone marrow transplantation with human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells." American Journal of Hematology **82**(8): 772-773.
67. Fang, B., et al. (2007b). "Using human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as salvage therapy for hepatic graft-versus-host disease resembling acute hepatitis." Transplantation Proceedings **39**(5): 1710-1713.
68. Fang, B., et al. (2008). "Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells to reduce the risk of graft failure in a patient with refractory severe aplastic anemia." Acta Haematologica **119**(3): 162-165.
69. Fang, B., et al. (2009a). "Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells and to reduce the risk of graft failure in two children with severe aplastic anemia." Pediatric Transplantation **13**(4): 499-502.

70. Fang, B., et al. (2009b). "Mesenchymal stem cells for the treatment of refractory pure red cell aplasia after major ABO-incompatible hematopoietic stem cell transplantation." Annals of Hematology **88**(3): 261-266.
71. Fang, B., et al. (2009c). "Resolution of refractory chronic autoimmune thrombocytopenic purpura following mesenchymal stem cell transplantation: a case report." Transplantation Proceedings **41**(5): 1827-1830.
72. Fazekasova, H., et al. (2011). "Placenta-derived MSCs are partially immunogenic and less immunomodulatory than bone marrow-derived MSCs." Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine **5**(9): 684-694.
73. Fernandez, M. N. (2009). "Improving the outcome of cord blood transplantation: use of mobilized HSC and other cells from third party donors." British Journal of Haematology **147**(2): 161-176.
74. Forslow, U., et al. (2012). "Treatment with mesenchymal stromal cells is a risk factor for pneumonia-related death after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." European Journal of Haematology **89**(3): 220-227.
75. Fouillard, L., et al. (2003). "Engraftment of allogeneic mesenchymal stem cells in the bone marrow of a patient with severe idiopathic aplastic anemia improves stroma." Leukemia **17**(2): 474-476.
76. Fouillard, L., et al. (2007). "Infusion of allogeneic-related HLA mismatched mesenchymal stem cells for the treatment of incomplete engraftment following autologous haematopoietic stem cell transplantation." Leukemia **21**(3): 568-570.
77. Fouillard, L., et al. (2013). "Innovative cell therapy in the treatment of serious adverse events related to both chemo-radiotherapy protocol and acute myeloid leukemia syndrome: The infusion of mesenchymal stem cells post-treatment reduces hematopoietic toxicity and promotes hematopoietic reconstitution." Current Pharmaceutical Biotechnology **14**(9): 842-848.
78. Frenette, P. S., et al. (2013). "Mesenchymal Stem Cell: Keystone of the Hematopoietic Stem Cell Niche and a Stepping-Stone for Regenerative Medicine." Annual Review of Immunology, Vol 31 **31**: 285-316.
79. Fu, Y. W., et al. (2013). "Reduced intensity conditioning and co-transplantation of unrelated peripheral stem cells combined with umbilical cord mesenchymal stem/stroma cells for young patients with refractory severe aplastic anemia." International Journal of Hematology **98**(6): 658-663.
80. Gao, L. and J. M. Wang (2005). "Immunomodulation of bone marrow mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation--review." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **13**(5): 907-910.
81. Garcia-Castro, J., et al. (2008). "Mesenchymal stem cells and their use as cell replacement therapy and disease modelling tool." Journal of Cellular and Molecular Medicine **12**(6B): 2552-2565.
82. Gennery, A. R. and A. J. Cant (2007). "Cord blood stem cell transplantation in primary immune deficiencies." Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology **7**(6): 528-534.
83. Ghavamzadeh, A., et al. (2010a) Co-transplantation of HLA-matched related donors culture-expanded mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cells in thalassemia major patients. ABMT 2010 Annual Meeting Abstract 150 Annual Meeting of the American Society for Blood and Marrow Transplantation, BMT Tandem Meetings, Orlando, Florida, 24-28 February 2010.
84. Ghavamzadeh, A., et al. (2010b). "CO-transplantation of HLA-matched related donors culture-expanded mesenchymal stromal cells and hematopoietic stem cells in thalassemia major patients." Biology of Blood and Marrow Transplantation **16** (2 SUPPL 2): S214.
85. Gonzalez-Vicent, M. and M. A. Diaz (2012). "Unrelated cord blood transplantation in adolescent and young adults with hematologic malignancies." Leukemia Research **36**(2): 123-124.
86. Gonzalo-Daganzo, R., et al. (2009). "Results of a pilot study on the use of third-party donor mesenchymal stromal cells in cord blood transplantation in adults." Cytotherapy **11**(3): 278-288.

87. Gregory, C. A. (2007). "More progress defining the crosstalk between multiple myeloma and mesenchymal stem cells of the bone marrow." Leukemia & Lymphoma **48**(10): 1896-1897.
88. Guo, M., et al. (2009). "A Modified Haploidentical Nonmyeloablative Transplantation without T Cell Depletion for high-Risk Acute Leukemia: Successful Engraftment and Mild GVHD." Biology of Blood and Marrow Transplantation **15**(8): 930-937.
89. Habib, H. S., et al. (2011). "Therapeutic applications of mesenchymal stroma cells in pediatric diseases: Current aspects and future perspectives." Medical Science Monitor **17**(11): RA233-RA239.
90. Hao, L., et al. (2012). "Mesenchymal stromal cells for cell therapy: besides supporting hematopoiesis." International Journal of Hematology **95**(1): 34-46.
91. Herrmann, R., et al. (2012). "Mesenchymal stromal cell therapy for steroid-refractory acute and chronic graft versus host disease: a phase 1 study." International Journal of Hematology **95**(2): 182-188.
92. Hodgkinson, C. P., et al. (2010). "Genetic Engineering of Mesenchymal Stem Cells and Its Application in Human Disease Therapy." Human Gene Therapy **21**(11): 1513-1526.
93. Iyer, S. S. and M. Rojas (2008). "Anti-inflammatory effects of mesenchymal stem cells: novel concept for future therapies." Expert Opinion on Biological Therapy **8**(5): 569-581.
94. Jacobs, S. A., et al. (2013). "Immunological characteristics of human mesenchymal stem cells and multipotent adult progenitor cells." Immunology and Cell Biology **91**(1): 32-39.
95. Jaganathan, B. G., et al. (2010). "Effects of MSC co-injection on the reconstitution of aplastic anemia patient following hematopoietic stem cell transplantation." Leukemia **24**(10): 1791-1795.
96. Jagannadh, C. A., et al. (2013). "Mesenchymal stem cell's in therapy- A review." International Journal of Pharmacy and Technology **5**(2): 2675-2681.
97. Jitschin, R., et al. (2013). "Alterations in the Cellular Immune Compartment of Patients Treated with Third-Party Mesenchymal Stromal Cells Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation." Stem Cells **31**(8): 1715-1725.
98. Kassem, M., et al. (2004). "Mesenchymal stem cells: Cell biology and potential use in therapy." Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology **95**(5): 209-214.
99. Keating, A. (2006). "Mesenchymal stromal cells." Current Opinion in Hematology **13**(6): 419-425.
100. Kebriaei, P., et al. (2009) Adult human mesenchymal stem cells added to corticosteroid therapy for the treatment of acute graft-versus-host disease. Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation **15**, 804-811 DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.012
101. Kelly, S. S., et al. (2010). "Overcoming the barriers to umbilical cord blood transplantation." Cytotherapy **12**(2): 121-130.
102. Kemp, K. C., et al. (2005). "Bone marrow-derived mesenchymal stem cells." Leukemia & Lymphoma **46**(11): 1531-1544.
103. Kemp, K., et al. (2010). "Chemotherapy-induced mesenchymal stem cell damage in patients with hematological malignancy." Annals of Hematology **89**(7): 701-713.
104. Keyser, K. A., et al. (2007). "Comparison of mesenchymal stem cells from different tissues to suppress T-Cell activation." Cell Transplantation **16**(5): 555-562.
105. Keyßer, G., et al. (2009). "Therapeutic application of mesenchymal stromal cells in autoimmune disease." Zeitschrift Fur Rheumatologie **68**(3): 220-227.

106. Kharbanda, S., et al. (2014). "Unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with hemoglobinopathies using a reduced-intensity conditioning regimen and third-party mesenchymal stromal cells." Biology of Blood & Marrow Transplantation **20**(4): 581-586.
107. Kim, E. J., et al. (2013). "The potential use of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation." Experimental and Molecular Medicine **45**: 10.
108. Kim, N. and S. G. Cho (2013a). "Clinical applications of mesenchymal stem cells." Korean Journal of Internal Medicine **28**(4): 387-402.
109. Kim, N., et al. (2013b). "Mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of graft-versus-host disease: Experiments and practice." Annals of Hematology **92**(10): 1295-1308.
110. Koc, O. N. and H. M. Lazarus (2001). "Mesenchymal stem cells: Heading into the clinic." Bone Marrow Transplantation **27**(3): 235-239.
111. Krampera, M., et al. (2013). "Immunological characterization of multipotent mesenchymal stromal cells-The International Society for Cellular Therapy (ISCT) working proposal." Cytotherapy **15**(9): 1054-1061.
112. Kuzmina, L. A., et al. (2012). "Multipotent mesenchymal stromal cells for the prophylaxis of acute graft-versus-host disease-A phase II study." Stem Cells International(968213).
113. Lalu, M. M., et al. (2012). "Safety of Cell Therapy with Mesenchymal Stromal Cells (SafeCell): A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials." PLoS ONE [Electronic Resource] **7**(10): 21.
114. Larsen, S. and I. D. Lewis (2011). "Potential therapeutic applications of mesenchymal stromal cells." Pathology **43**(6): 592-604.
115. Lazarus, H. M., et al. (1995) Ex vivo expansion and subsequent infusion of human bone marrow-derived stromal progenitor cells (mesenchymal progenitor cells): implications for therapeutic use. Bone Marrow Transplantation **16**, 557-564
116. Lazarus, H. M., et al. (2005). "Cotransplantation of HLA-identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in hematologic malignancy patients." Biology of Blood and Marrow Transplantation **11**(5): 389-398.
117. Le Blanc, K. (2002). "Mesenkymala stamceller. Basal vetenskap och framtida kliniska användningsomraden." Lakartidningen **99**(12): 1318-1321, 1324.
118. Le Blanc, K. and M. F. Pittenger (2005). "Mesenchymal stem cells: Progress toward promise." Cytotherapy **7**(1): 36-45.
119. Le Blanc, K. (2006a). "Mesenchymal stromal cells: Tissue repair and immune modulation." Cytotherapy **8**(6): 559-561.
120. Le Blanc, K. and O. Ringden (2006b). "Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation." Current Opinion in Immunology **18**(5): 586-591.
121. Le Blanc, K., et al. (2007). "Transplantation of mesenchymal stem cells to enhance engraftment of hematopoietic stem cells." Leukemia **21**(8): 1733-1738.
122. Le Blanc, K. and W. Fibbe (2008a). "A new cell therapy registry coordinated by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [4]." Bone Marrow Transplantation **41**(3): 319.
123. LeBlanc, K., et al. (2008b). "Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study." Lancet **371**(9624): 1579-1586.

124. Le Blanc, K. (2012). "Keynote: Immunomodulation by mesenchymal stem cells." Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine **6**: 285.
125. Lee, S. H., et al. (2011). "Cotransplantation of third party umbilical cord blood mesenchymal stem cells to promote engraftment in pediatric recipients of unrelated donor umbilical cord blood." Biology of Blood and Marrow Transplantation **1**: S169-S170.
126. Lee, S. T., et al. (2002). "Treatment of high-risk acute myelogenous leukaemia by myeloablative chemoradiotherapy followed by co-infusion of T cell-depleted haematopoietic stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells from a related donor with one fully mismatched human leucocyte antigen haplotype." British Journal of Haematology **118**(4): 1128-1131.
127. Li, X. H., et al. (2014). "Reduced intensity conditioning, combined transplantation of haploidentical hematopoietic stem cells and mesenchymal stem cells in patients with severe aplastic anemia." PLoS ONE [Electronic Resource] **9**(3): e89666.
128. Liu, K. Y., et al. (2009). "A randomized controlled Clinical study: Coinfusion of mesenchymal stem cells in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation can facilitate platelet recovery but fail to prevent GVHD." Haematologica **94**: 223-224.
129. Liu, Q., et al. (2012). "Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: A pilot prospective study." Blood **120** (21).
130. Liu, X. D., et al. (2012). "The outcome and safety of mesenchymal stem cells from bone marrow of a third party donor in treatment of secondary poor graft function following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Chung-Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chih: Chinese Journal of Hematology **33**(2): 98-102.
131. Locatelli, F., et al. (2008). "The changing role of stem cell transplantation in childhood." Bone Marrow Transplantation **41 Suppl 2**: S3-7.
132. Locatelli, F. (2009). "Improving cord blood transplantation in children." British Journal of Haematology **147**(2): 217-226.
133. Locatelli, F., et al. (2011). "Strategies to optimize the outcome of children given T-cell depleted HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation." Bailliere's Best Practice in Clinical Haematology **24**(3): 339-349.
134. Locatelli, F., et al. (2014). "Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Expert Opinion on Pharmacotherapy **15**(1): 23-36.
135. Lu, H., et al. (2008). "Successful combination therapy with infusion of allogeneic bone marrow mesenchymal stem cells and CAG regimen in hypoplastic relapsed acute myelogenous leukemia." Leukemia Research **32**(11): 1776-1779.
136. Ma, H. Z., et al. (2010). "Efficacy of cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in the treatment of severe aplastic anemia in two children and literature review." Journal of Xi'an Jiaotong University (Medical Sciences) **31**(4): 517-519.
137. Marigo, I. and F. Dazzi (2011). "The immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells." Seminars in Immunopathology **33**(6): 593-602.
138. Masuda, S. and J. C. Izpisua Belmonte (2013). "Cotransplantation of MSCs and HSCs." Transplantation **95**(10): e62-63.
139. Mattsson, J. (2008). "Recent progress in allogeneic stem cell transplantation." Current Opinion in Molecular Therapeutics **10**(4): 343-349.

140. McGuirk, J. P. and M. L. Weiss (2011). "Promising cellular therapeutics for prevention or management of graft-versus-host disease (a review)." Placenta **32**: S304-S310.
141. McIntosh, K. R., et al. (2013). "Evolution and future prospects of adipose-derived immunomodulatory cell therapeutics." Expert Review of Clinical Immunology **9**(2): 175-184.
142. McNiece, I. (2007). "Delivering cellular therapies: Lessons learned from ex vivo culture and clinical applications of hematopoietic cells." Seminars in Cell & Developmental Biology **18**(6): 839-845.
143. Meuleman, N., et al. (2008). "Reduced intensity conditioning haematopoietic stem cell transplantation with mesenchymal stromal cells infusion for the treatment of metachromatic leukodystrophy: a case report." Haematologica **93**(1): e11-13.
144. Meuleman, N., et al. (2009). "Infusion of mesenchymal stromal cells can aid hematopoietic recovery following allogeneic hematopoietic stem cell myeloablative transplant: a pilot study." Stem Cells & Development **18**(9): 1247-1252.
145. Mezey, E. (2011). "The Therapeutic Potential of Bone Marrow-Derived Stromal Cells." Journal of Cellular Biochemistry **112**(10): 2683-2687.
146. Mizer, J. C., et al. (2012). "Exogenous endothelial cells as accelerators of hematopoietic reconstitution." Journal of Translational Medicine **10**: 231.
147. Müller, I., et al. (2008) "Application of multipotent mesenchymal stromal cells in pediatric patients following allogeneic stem cell transplantation" Blood Cells, Molecules, and Diseases, Volume 40, Issue 1, January–February 2008, Pages 25-32, ISSN 1079-9796.
148. Muroi, K., et al. (2013). "Unrelated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stem cells for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a phase I/II study." International Journal of Hematology **98**(2): 206-213.
149. Nasef, A., et al. (2008). "Immunomodulatory effect of mesenchymal stromal cells: possible mechanisms." Regenerative Medicine **3**(4): 531-546.
150. Nauta, A. J. and W. E. Fibbe (2007). "Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells." Blood **110**(10): 3499-3506.
151. Newell, L. F., et al. (2014). "Adult adherent stromal cells in the management of graft-versus-host disease." Expert Opinion on Biological Therapy **14**(2): 231-246.
152. Ning, H., et al. (2009). "Reply to "reply to "The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rates in hematologic malignancy patients: Outcome of a pilot clinical study" by Ning H et al." by Behre et al." Leukemia **23**(1): 179-180.
153. Nishiwaki, S., et al. (2012). "Efficacy and safety of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells for supporting hematopoiesis." International Journal of Hematology **96**(3): 295-300.
154. O'Donoghue, K., et al. (2003). "Identification of fetal mesenchymal stem cells in maternal blood: implications for non-invasive prenatal diagnosis." Molecular Human Reproduction **9**(8): 497-502.
155. O'Donoghue, K. and J. Chan (2006). "Human fetal mesenchymal stem cells." Current Stem Cell Research & Therapy **1**(3): 371-386.
156. Or, R., et al. (2012). "Correction of post-transplant hematopoiesis by novel use of mesenchymal-like placental expanded cells (PLX) administered intra-muscular." Blood **120** (21).
157. Paczesny, S., et al. (2009). "Acute graft-versus-host disease: new treatment strategies." Current Opinion in Hematology **16**(6): 427-436.

158. Paina, O. V., et al. (2009). "Haploidentical SCT as a salvage therapy in hematological malignancies: A single center experience." Cellular Therapy and Transplantation **2** (5): 91.
159. Papewalis, C., et al. (2013). "Mesenchymal stem cells as cellular immunotherapeutics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Advances in Biochemical Engineering-Biotechnology **130**: 131-162.
160. Patel, S. A., et al. (2008). "Immunological properties of mesenchymal stem cells and clinical implications." Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis **56**(1): 1-8.
161. Patel, S. A. and P. Rameshwar (2011). "Stem cell transplantation for hematological malignancies: Prospects for personalized medicine and co-therapy with mesenchymal stem cells." Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine **9**(3): 229-239.
162. Paun, O. and H. M. Lazarus (2011). "Novel transplant strategies in adults with acute leukemia." Hematology - Oncology Clinics of North America **25**(6): 1319-1339, ix.
163. Pei, X. (2002). "Stem cell engineering: the new generation of cellular therapeutics." International Journal of Hematology **76** Suppl 1: 155-156.
164. Pelagiadis, I., et al. (2008). "Biologic characteristics of mesenchymal stromal cells and their clinical applications in pediatric patients." Journal of Pediatric Hematology Oncology **30**(4): 301-309.
165. Pelosi, E., et al. (2012). "Human umbilical cord is a unique and safe source of various types of stem cells suitable for treatment of hematological diseases and for regenerative medicine." Blood Cells Molecules & Diseases **49**(1): 20-28.
166. Pesmatzoglou, M., et al. (2013). "Could mesenchymal stromal cells have a role in childhood autoimmune diseases?" Immunological Investigations **42**(7): 639-656.
167. Phinney, D. G. & L. Sensebe (2013). "Mesenchymal stromal cells: Misconceptions and evolving concepts." Cytotherapy **15**(2): 140-145.
168. Poloni, A., et al. (2006). "Engraftment capacity of mesenchymal cells following hematopoietic stem cell transplantation in patients receiving reduced-intensity conditioning regimen." Leukemia **20**(2): 329-335.
169. Pontikoglou, C., et al. (2011). "Bone marrow mesenchymal stem cells: biological properties and their role in hematopoiesis and hematopoietic stem cell transplantation." Stem Cell Reviews **7**(3): 569-589.
170. Pourrajab, F., et al. (2013). "Molecular characteristics of bone marrow mesenchymal stem cells, source of regenerative medicine." International Journal of Cardiology **163**(2): 125-131.
171. Prather, W. R., et al. (2008). "Placental-derived and expanded mesenchymal stromal cells (PLX-I) to enhance the engraftment of hematopoietic stem cells derived from umbilical cord blood." Expert Opinion on Biological Therapy **8**(8): 1241-1250.
172. Prockop, D. J. and S. D. Olson (2007). "Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: let's not overlook some essential precautions." Blood **109**(8): 3147-3151.
173. Qiao, S. M., et al. (2013). "Curative effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells for treatment of acute graft-versus-host disease of children after allo-HSCT." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **21**(3): 716-720.
174. Remberger, M., et al. (2011). "Improved survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in recent years. A single-center study." Biology of Blood & Marrow Transplantation **17**(11): 1688-1697.
175. Resnick, I., et al. (2010). "MSC for the improvement of hematopoietic engraftment." Bone Marrow Transplantation **45**(3): 605-606.

176. Rezvani, A. R. and R. F. Storb (2008). "Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation." Journal of Autoimmunity **30**(3): 172-179.
177. Rezvani, A. R. and R. F. Storb (2012). "Prevention of graft-vs.-host disease." Expert Opinion on Pharmacotherapy **13**(12): 1737-1750.
178. Ringden, O. and K. Le Blanc (2005). "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: state of the art and new perspectives." APMIS **113**(11-12): 813-830.
179. Ringden, O., et al. (2007a). "Tissue repair using allogeneic mesenchymal stem cells for hemorrhagic cystitis, pneumomediastinum and perforated colon." Leukemia **21**(11): 2271-2276
180. Ringden, O. (2007b). "Immunotherapy by allogeneic stem cell transplantation." Advances in Cancer Research **97**: 25-60.
181. Ringden, O. (2009). "Mesenchymal stromal cells as first-line treatment of graft failure after hematopoietic stem cell transplantation." Stem Cells & Development **18**(9): 1243-1246.
182. Ringden, O., et al. (2011). "Improved survival after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in recent years." Bone Marrow Transplantation **46**: S167-S168.
183. Riordan, N. H., et al. (2007). "Cord blood in regenerative medicine: do we need immune suppression?" Journal of Translational Medicine **5**: 9.
184. Rizzo, R., et al. (2008). "Cotransplantation of mesenchymal cells and a higher relapse rate: a role for HLA-G molecules?" Leukemia **22**(12): 2273.
185. Rogers, I. and R. F. Casper (2003). "Stem cells: you can't tell a cell by its cover." Human Reproduction Update **9**(1): 25-33.
186. Rosenthal, J., et al. (2011). "Hematopoietic Cell Transplantation With Autologous Cord Blood in Patients With Severe Aplastic Anemia: An Opportunity to Revisit the Controversy Regarding Cord Blood Banking for Private Use." Pediatric Blood & Cancer **56**(7): 1009-1012.
187. Roufousse, C. A., et al. (2004). "Circulating mesenchymal stem cells." International Journal of Biochemistry & Cell Biology **36**(4): 585-597.
188. Rubtsov, Y. P., et al. (2012). "Regulation of Immunity via Multipotent Mesenchymal Stromal Cells." Acta Naturae **4**(1): 23-31.
189. Saki, N., et al. (2011). "Neoplastic Bone Marrow Niche: Hematopoietic and Mesenchymal Stem Cells." Cell Journal **13**(3): 131-136.
190. Saliba, R. M., et al. (2011). "Dynamics of recovery in double umbilical cord blood transplantation with an ex-vivo mesenchymal cell expanded unit: Faster recovery with engraftment of the expanded unit." Biology of Blood and Marrow Transplantation **1**: S318. Abstract 2011 BMT Tandem Meetings
191. Sanchez-Guijo, F. M., et al. (2012). "Allogeneic mesenchymal stem cell therapy for refractory cytopenias after hematopoietic stem cell transplantation." Transfusion **52**(5): 1086-1091.
192. Schaffler, A. and C. Buchler (2007). "Concise review: Adipose tissue-derived stromal cells - Basic and clinical implications for novel cell-based therapies." Stem Cells **25**(4): 818-827.
193. Schneiderman, J. (2008). "Non-pharmacologic strategies in hematopoietic stem cell transplantation." Current Pharmaceutical Design **14**(20): 1987-1996.
194. Seggewiss, R. and H. Einsele (2010). "Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update." Blood **115**(19): 3861-3868.

195. Sergeevicheva, V., et al. (2012). "Rapid recovery from chronic PRCA by MSC infusion in patient after major ABO-mismatched alloSCT." Case Reports in Medicine **2012**(862721).
196. Servais, S., et al. (2013). "Emerging drugs for prevention of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Expert Opinion on Emerging Drugs **18**(2): 173-192.
197. Si, Y. L., et al. (2011). "MSCs: Biological characteristics, clinical applications and their outstanding concerns." Ageing Research Reviews **10**(1): 93-103.
198. Si, Y., et al. (2014). "Efficacy and safety of human umbilical cord derived mesenchymal stem cell therapy in children with severe aplastic anemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective case series of 37 patients." Pediatric Hematology & Oncology **31**(1): 39-49.
199. Sideri, A., et al. (2011). "An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation." Haematologica-the Hematology Journal **96**(8): 1213-1220.
200. Slatter, M. A. and A. R. Gennery (2013). "Advances in hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency." Expert Review of Clinical Immunology **9**(10): 991-999.
201. Sordi, V. and L. Piemonti (2011). "Therapeutic plasticity of stem cells and allograft tolerance." Cytotherapy **13**(6): 647-660.
202. Sun, W. J., et al. (2012). "Cotransplant of HLA haploidentical peripheral blood stem cells and mesenchymal stem cells to treat a child with severe aplastic anemia." Chung-Hua Hsueh Yeh Hsueh Tsa Chih: Chinese Journal of Hematology **33**(3): 242.
203. Sundin, M., et al. (2009). "HSCT Recipients Have Specific Tolerance to MSC but not to the MSC Donor." Journal of Immunotherapy **32**(7): 755-764.
204. Svahn, B. M., et al. (2012). "Increased costs after allogeneic haematopoietic SCT are associated with major complications and re-transplantation." Bone Marrow Transplantation **47**(5): 706-715.
205. Takizawa, H., et al. (2012). "Demand-adapted regulation of early hematopoiesis in infection and inflammation." Blood **119**(13): 2991-3002.
206. Tisato, V., et al. (2007). "Mesenchymal stem cells of cord blood origin are effective at preventing but not treating graft-versus-host disease." Leukemia **21**(9): 1992-1999.
207. Tolar, J., et al. (2010). "Concise review: Hitting the right spot with mesenchymal stromal cells." Stem Cells **28**(8): 1446-1455.
208. Tolar, J., et al. (2011). "Mesenchymal Stromal Cells for Graft-Versus-Host Disease." Human Gene Therapy **22**(3): 257-262.
209. Tolar, J. and M. Tolar (2012). "Reinventing mesenchymal stromal cells." Cytotherapy **14**(4): 388-390.
210. Toubai, T., et al. (2009). "Mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation." Current Stem Cell Research & Therapy **4**(4): 252-259.
211. Uhlin, M., et al. (2012). "Mesenchymal stem cells inhibit thymic reconstitution after allogeneic cord blood transplantation." Stem Cells & Development **21**(9): 1409-1417.
212. Valtieri, M. and A. Sorrentino (2008). "The mesenchymal stromal cell contribution to homeostasis." Journal of Cellular Physiology **217**(2): 296-300.
213. Van den Berk, L. C. J., et al. (2008). "Mesenchymal stromal cells: tissue engineers and immune response modulators." Archivum Immunologiae Et Therapiae Experimentalis **56**(5): 325-329.

214. Vicente, D., et al. (2006). "Progenitor cells trapped in marrow filters can reduce GvHD and transplant mortality." Bone Marrow Transplantation **38**(2): 111-117.
215. Villaron, E. M., et al. (2004). "Mesenchymal stem cells are present in peripheral blood and can engraft after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation." Haematologica **89**(12): 1421-1427.
216. Von Bahr, L., et al. (2012). "Analysis of Tissues Following Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Humans Indicates Limited Long-Term Engraftment and No Ectopic Tissue Formation." Stem Cells **30**(7): 1575-1578.
217. Von Bonin, M., et al. (2009a). "Cotransplantation of third party MSC to facilitate engraftment of haploidentical stem cells in a patient having experienced graft-failure." Haematologica **94**: 475-476.
218. Von Bonin, M., et al. (2009b). "Third-party mesenchymal stem cells as part of the management of graft-failure after haploidentical stem cell transplantation." Leukemia Research **33**(12): e215-e217.
219. Von Bonin, M., et al. (2009c). "Treatment of refractory acute GVHD with third-party MSC expanded in platelet lysate-containing medium." Bone Marrow Transplantation **43**(3): 245-251.
220. Walenda, T., et al. (2010). "Co-culture with mesenchymal stromal cells increases proliferation and maintenance of haematopoietic progenitor cells." Journal of Cellular and Molecular Medicine **14**(1-2): 337-350.
221. Wang, H., et al. (2010). "Co-transfusion of haplo-identical hematopoietic and mesenchymal stromal cells to treat a patient with severe aplastic." Cytotherapy **12**(4): 563-565.
222. Wang, H., et al. (2013). "Hematopoietic stem cell transplantation with umbilical cord multipotent stromal cell infusion for the treatment of aplastic anemia-a single-center experience." Cytotherapy **15**(9): 1118-1125.
223. Wang, H., et al. (2012). "Cotransplantation of allogeneic mesenchymal and hematopoietic stem cells in children with aplastic anemia." Pediatrics **129**(6): e1612-1615.
224. Wang, L. and R. C. Zhao (2009). "Mesenchymal stem cells targeting the GVHD." Science in China Series C-Life Sciences **52**(7): 603-609.
225. Wang, R. P., et al. (2011). "[Research progress on immunologic mechanisms of mesenchymal stem cells for treatment of graft-versus-host disease]." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **19**(2): 550-553.
226. Wang, Z. H., et al. (2013). "[Clinical analysis of high risk and refractory malignant hematologic diseases treated with haploidentical hematopoietic stem cell transplantation combined with umbilical cord mesenchymal stem cells using modified conditioning regimen]." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **21**(5): 1224-1227.
227. Wu, K. H., et al. (2013a). "The role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation: from bench to bedside." Cell Transplantation **22**(4): 723-729.
228. Wu, K. H., et al. (2013b). "Clinical consideration for mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation." Transplantation **96**(12): e86-87.
229. Wu, T., et al. (2009). "Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells and peripheral blood stem cells cotransplantation in treatment of hematological malignant diseases." Chung-Hua Nei Ko Tsai Chih Chinese Journal of Internal Medicine **48**(5): 392-395.
230. Wu, Y., et al. (2013). "Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells with a myeloablative regimen for refractory/relapsed hematologic malignancy." Annals of Hematology **92**(12): 1675-1684.

231. Wu, Y., et al. (2014). "Cotransplantation of haploidentical hematopoietic and umbilical cord mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia: successful engraftment and mild GVHD." Stem Cell Research **12**(1): 132-138.
232. Xiao, Y., et al. (2013). "Efficacy and safety of mesenchymal stromal cell treatment from related donors for patients with refractory aplastic anemia." Cytotherapy **15**(7): 760-766.
233. Xu, L. X., et al. (2011). "Efficacy of haploidentical allogeneic bone marrow hematopoietic stem cell transplantation combined with umbilical cord blood derived mesenchymal stem cells for severe aplastic anemia." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **19**(5): 1241-1245.
234. Xu, L. X., et al. (2013). "[Transplantation of haploidentical-hematopoietic stem cells combined with two kind of third part cells for chronic aplastic anemia: one case report]." Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi **21**(6): 1522-1525.
235. Yan, C. H., et al. (2013). "Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells as Vehicles of CD20-Specific TRAIL Fusion Protein Delivery: A Double-Target Therapy against Non-Hodgkin's Lymphoma." Molecular Pharmaceutics **10**(1): 142-151.
236. Yi, T. and S. U. Song (2012). "Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stem Cells and Their Therapeutic Applications." Archives of Pharmacal Research **35**(2): 213-221.
237. Zhang, C., et al. (2011). "Granulocyte-colony stimulating factor-mobilized mesenchymal stem cells: A new resource for rapid engraftment in hematopoietic stem cell transplantation." Medical Hypotheses **76**(2): 241-243.
238. Zhang, C., et al. (2013). "Cellular mechanism for granulocyte-colony stimulating factor in the prevention of graft-versus-host disease in combined bone marrow and peripheral blood transplantation for hematological malignancies: the composition in collection." Transfusion & Apheresis Science **48**(1): 3-9.
239. Zhang, G. L., et al. (2009). "Cotransplantation of haploidentical mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in the treatment of two child patients with refractory severe aplastic anemia." Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research **13**(36): 7171-7174.
240. Zhang, X., et al. (2010). "Cotransplantation of HLA-identical mesenchymal stem cells and hematopoietic stem cells in Chinese patients with hematologic diseases." International Journal of Laboratory Hematology **32**(2): 256-264.
241. Zhao, S. M., et al. (2010). "Immunomodulatory Properties of Mesenchymal Stromal Cells and Their Therapeutic Consequences for Immune-Mediated Disorders." Stem Cells and Development **19**(5): 607-614.

Vedlegg I: Forkortelser

Forkortelse – Engelsk betydning, Norsk betydning

ALL – acute lymphoblastic leukemia, akutt lymfatisk leukemi

AMK – acute myeloid leukemia, akutt myeloid leukemi

BM – bone marrow, benmarg

BMT – bone marrow transplantation, benmargstransplantasjon

CBA – controlled before-and-after study, kontrollerte før- og etterstudier

CLL – chronic lymphocytic leukemia, kronisk lymfatisk leukemi

CML – chronic myeloid leukemia, kronisk myeloid leukemi

DFS – Disease free survival, sykdomsfri overlevelse

EBMT – European Society for blood and marrow transplantation,

Den europeiske foreningen for blod og marg transplantasjon

G-CSF – Granulocyte colony stimulating factor

GvHD – Graft versus host disease, graft-versus-vert sykdom

GvL – Graft versus leukemia effect, graft-versus-leukemia effekt

HCT – historic controlled trials, historisk kontrollerte studier

HLA – Human leukocyte antigen, humant leukocyt antigen

HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, hematopoietisk stamcelletransplantasjon

HSC – hematopoietic stem cells, hematopoietiske stamceller

i.v. – intravenous, intravenøs

MNC's – Mononuclear cells, mononukleære celler

MSCs – Mesenchymal stem cells, mesenkymale stromale stamceller

ISCT – The International Society for Cellular Therapy,

Den internasjonale foreningen for celleterapi

MDS – myelodysplastic syndrome, myelodysplasisk syndrom

MM – multiple myeloma, multiple myelomer

NHL – Non-Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkins lymfom

NRCT – non-randomized controlled trial, ikke-randomiserte kontrollerte studie

NRS – non-randomized studies, ikke-randomiserte studie

OS – overall survival, total overlevelse

PBMC – Peripheral blood mononuclear cells, perifere mononukleære blodceller

PBSC – Peripheral blood stem cells, stamceller i perifert blod

Q-RCT – quasi-randomized controlled trial, kvasi-randomisert kontrollerte studier

RCT – randomized controlled trial, randomisert kontrollert studie

SC – stem cells, stamceller

SCT – stem cell transplantation, stemcelletransplantasjon

UCB – umbilical cord blood, navlestrengsblod

UPN – Unique patient number, unikt pasient nummer

WBC – White blood cell, hvite blodceller

WHO – World Health Organization, Verdens helseorganisasjon

Vedlegg II: Personlig kommunikasjon J. Barrett

Emne: Re: Systematic reviews in Cytotherapy?

Dato: 2015-02-16 18:34

Frå: Barrett, John

Til: Bollard, Catherine, Kimberley.Hatfield@k2.uib.no

Dear Kimberley, we will be happy to receive a review on this topic. Please note: all review articles whether solicited or unsolicited are sent out for review by experts in the field.

Acceptance is based on novelty and importance of the topic, balance and comprehensiveness and readability.

Reviews should not exceed 6000 words and 200 references. We encourage brevity and generous use of figures and tables.

With best wishes

John Barrett, Senior Editor Cytotherapy.

Vedlegg III: Personlig kommunikasjon L.M. Ball

from: **L.M.Ball@lumc.nl**
to: meretekallekleiv@gmail.com

date: Thu, Mar 5, 2015 at 1:48 PM
subject: RE: questions regarding the article "Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation"

Dear Merete

Thank you for your email.

I enclose the final version of the protocol as submitted and approved by our institution (this study began before the Dutch CCMO approval or Eudracit number was required)

I also enclose a limited data set which includes the diagnosis and conditioning treatment of all included published patients

We no longer use this co transplantation method having switched to gamma delta selection (as first described by Rupert Handretinger from Tübingen)

I do not know of any other on going research in haploidentical MSC co transplantation at this moment

If I can be of any further assistance please do not hesitate to contact me and thank you for including my study in your analyses

I wish you all success with your degree

Kind regards

Lynne

Dr Lynne M Ball MD PhD FRCP FRCPath FRCPC

Senior Specialist Pediatric Hemato-oncologist

Department of Pediatrics Hemato-oncology and Stem Cell Transplantation

Willem Alexander Children's Hospital

Leiden University Medical Center

Albinusdreef 2

2300RC

Leiden, the Netherlands

Vedlegg IV: Seleksjonsskjema for fulltekstpublikasjoner

Vurdert av: Merete Kimberley

Dato:

Studie ID	
Tittel	
Førsteforfatter	
Publisert hvor og når	
Språk	
Funnet hvor/hvordan	

Egenskaper ved studien		Ja	Nei	Uklart
Studiedesign	randomisert kontrollert studie (RCT)			
	kvasi-randomisert kontrollerte studier (Q-RCT)			
	ikke-randomiserte kontrollerte studier (NRCT)			
	kontrollerte før- og etterstudier (CBA)			
	historisk kontrollerte studier (HCT)			
Populasjon	Mennesker med hematologisk sykdom/diagnose inkl?			
Intervensjon	Allogen HSCT type:			
	<ul style="list-style-type: none"> • HSCT m beinmargshøsting BM • HSCT m perifert mobilisert PBSC • HSCT m navlestrengsblod UCT 			
	MSC 1. dose infudert innenfor -24t - +48 timer HSCT?			
	MSC kilde:			
Sammenligning	Allogen HSCT			
	Allogen HSCT + placebo			
Utfallsmål	(Minimum ett av utfallsmålene nevnt i prosjektbeskrivelsen må være tilstede for videre vurdering av inklusjon).			
	Engraftment (hematopoietic recovery)			
	GVHD			
	Tilbakefall			
	Overlevelse			

Konklusjon: (kryss av)		Dersom eksklusjon, noter årsak her:
Ekskluderes:		
Til kvalitetsvurdering:		
Review – les referanser		<input type="checkbox"/> Design <input type="checkbox"/> Populasjon <input type="checkbox"/> Intervensjon <input type="checkbox"/> Sammenligning <input type="checkbox"/> Utfall

Vedlegg V: Kritisk vurdering av inkluderte studier

1 Ball et al., 2007 -HCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	Clinician invited patient to participate in trial if lacking HLA-match donor (p. 2764).	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participant for historic control group	Controls “were selected for an equivalent number of CD34+ cells infused and matched for transplant indication. There was no significant difference between patients and controls in terms of age, sex, malignant versus nonmalignant disease, method of CD34+ cell selection and number of CD3+ infused” (p. 2766).	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	Time period difference 10/2004 – 2/2007 vs. 3/1998 - 10/2004. No differences in co-intervention reported. “Since the follow-up of patients in the study group is shorter (range 3-28 months,) than that historic controls (range 32-110 months), both relapse rate and probability of overall survival in the study cohort and in controls are not comparable” (p.2766).	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing outcome data.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	“The procedure was intended to reduce graft failure rate” (p. 2764). This pre-specified primary outcome has been reported. Full study protocol available on email. Endpoints/outcomes have been reported.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (HCT).	Low / Unclear / High risk of bias

2 Baron et al., 2010 - HCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	"Patients older than 55 years of age, and those with comorbid conditions precluding myeloablative conditioning were eligible for the study if they had 1 of the following hematologic malignancies: acute leukemia in complete remission, chronic myelogenous leukemia unresponsive to imatinib (or imatinib intolerance) but not in blast crisis, myeloproliferative disorder not in blast crisis and not with extensive myelofibrosis, myelodysplastic syndrome with <5 % BM blasts at the time of HCT, high risk multiple myeloma (MM), chronic lymphocytic leukemia, or lymphoma. Exclusion criteria included HIV seropositivity, age of >75 years, terminal organ failure except for renal failure (dialysis acceptable), uncontrolled infection, arrhythmia or hypertension, previous radiation therapy precluding the use of 2 Gy total body irradiation (TBI), and presence of a HLA-matched donor fit to donate PBSC." p839	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	"Sixteen consecutive patients given HLA mismatched unmanipulated PBSCs from unrelated donors following Flu and 2 Gy TBI between May 2002 and August 2006 were included in a historic control group (we thus excluded patients given HLA mismatched CD8-depleted PBSCs [5] and those conditioned with 4 Gy TBI, to have a historic group as comparable as possible to the study group). P. 840	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	Difference in time period. 01/2007 – 08/2008 for intervention group, and 05/2002 – 08/2006 for control group. Pts for control group selected to keep preparation/conditions "groups as comparable as possible to the study group." P840. "Postgrafting immunosuppression and infection prophylaxis was similar to what was done in the MSC group." p841. Timing of outcome assessment appears similar. Follow-up time appears similar.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	All patients accounted for.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	"The study was also registered to ClinicalTrials.gov (protocol # NCT00504803)." p. 839. Primary and secondary outcomes have been reported in the pre-specified way.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (HCT).	Low / Unclear / High risk of bias

3 Bernardo et al., 2011 - HCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	"Patients with hematological disorders scheduled for UCBT selected". Further criteria/method unclear.	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	"13 patients were compared with those obtained in a group of 39 historical controls transplanted in one of the tree centers and matched as closely as possible for original disease and type of UCB donor used"(p. 201).	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	"any positive effect of MSCs in children undergoing UCBT in our study may have been also obscured by the use of G-CSF in historical controls" indicates that intervention and historical group not underwent comparable treatment after transplantation . Outcome relapse: follow-up time comparable.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing outcome data.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (HCT).	Low / Unclear / High risk of bias

4 Lee, et al. 2013 - HCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	"From August 2008 to October 2009, children with acute leukemia undergoing unrelated UCBT were enrolled in this study, which explored co-transplantation with third-party UCB-derived ex vivo expanded MSCs" p.1040	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	"The results of the study were compared with those of historical controls who received UCBT alone. UCBT was performed if no suitable HLA-matched sibling or unrelated donor was available in both groups." p.1041	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	"There was no significant difference between patients and controls in terms of age at transplantation, underlying disease, disease status prior to the HSCT and number of double-unit UCBT." p.1041	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing data. All patients have been accounted for.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol "registered at ClinicalTrials.gov with identifier number NCT00823316." p. 1041. "Primary outcome: Day of neutrophil engraftment - Day of platelet engraftment - Evaluation of chimerism - Evaluation of engraftment rate [Time Frame: 28 and 100 days]" "secondary outcome: aGVHD grade [Time Frame: 100 days]" Outcome has been reported.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (HCT).	Low / Unclear / High risk of bias

Link to protocol <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00823316?term=NCT00823316&rank=1>

5 Liu et al., 2011 – RCT open-label

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	<p>“The study was an open-label, randomized clinical trial wherein the enrolled patients were randomly separated into 2 groups.” P. 1680</p> <p>Insufficient information about the random sequence generation.</p>	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Procedure used to conceal allocation not reported. Insufficient information to permit judgment.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Study design defined as an open label study and blinding aren't reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Study design defined as an open label study and blinding aren't reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Study design defined as an open label study and blinding aren't reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing outcome data.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	The study appears to be free of other sources of bias.	Low / Unclear / High risk of bias

6 MacMillan et al., 2009 - HCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	<p>"To be eligible for the study, patients had to be ≤ 18 years of age, have high-risk ALL, high-risk AML or juvenile myelomonocytic leukemia. Further eligibility criteria included having a 3–4/6 HLA-matched parental MSC donor, a 4–6/6 HLA-matched unrelated UCB donor with a dosage of 1.0×10^7 nucleated cells/kg recipient, adequate organ function and an ECOG performance status of 0–1 or Karnofsky score of >70. Patients were excluded if they had a HLA-identical related or unrelated marrow donor, had a history of invasive fungal infection within 6 months, had an active infection at the time of transplant, were enrolled on other investigational agent concurrently or had any medical condition in the opinion of the clinical investigator that would interfere with the evaluation of the patient." p 448</p>	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	<p>"Transplant outcomes were compared with those of a cohort of similar patients treated at our institution during the same period, in exactly the same manner except that they did not receive MSCs." p 449</p>	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	<p>Time period for intervention and comparison group are the same, 05/200 – 06/2002.</p> <p>Co-interventions/treatments/other conditions are most likely similar. However little information about historic control group and outcome.</p>	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	<p>"Seven patients did not receive MSC infusions because UCBT did not occur (n=3), UCBT occurred at a different center (n=1) or because of insufficient MSC availability at the time the patient was ready for transplantation (n=3)". P.449.</p> <p>Survival and relapse rate in control group not reported.</p>	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (HCT). "The trial was sponsored by Osiris Therapeutics (Baltimore, MD, USA)."p. 448. Osiris Therapeutics performed MSC isolation and culture expansion.	Low / Unclear / High risk of bias

7 Ning et al., 2011 – RCT open-label

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	“Patients were enrolled and allocated into two groups by using stratified random method, according to the enrolled time, age, disease types, stage and prognosis”. P. 593. Insufficient information about the sequence generation process.	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Procedure used to conceal allocation not reported. Insufficient information to permit judgment.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Study design defined as an open label study and blinding aren’t reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Study design defined as an open label study and blinding aren’t reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Study design defined as an open label study and blinding aren’t reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing outcome data.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	The study appears to be free of other sources of bias.	Low / Unclear / High risk of bias

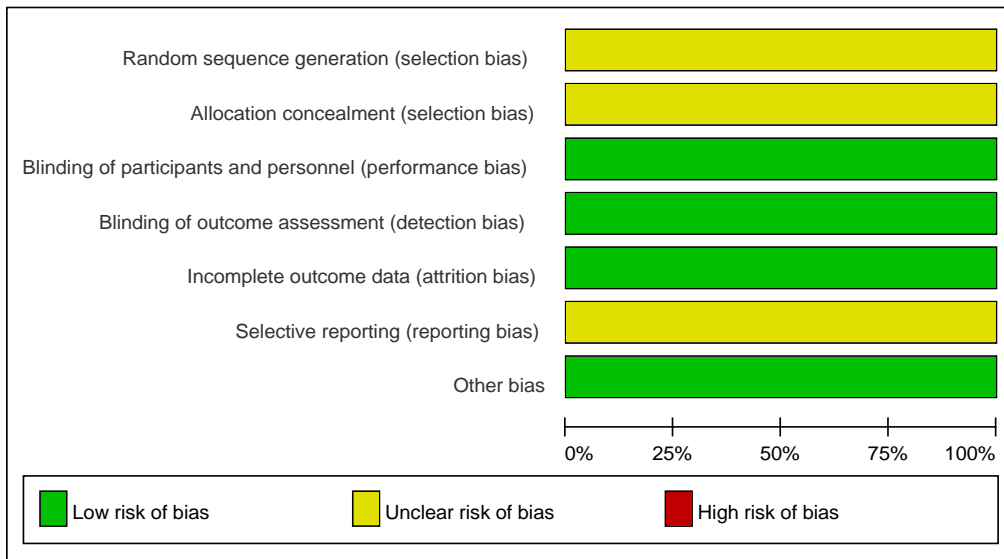
8 Wu, K. H. et al. (2013) - NRCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Non randomized trial	Low / Unclear / High risk of bias
Selection or criteria for enrollment of participants for the intervention	"In this prospective study, patients who needed HSCT but lacked HLA-matched sibling or unrelated donors were enrolled." p. 776	Low / Unclear / High risk of bias
Selection of participants for historic control group	"Control patients were those receiving CBT alone during the same period." p. 776.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Comparison between intervention group and the historical control group	"There was no significant difference in age at the time of transplantation, gender, original diseases, and cell doses of total nucleated cells and CD34 cells within cord blood between these two groups (Table 2)." p. 774 "The conditioning regimen for patients with SAA was cyclophosphamide (50 mg/kg/day for 4 days), fludarabine (30 mg/m2/day for 5 days), and total body irradiation (200 cGy for 1 day). Patients with A-thalassemia major were treated with intravenous busulfan (1 mg/kg every 6 hr for 4 days) and cyclophosphamide (50 mg/kg/day for 4 days). Patients with AML received busulfan (1 mg/kg every 6 hr for 4 days) and cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days) as conditioning. Conditioning regimen for patients with ALL was cyclophosphamide (60 mg/kg/day for 2 days), etoposide (30 mg/kg/day for 1 day), and total body irradiation (200 cGy twice a day for 3 days)." p.777. Unknown follow-up time for ctr. gr.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	Insufficient information about patient outcome in controlgroup.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	Study has a potential risk of bias related to the specific study design used (Non-randomized controlled trial).	Low / Unclear / High risk of bias

9 Wu, K. H., et al. (2013) – RCT

Domain	Description	Judgment
Sequence generation	"Children with high-risk leukemia but lacking HLA-matched siblings or unrelated donors were enrolled in this study at the China Medical University Hospital." "We prospectively randomized patients to receive cotransplantation of CB and UCMSCs or CBT alone." "Patients who received CBT alone were enrolled as the control group." p 2043. Insufficient information about the sequence generation process.	Low / Unclear / High risk of bias
Allocation concealment	Procedure used to conceal allocation not reported. Insufficient information to permit judgment.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of participants	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of personnel	Blinding not reported in article. Probably no blinding due to procedure. However, unlikely that outcome and outcome measurement would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Blinding of outcome assessors	Blinding not reported in article. However, unlikely that outcome and outcome measurement are would be influenced by lack of blinding.	Low / Unclear / High risk of bias
Incomplete outcome data	No missing outcome data.	Low / Unclear / High risk of bias
Selective outcome reporting	Protocol reference is not available. Insufficient information to evaluate further.	Low / Unclear / High risk of bias
Other potential threats to validity	The study appears to be free of other sources of bias.	Low / Unclear / High risk of bias

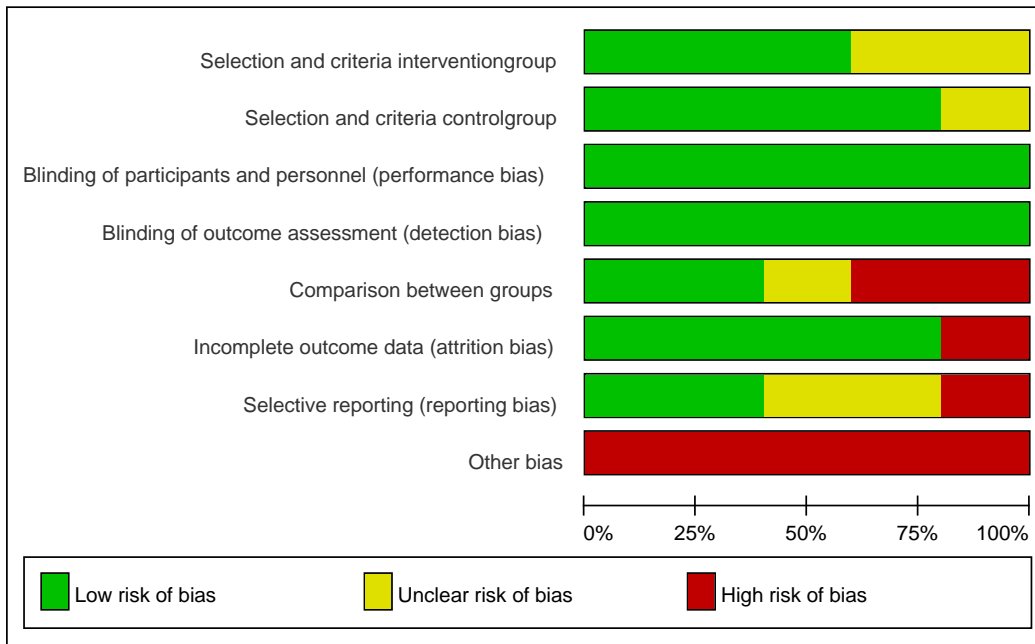
Vedlegg VI: RoB figurer fra Review Manager



Figur 1 RoB graf for RCT studier

	Wu 2013	Ning 2008	Liu 2011	
	?	?	?	Random sequence generation (selection bias)
	?	?	?	Allocation concealment (selection bias)
	+	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	+	+	+	Incomplete outcome data (attrition bias)
	?	?	?	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	Other bias

Figur 2 RoB tabell for RCT studier



Figur 3 RoB graf for NRS studier

Study	Selection and criteria interventiongroup	Selection and criteria controlgroup	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Comparison between groups	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Macmillian 2009	?	?	+	+	?	-	-	-
Lee 2013	+	+	+	+	+	+	+	-
Bernardo 2011	?	+	+	+	-	+	?	-
Baron 2010	+	+	+	+	+	+	+	-
Ball 2007	+	+	+	+	-	+	?	-

Figur 4 RoB for NRS studier