

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

Kardiale Stammzelltherapie in der ischämischen Kardiomyopathie // Cardiac Stem Cell Therapy in Ischemic Cardiomyopathy

Traxler D, Müller C, Spannauer A

Gyöngyösi M

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2018; 25

(9-10), 242-248

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



ÖKG
Österreichische
Kardiologische
Gesellschaft

Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®

Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Kardiologie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

Kardiale Stammzelltherapie in der ischämischen Kardiomyopathie

D. Traxler, C. Müller, A. Spannauer, M. Gyöngyösi

Kurzfassung: Verbesserte Therapiemöglichkeiten haben die Mortalität des akuten Myokardinfarktes und der Herzinsuffizienz deutlich gesenkt. Als Konsequenz dessen steigt jedoch die Anzahl der Patienten mit austherapierter chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz, welchen keine weiteren etablierten Therapiemöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Die kardiale Regenerationstherapie mit Stammzellen für Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie wurde in den vergangenen Jahren intensiv erforscht. Viele Studien zeigten eine Verbesserung der klinischen Parameter (z. B. linksventrikuläre Auswurfraction, NYHA-Klassifikation, Belastungskapazität) und der Lebensqualität. Nichtsdestotrotz sind die Ergebnisse nach kritischem Studium der aktuellen Literatur widersprüchlich. Dies ist vor allem auf die Verwendung verschiedener Stammzellarten, Applikationswege und unterschiedlicher Therapiezeitpunkte zurückzuführen. Die

SCIENCE-Studie (eine internationale Kooperation u. a. der Medizinischen Universität Wien), in die Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz inkludiert werden, soll dazu beitragen, den Stellenwert der kardialen Stammzelltherapie zu klären.

Schlüsselwörter: Stammzelltherapie, mesenchymale Stammzellen, kardiale Regeneration, ischämische Kardiomyopathie, chronische Herzinsuffizienz

Abstract: Cardiac Stem Cell Therapy in Ischemic Cardiomyopathy. Improved therapy of acute myocardial infarction and heart failure has drastically reduced mortality of ischemic heart disease. As a consequence, the number of patients suffering from chronic symptomatic heart failure to whom, apart from maximal medical treatment, no further established therapy options can be offered, has risen.

Cardiac regeneration therapy using stem cells in patients with chronic ischemic cardiomyopathy has been studied intensively within the past years. Studies have shown improved clinical parameters (e.g. left ventricular ejection fraction, NYHA classification, exercise capacity) and quality of life. Nevertheless critical review of current literature revealed contradictory results. This may be tied to use of different stem cell types, ways of application and varying time points of administration. The SCIENCE Study (an international cooperation i. a. at the Medical University of Vienna) including patient with symptomatic heart failure shall help to clarify cardiac stem cell therapy's status. **J Kardiologie 2018; 25 (9-10): 242-48.**

Key words: stem cell therapy, mesenchymal stem cells, cardiac regeneration, ischemic cardiomyopathy, chronic heart failure

■ Einleitung

Die ischämische Kardiomyopathie (iCMP) als Folge der koronaren Herzkrankheit (KHK) und des akuten Myokardinfarktes (MI) ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Sie stellt weltweit mit 7 Millionen Todesfällen jährlich die häufigste Todesursache dar [1]. In Österreich versterben daran ca. 15.000 Patienten/Jahr. Die hohe Prävalenz von bis zu 10 % bei Patienten > 70 Jahre stellt nicht nur eine große persönliche, sondern auch eine hohe volkswirtschaftliche Belastung dar [2, 3].

Das Ziel der Herzinsuffizienztherapie ist eine Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität, Prävention von Spitalsaufenthalten und Reduktion der Mortalität. Eine optimale Titration der Pharmakotherapie sowie die kardiale Resynchronisationstherapie führen zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [4]. Als Konsequenz der rückläufigen MI-Mortalität steigt die Zahl der Patienten mit symptomatischer chronischer Herzinsuffizienz, welchen keine weiteren etablierten Therapieoptionen zur Verfügung stehen [5, 6]. Die iCMP tritt als Folge eines Verlustes von viablen Kardiomyozyten und des daraus resultierenden Gewebumbaus auf [7]. Obwohl die Hypothese, dass das Herz ein Organ ohne Regenerationskapazität ist, bereits widerlegt wurde, sind linksventrikuläre mechanische Unterstützungssysteme (LVAD) und die Herztransplantation momentan noch die einzigen etablierten Optionen, um iCMP im Endstadium zu therapieren [4, 8, 9]. Neue Therapiemöglichkeiten sollen das

durch die Ischämie entstandene Zelldefizit mittels weniger invasiver Maßnahmen ausgleichen können. Die Therapie mit Stammzellen könnte dies theoretisch durch Regeneration von Herzmuskelgewebe erreichen [7].

■ Stammzelltherapie der ischämischen Kardiomyopathie

Eine Vielzahl von präklinischen und klinischen Studien, welche die Stammzelltherapie in der iCMP prüften, wurde bereits durchgeführt (Tab. 1). Die Ergebnisse dieser Studien zeigten einen positiven Effekt auf die Regeneration des Herzens, jedoch ist dieser noch limitiert; die Wirksamkeit der Zelltherapie muss daher verbessert werden [7]. Bedeutende Aspekte wie die Auswahl der Zellen, die Verabreichungsart, die Dosis oder der Injektionszeitpunkt der Zellen müssen noch geklärt werden [8]. Ziel ist es, sowohl die Retentionsrate der Zellen als auch deren Überleben im Gewebe zu erhöhen [10, 11].

Applikationsart

Ein wichtiger Aspekt für den Therapieerfolg ist die Verabreichungsart. Prinzipiell werden 4 Methoden unterschieden: intramyokardiale (i. m.), intrakoronare (i. c.) und intravenöse (i. v.) Injektion oder „tissue engineering“-basierte Systeme [7]. Die i. m.-Darreichung ist die am häufigsten gewählte Applikationsart bei Patienten mit Herzinsuffizienz und hat im Vergleich zur i. v.- oder i. c.-Administration die höchste Retentionsrate der injizierten Zellen [12].

Körpereigene oder körperfremde Zellen?

Zu Beginn wurden in klinischen Studien autologe (körpereigene) Stammzellen verwendet. Jedoch führten diese oft nur zu einem mäßigen Erfolg. In einer Meta-Analyse (31 randomisiert kontrollierte Studien [RCT], 1521 Patienten) wurden Sicherheit und Wirksamkeit der autologen Zelltherapie untersucht.

Eingelangt und angenommen: 18. Mai 2018; Pre-Publishing Online: 04. Juli 2018
Aus der Klinischen Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Denise Traxler, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien;
E-Mail: denise.traxler-weidenauer@meduniwien.ac.at

Diese war im Hinblick auf Mortalität, Rehospitalisierung, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), Symptomatik, Belastungskapazität und Lebensqualität überlegen. Die Hälfte der Studien entspricht jedoch nicht dem Prinzip von verblindeten RCTs. Die Autoren heben dennoch hervor, dass die Zelltherapie sicher ist und nur mit minimalen interventionsassoziierten Komplikationen einhergeht [13].

Die Verwendung von allogenen (körperfremden) Stammzellen von jungen und gesunden Spendern könnte den Therapieerfolg deutlich verbessern, da sich iCMP-Patienten meist in einem fortgeschrittenen Alter befinden und deren körpereigene Stammzellen bereits eine verminderte Regenerationskapazität aufweisen [7]. Außerdem unterliegen autologe Zelltherapien starken individuellen Schwankungen im Bezug auf Zellzahl und Regenerationskapazität [14]. Des Weiteren erleichtert die Verwendung von allogenen mesenchymalen Stammzellen (MSCs) (multipotente Vorläuferzellen verschiedener Zellarten) als „Off-the-shelf“-Produkt (z. B. direkt in Apotheken erhältlich) die Implementierung der Stammzelltherapie in die Praxis. MSCs werden vom Immunsystem kaum erkannt, sodass auch die Verabreichung von allogenen MSCs ein lediglich geringes Risiko birgt [7]. Allogene MSCs aus dem Fettgewebe („adipose derived stem cells“, ASCs) und dem Knochenmark („bone marrow-derived mesenchymale stem cells“, BM-MSCs) führten zu keinen schwerwiegenden Komplikationen, die auf die Herkunft oder Applikationsart der Zellen zurückführbar waren [15–17].

Auswahl der Zellart und Ergebnisse aus klinischen Studien

Unselektionierte Stammzellen aus dem Knochenmark und Fettgewebe

Die Auswahl der richtigen Zellart ist ausschlaggebend für den Erfolg der Therapie. Zu Beginn wurden vor allem unselektionierte Knochenmarkszellen („bone marrow cells“, BMCs) verwendet [14]. Die Therapie mit autologen BMCs stellte sich als sicher heraus [18–27]. Die Autoren zeigten in einigen Studien auch, dass es zu einer Zunahme der LVEF [19, 21, 22, 24, 25, 27], Belastungskapazität [20, 24], Kontraktilität [19] und einer Verminderung der Infarktgröße [25] und Symptomatik [19, 20, 24, 25, 27] in der Gruppe der mit BMC behandelten Patienten kam. Einem Großteil der durchgeführten Studien fehlte jedoch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [20] und es fand keine Randomisierung oder Verblindung statt [19, 21, 22, 25].

Die „Stromal Vascular Fraction“ (SVF) stellt eine heterogene Zellpopulation dar, welche aus dem Fettgewebe isoliert wird. In Studien zeigte sich ein Anstieg von LVEF [28], zurückgelegter Distanz beim 6-Minuten-Gehtest (6MGT) [28], Lebensqualität [29] und Belastungskapazität [30].

Selektionierte Knochenmarksstammzellen

Ebenfalls eine sehr heterogene Zellpopulation sind mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark („bone marrow-derived mononuclear cells“, BM-MNCs). Viele Studien berichten von einer Verbesserung der Symptomatik [31–33], LVEF [31, 32, 34, 35] und Lebensqualität [31] nach der Zelltherapie, dennoch fehlte der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [31–35]. Weitere Studien verglichen die Zelltherapie ungeblendet mit einer

Kontrollgruppe [36–42]. In diesen Studien sahen die Autoren ebenso einen positiven Effekt der Zelltherapie auf LVEF [36–40, 42, 43], 6MGT [41, 43], Symptomatik [38, 39, 42, 44] und Lebensqualität [44]. Auch bei direktem Vergleich mit einer Placebosubstanz zeigte sich die Therapie mit BM-MNCs überlegen [45–49]. Yao et al. hingegen konnten keine Wirksamkeit der BM-MNCs zeigen [50].

In der CELLWAVE-Studie wurden BM-MNCs mit Stoßwellentherapie kombiniert. Die Kombination aus Stoßwelle und nachfolgender Zelltherapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der LVEF und NYHA-Klassifikation [51].

Aus dem Knochenmark können auch spezifische Zellpopulationen wie CD133⁺-Zellen [52–55] oder „aldehyde dehydrogenase-bright“- (ALDH^{br}-) Zellen [56] isoliert werden. Auch die Applikation von CD133⁺-Zellen kann als sicher eingestuft werden [52–55]. Es konnte ein Anstieg der LVEF [52, 53] und des linksventrikulären endsystolischen Volumens (LVESV) [53, 55] sowie eine Verbesserung der Lebensqualität [52] und Symptomatik [52] gezeigt werden [52]. Jedoch waren in der Cardio133-Studie CD133⁺-Zellen Placebo in keinem der gemessenen Parametern überlegen [54]. Perin et al. untersuchten ALDH^{br}-Zellen und zeigten eine Verbesserung des LVESV [56].

Mesenchymale Stammzellen

MSCs sind BMCs im Hinblick auf ihre Wirksamkeit überlegen [7, 57]. MSCs sind leicht zu gewinnen und modifizieren, des Weiteren können sie einfach *in vitro* ohne Funktionsverlust und Änderung des Phänotyps expandiert werden [7]. Trotz des unterschiedlichen Gewebeansprungs sind BM-MSCs und ASCs im Bezug auf die regenerative Kapazität und Immunogenität vergleichbar. ASCs haben gegenüber BM-MSCs jedoch den Vorteil, dass erstere deutlich leichter und minimal invasiver zu gewinnen sind sowie die Proliferationsrate höher ist [7]. *In vivo* spielt vor allem der parakrine Effekt von injizierten MSCs die Hauptrolle für den Therapieerfolg. MSCs schütten Zytokine und Wachstumsfaktoren aus, sodass eine regenerative Kaskade ausgelöst wird. Kardiomyozyten werden vor Apoptose/Nekrose geschützt, Vorläuferzellen für Angio- und Kardiomyogenese rekrutiert und Fibrose und Narbenbildung reduziert [58].

Die MESAMI-1-Studie war eine Pilotstudie, welche die Therapie mit BM-MSCs untersuchte. Sie war sicher und es zeigte sich eine Verbesserung der Parameter LVEF, NYHA-Klassifikation und Lebensqualität [59]. Die Therapie mit autologen BM-MSCs zeigte sich auch bei dem Vergleich mit einer Kontrollgruppe überlegen [57, 60–62].

Bartunek et al. differenzierten in der C-Cure-Studie BM-MSCs unter Zugabe eines kardiopoietischen „Cocktails“ zu kardiopoietischen Stammzellen aus und zeigten gute Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit [63]. Aus BM-MSCs können ebenfalls CD133⁺-Zellen isoliert werden, die Autoren konnten jedoch lediglich die Sicherheit und Machbarkeit dieser Therapieoption nachweisen [64, 65].

Um die Implementierung der Stammzelltherapie in den klinischen Alltag zu erleichtern, werden allogene Zellen bevor-

zugt. Ascheim et al. prüften allogene Vorläuferzellen aus dem Knochenmark (BMPCs). Das allogene Zellprodukt war sicher, jedoch konnten die Autoren keine Verbesserung klinischer Parameter nachweisen [66]. In der TRIDENT-Studie wurden allogene CD105⁺-BM-MSCs intramyokardial appliziert. Es wurde ein Anstieg der LVEF und eine Reduktion der Infarktgröße beobachtet [67].

Bisherige Studien haben bereits gezeigt, dass die Therapie mit ASCs eine vielversprechende Option ist, um das Remodelling und die Entwicklung einer linksventrikulären Dysfunktion nach einem MI zu reduzieren [68]. In der MyStromalCell-Studie wurde eine verbesserte Belastungskapazität nach Therapie mit Endothelwachstumsfaktor A („vascular endothelial growth factor-A“, VEGF-A) stimulierten ASCs festgestellt [15].

Weitere Stammzellarten

Weitere Stamm- und Vorläuferzellen, die ebenfalls Gegenstand der kardialen Regenerationsforschung sind, jedoch aufgrund verschiedenster Charakteristika (starkes immunogenes/karzinogenes Potential, schlechte/r Ertrag/Effektivität, ethische Bedenken), in den Hintergrund traten, sind z. B. embryonale Stammzellen (ESCs), induziert pluripotente Stammzellen, endotheliale Vorläuferzellen, hämatopoetische Stammzellen und skelettale Myoblasten (SMs). Kardiale Stammzellen („cardiac stem cells“ und „cardiospheres“ [CSCs]) hingegen sind momentan die Favoriten für die kardiale Regenerationstherapie [7, 8].

Häufig wurden autologe Stammzellen aus dem Blut isoliert [69–76]. Die Applikation dieser Zellen resultierte ebenfalls in einer Verbesserung der LVEF-Symptomatik [69, 70, 73, 74, 76] und Belastungskapazität [71, 74]. Allerdings fehlte auch bei diesen Studien teilweise der Vergleich mit einer Kontrollgruppe [70, 73]. Losordo et al. konnten nach der Therapie mit CD34⁺-Stammzellen keinen Unterschied zur Placebogruppe zeigen [72].

Die Gabe von Stamm-/Vorläuferzellen aus quergestreiftem Muskelgewebe resultierte in einem Anstieg der LVEF [77], einer Verbesserung der Symptomatik [78] und der Belastungskapazität [78], doch wurden die Ergebnisse nicht mit Kontrollpatienten verglichen.

In Studien erwies sich die Applikation von CSCs/CPCs als sicher und wirksam [79–82], die SCIPIO-Studie [79, 80] warf jedoch eine gewisse methodische Problematik auf.

■ Die Zukunft der Stammzelltherapie in Österreich – die SCIENCE-Studie

Obwohl die Ergebnisse einiger kleinerer Studien auf einen positiven Effekt der Stammzelltherapie bei Herzinsuffizienz hinweisen, ist sie bis dato noch nicht für die Routinetherapie zugelassen. Bisherige Studien zeigten ein inkohärentes Bild bezüglich der Effektivität der Stammzelltherapie, da vor allem ältere Studien methodische Defizite (fehlende/falsch gewählte Kontrollgruppe, „open-label design“, kleine Patientenzahl) aufweisen, sodass Ergebnisse aus diesen schwer zu interpretieren sind. Rezenter Studien untersuchten vor allem die Applikation von MSCs, zuletzt auch allogener Zellen. Experten sehen in der Verwendung von allogenen Zellen einen großen

Vorteil, da diese keinen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Um die Rolle der Stammzelltherapie endgültig zu klären, bedarf es großer, randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien.

Bis 2020 wird an 6 europäischen Zentren (auch an der Medizinischen Universität Wien) die SCIENCE-Studie (NCT02673164) durchgeführt. Diese ist eine von der EU geförderte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie, welche die Therapie mit allogenen ASCs (CCSC_ASC, intramyokardial verabreicht) bei symptomatischen iCMP-Patienten prüft. Eingeschlossen werden stabile iCMP-Patienten im Alter von 30–80 Jahren mit einer reduzierten systolischen Funktion (LVEF ≤ 45 %) und einem erhöhten NT-proBNP-Wert (≥ 300 pg/ml), die trotz bestmöglicher etablierter Therapie Symptome zeigen (NYHA II–III) und keine schweren Begleiterkrankungen (aktive Krebserkrankung, chronische Entzündung, reduzierte Immunantwort) haben. In einer Phase-I-Studie beschreiben die klinischen Prüfarzte eine moderate Verbesserung der Herzfunktion und das Fehlen von schwerwiegenden Komplikationen nach der Therapie mit CCSC-ASC [83].

■ Conclusio

Bisherige Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass die kardiale Regenerationstherapie mit Stamm- oder Vorläuferzellen in der fortgeschrittenen iCMP eine hoffnungsvolle Therapiemöglichkeit darstellt. Vorhergehende Studien zeigten heterogene Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit, weswegen wichtige Aspekte wie die Wahl der Zellart, der Zellzahl, der Applikationsart und des Therapiezeitpunktes noch genau identifiziert werden müssen, um ein bestmögliches Ergebnis zu erzielen. Große RCTs wie die SCIENCE-Studie sind deswegen unerlässlich, um die Rolle der Stammzelltherapie in der Behandlung von iCMP zu klären.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Finegold JA, et al. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol* 2013;168: 934–45.
2. Griebler R, et al. Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Österreich. *Angina Pectoris, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit. Epidemiologie und Prävention*. Wien, Bundesministerium für Gesundheit, 2015.
3. Burkert N, et al. Herz-Kreislauf-Report für Österreich. Erstellt auf Basis von Daten aus der BIG-Datenbank und Interpretation der Ergebnisse unter Einbezug makroökonomischer Indikatoren. Jahresthema 2012. Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger, Medizinischen Universität Graz, 2013.
4. Terzic A, et al. Stem cell therapy for heart failure: Ensuring regenerative proficiency. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 395–404.
5. Kazi DS, et al. The economics of heart failure. *Heart Fail Clin* 2013; 9: 93–106.
6. McMurray JJ, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012;14: 803–69.
7. Yu H, et al. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *Br Med Bull* 2017; 121: 135–54.
8. Cambria E, et al. Translational cardiac stem cell therapy: advancing from first-generation to next-generation cell types. *NPJ Regen Med* 2017; 2: 17.
9. Anversa P, et al. Innate regeneration in the aging heart: healing from within. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 871–83.
10. Georgiadis V, et al. Cardiac tissue engineering: renewing the arsenal for the battle against heart disease. *Integr Biol (Camb)* 2014; 6: 111–26.
11. Hastings CL, et al. Drug and cell delivery for cardiac regeneration. *Adv Drug Deliv Rev* 2015; 84: 85–106.
12. Hou D, et al. Radiolabeled cell distribution after intramyocardial, intracoronary, and interstitial retrograde coronary venous delivery: implications for current clinical trials. *Circulation* 2005; 112: 1150–6.

13. Fisher SA, et al. Meta-analysis of cell therapy trials for patients with heart failure. *Circ Res* 2015; 116: 1361–77.
14. Povsic TJ. Current State of Stem Cell Therapy for Ischemic Heart Disease. *Curr Cardiol Rep* 2016; 18: 17.
15. Qayyum AA, et al. Adipose-Derived Stromal Cells for Treatment of Patients with Chronic Ischemic Heart Disease (MyStromalCell Trial): A Randomized Placebo-Controlled Study. *Stem Cells Int* 2017; 2017: 523–706.
16. Panes J, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 1281–90.
17. de la Portilla F, et al. Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 313–23.
18. Ang KL, et al. Randomized, controlled trial of intramuscular or intracoronary injection of autologous bone marrow cells into scarred myocardium during CABG versus CABG alone. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5: 663–70.
19. Assmus B, et al. Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 1222–32.
20. Fuchs S, et al. Safety and feasibility of transcatheter autologous bone marrow cell transplantation in patients with advanced heart disease. *Am J Cardiol* 2006; 97: 823–9.
21. Hendrikx M, et al. Recovery of regional but not global contractile function by the direct intramyocardial autologous bone marrow transplantation: results from a randomized controlled clinical trial. *Circulation* 2006; 114: 1101–7.
22. Patel AN, et al. REVIVE Trial: Retrograde Delivery of Autologous Bone Marrow in Patients With Heart Failure. *Stem Cells Transl Med* 2015; 4: 1021–7.
23. Santoso T, et al. Endomyocardial implantation of autologous bone marrow mononuclear cells in advanced ischemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (END-HF). *J Cardiovasc Transl Res* 2014; 7: 545–52.
24. Tse HF, et al. Prospective randomized trial of direct endomyocardial implantation of bone marrow cells for treatment of severe coronary artery diseases (PROTECT-CAD trial). *Eur Heart J* 2007; 28: 2998–3005.
25. Turan RG, et al. Improved functional activity of bone marrow derived circulating progenitor cells after intra coronary freshly isolated bone marrow cells transplantation in patients with ischemic heart disease. *Stem Cell Rev* 2011; 7: 646–56.
26. Patel AN, et al. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2412–21.
27. Choudhury T, et al. An exploratory randomized control study of combination cytokine and adult autologous bone marrow progenitor cell administration in patients with ischaemic cardiomyopathy: the REGENERATE-IHD clinical trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 138–47.
28. Comella K, et al. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med* 2016; 14: 158.
29. Henry TD, et al. The Athena trials: Autologous adipose-derived regenerative cells for refractory chronic myocardial ischemia with left ventricular dysfunction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017; 89: 169–77.
30. Perin EC, et al. Adipose-derived regenerative cells in patients with ischemic cardiomyopathy: The PRECISE Trial. *Am Heart J* 2014; 168: 88–95.
31. Beeres SL, et al. Intramyocardial injection of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with chronic myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1094–8.
32. Beeres SL, et al. Sustained effect of autologous bone marrow mononuclear cell injection in patients with refractory angina pectoris and chronic myocardial ischemia: twelve-month follow-up results. *Am Heart J* 2006; 152: 684 e11–6.
33. Diederichsen AC, et al. Effect of repeated intracoronary injection of bone marrow cells in patients with ischaemic heart failure: the Danish stem cell study-congestive heart failure trial (DanCell-CHF). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 661–7.
34. Beeres SL, et al. Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on diastolic function in patients with chronic myocardial ischemia. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27: 992–7.
35. Beeres SL, et al. Feasibility of transcatheter cell transplantation in chronic ischaemia. *Heart* 2007; 93: 113–4.
36. Mocini D, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am Heart J* 2006; 151: 192–7.
37. Patel AN, et al. Surgical treatment for congestive heart failure with autologous adult stem cell transplantation: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 1631–8.
38. Perin EC, et al. Transcatheter, autologous bone marrow cell transplantation for severe, chronic ischemic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2294–302.
39. Rivas-Plata A, et al. Bypass grafts and cell transplant in heart failure with low ejection fraction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2010; 18: 425–9.
40. Strauer BE, et al. Regeneration of human infarcted heart muscle by intracoronary autologous bone marrow cell transplantation in chronic coronary artery disease: the IACT Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1651–8.
41. Pokushalov E, et al. Efficiency of intramyocardial injections of autologous bone marrow mononuclear cells in patients with ischemic heart failure: a randomized study. *J Cardiovasc Transl Res* 2010; 3: 160–8.
42. van Ramshorst J, et al. Effect of intramyocardial bone marrow cell injection on left ventricular dyssynchrony and global strain. *Heart* 2009; 95: 119–24.
43. Hu S, et al. Isolated coronary artery bypass graft combined with bone marrow mononuclear cells delivered through a graft vessel for patients with previous myocardial infarction and chronic heart failure: a single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2409–15.
44. Perin EC, et al. A randomized study of transcatheter injection of autologous bone marrow mononuclear cells and cell function analysis in ischemic heart failure (FOCUS-HF). *Am Heart J* 2011; 161: 1078–87.
45. Wang H, et al. Effect of autologous bone marrow cell transplantation combined with off-pump coronary artery bypass grafting on cardiac function in patients with chronic myocardial infarction. *Cardiology* 2015; 130: 27–33.
46. van Ramshorst J, et al. Intramyocardial bone marrow cell injection for chronic myocardial ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1997–2004.
47. Zhao Q, et al. Randomized study of mononuclear bone marrow cell transplantation in patients with coronary surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 1833–40.
48. Perin EC, et al. Effect of transcatheter delivery of autologous bone marrow mononuclear cells on functional capacity, left ventricular function, and perfusion in chronic heart failure: the FOCUS-CCTRN trial. *JAMA* 2012; 307: 1717–26.
49. Patil T, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in ischemic heart failure: a prospective, controlled, randomized, double-blind study of cell transplantation combined with coronary bypass. *J Heart Lung Transplant* 2014; 33: 567–74.
50. Yao K, et al. Administration of intracoronary bone marrow mononuclear cells on chronic myocardial infarction improves diastolic function. *Heart* 2008; 94: 1147–53.
51. Assmus B, et al. Effect of shock wave-facilitated intracoronary cell therapy on LVEF in patients with chronic heart failure: the CELLWAVE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1622–31.
52. Assmann A, et al. Laser-supported CD133+ cell therapy in patients with ischemic cardiomyopathy: initial results from a prospective phase I multicenter trial. *PLoS One* 2014; 9: e101449.
53. Stamm C, et al. Intramyocardial delivery of CD133+ bone marrow cells and coronary artery bypass grafting for chronic ischemic heart disease: safety and efficacy studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 717–25.
54. Nasser BA, et al. Autologous CD133+ bone marrow cells and bypass grafting for regeneration of ischaemic myocardium: the Cardio133 trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 1263–74.
55. Wojakowski W, et al. Effects of Transcatheter Delivery of Bone Marrow-Derived CD133(+) Cells on Left Ventricle Perfusion and Function in Patients With Refractory Angina: Final Results of Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled REGENT-VSEL Trial. *Circ Res* 2017; 120: 670–80.
56. Perin EC, et al. Randomized, double-blind pilot study of transcatheter injection of autologous aldehyde dehydrogenase-bright stem cells in patients with ischemic heart failure. *Am Heart J* 2012; 163: 415–21.
57. Heldman AW, et al. Transcatheter mesenchymal stem cells and mononuclear bone marrow cells for ischemic cardiomyopathy: the TAC-HF randomized trial. *JAMA* 2014; 311: 62–73.
58. Noisieux N, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol Ther* 2006; 14: 840–50.
59. Gujarrar D, et al. Intramyocardial transplantation of mesenchymal stromal cells for chronic myocardial ischemia and impaired left ventricular function: Results of the MESAMI 1 pilot trial. *Int J Cardiol* 2016; 209: 258–65.
60. Chen S, et al. Intracoronary transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells for ischemic cardiomyopathy due to isolated chronic occluded left anterior descending artery. *J Invasive Cardiol* 2006; 18: 552–6.
61. Karantalis V, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. *Circ Res* 2014; 114: 1302–10.
62. Mathiasen AB, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment in patients with severe ischaemic heart failure: a randomized placebo-controlled trial (MSC-HF trial). *Eur Heart J* 2015; 36: 1744–53.
63. Bartunek J, et al. Cardiopoietic stem cell therapy in heart failure: the C-CURE (Cardiopoietic stem Cell therapy in heart failure) multicenter randomized trial with lineage-specified biologics. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2329–38.
64. Steinhoff G, et al. Cardiac Function Improvement and Bone Marrow Response - Outcome Analysis of the Randomized PERFECT Phase III Clinical Trial of Intramyocardial CD133(+) Application After Myocardial Infarction. *EBioMedicine* 2017; 22: 208–224.
65. Noisieux N, et al. The IMPACT-CABG trial: A multicenter, randomized clinical trial of CD133(+) stem cell therapy during coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 152: 1582–8.
66. Ascheim DD, et al. Mesenchymal precursor cells as adjunctive therapy in recipients of contemporary left ventricular assist devices. *Circulation* 2014; 129: 2287–96.
67. Florea V, et al. Dose Comparison Study of Allogeneic Mesenchymal Stem Cells in Patients With Ischemic Cardiomyopathy (The TRIDENT Study). *Circ Res* 2017; 121: 1279–90.
68. Quevedo HC, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells restore cardiac function in chronic ischemic cardiomyopathy via tri-lineage differentiating capacity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 14022–7.
69. Gu X, et al. Repeated intracoronary infusion of peripheral blood stem cells with G-CSF in patients with refractory ischemic heart failure—a pilot study. *Circ J* 2011; 75: 955–63.
70. Lee FY, et al. Intracoronary Transfusion of Circulation-Derived CD34+ Cells Improves Left Ventricular Function in Patients With End-Stage Diffuse Coronary Artery Disease Unsuitable for Coronary Intervention. *Crit Care Med* 2015; 43: 2117–32.
71. Losordo DW, et al. Intramyocardial, autologous CD34+ cell therapy for refractory angina. *Circ Res* 2011; 109: 428–36.
72. Losordo DW, et al. Intramyocardial transplantation of autologous CD34+ stem cells for intractable angina: a phase I/IIa double-blind, randomized controlled trial. *Circulation* 2007; 115: 3165–72.
73. Pogljajen G, et al. Effects of transcatheter CD34+ cell transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 552–9.
74. Wang S, et al. Intracoronary autologous CD34+ stem cell therapy for intractable angina. *Cardiology* 2010; 117: 140–7.
75. Jimenez-Quevedo P, et al. Selected CD133(+) progenitor cells to promote angiogenesis in patients with refractory angina: final results of the PROGENITOR randomized trial. *Circ Res* 2014; 115: 950–60.
76. Honold J, et al. G-CSF stimulation and coronary reinfusion of mobilized circulating mononuclear proangiogenic cells in patients with chronic ischemic heart disease: five-year results of the TOPCARE-G-CSF trial. *Cell Transplant* 2012; 21: 2325–37.
77. Smits PC, et al. Catheter-based intramyocardial injection of autologous skeletal myoblasts as a primary treatment of ischemic heart failure: clinical experience with six-month follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2063–9.

78. Gwizdala A, et al. Safety, feasibility and effectiveness of first in-human administration of muscle-derived stem/progenitor cells modified with connexin-43 gene for treatment of advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 148–57.

79. Bolli R, et al. Cardiac stem cells in patients with ischaemic cardiomyopathy (SCIPIO): initial results of a randomised phase 1 trial. *Lancet* 2011; 378: 1847–57.

80. Chugh AR, et al. Administration of cardiac stem cells in patients with ischemic cardiomyopathy: the SCIPIO trial: surgical aspects and interim analysis of myocardial function and viability by magnetic resonance. *Circulation* 2012; 126 (11 Suppl 1): S54–64.

81. Makkar RR, et al. Intracoronary cell-sphere-derived cells for heart regeneration after myocardial infarction (CADUCEUS): a prospective, randomised phase 1 trial. *Lancet* 2012; 379: 895–904.

82. Menasche P, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 429–38.

83. Kastrup J, et al. Cryopreserved Off-the-Shelf Allogeneic Adipose-Derived Stromal Cells for Therapy in Patients with Ischemic Heart Disease and Heart Failure-A Safety Study. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1963–71.

84. Diederichsen AC, et al. Changes in left ventricular filling patterns after repeated injection of autologous bone marrow cells in heart failure patients. *Scand Cardiovasc J* 2010; 44: 139–45.

85. Hare JM, et al. Comparison of allogeneic vs autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells delivered by transcatheter injection in patients with ischemic cardiomyopathy: the POSEIDON randomized trial. *JAMA* 2012; 308: 2369–79.

■ Anhang: Beendete und publizierte Studien (Tab. 1)

Tabelle 1: Beendete und publizierte Studien.

Autor	Studienname	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Assmann A	NV [52]	autologe CD133+ BMCs (i.m. während CABG)	keine	open label, Phase I	UEs	keine therapie-assoziierten UEs
Beeres SL	NV [31]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Beeres SL	NV [34]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ E'/A'-Verhältnis
Beeres SL	NV [32]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ LVEF, Lebensqualität
Beeres SL	NV [35]	autologe BM-MNCs (i.m.)	keine	open label	NV	↑ LVEF
Chen S	NV [60]	autologe BM-MSCs (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF, Belastungskapazität, ↓ NYHA-Klassifikation nur nach Zelltherapie
Fuchs S	NV [20]	autologe BMCs (i.m.)	keine	open label, Phase I	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Gu X	NV [69]	autologe PBSCs nach G-CSF-Stimulierung (1x/2x) (i.c.)	Standardtherapie	open label, Phase I	LVEF	↑ LVEF
Hendriks M	NV [21]	autologe BMCs (i.m.)	CABG	randomisiert, open label	LVEF	↔ LVEF
Honold J	TOPCARE-G-CSF [76]	autologe CMPCs nach G-CSF-Stimulierung (i.c.)	G-CSF	randomisiert, open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Lee FY	NV [70]	autologe CD34+-Stammzellen nach G-CSF-Stimulierung (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	keine	randomisiert, doppelblind	NV	↑ LVEF
Losordo DW	NV [72]	autologe CD34+-Stammzellen (3 Dosen) nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	5 % HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase I-II	NV	keine therapie-assoziierten UEs
Mocinii D	NV [36]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	open label	NV	keine therapie-assoziierten UEs, ↑ LVEF
Patel AN	NV [37]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF
Perin E	NV [38]	autologe BM-MNCs (i.m.)	Standardtherapie	open label	NV	↑ LVEF nur nach Zelltherapie
Rivas-Plata A	NV [39]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	CABG	open label	NV	↑ LVEF
Smits PC	NV [77]	autologe SMs (i.m.)	keine	open label	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapie-assoziierten UEs
Stamm C	NV [53]	autologe CD133+-BMCs (i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, open label	Mortalität, LVEF	↑ LVEF
Strauer BE	IACT [40]	autologe BMMNCs (i.c.)	Standardtherapie	open label	NV	↑ EF, ↓ Infarktgröße nur nach Zelltherapie
Tse HG	PROTECT-CAD [24]	autologe BMCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m.)	autologes Plasma	randomisiert, verblindet	Belastungskapazität	↑ Belastungskapazität
Turan RG	NV [25]	autologe BMCs (i.c.)	Scheineingriff	randomisiert, open label	EF, Infarktgröße	↑ EF, ↓ Infarktgröße
Van Ramshort J	NV [42]	autologe BM-MNCs (i.m.)	retrospektiv zugeordnet	open label, Phase I	NV	↑ LVEF
Van Ramshort J	NV [46]	autologe BM-MNCs (i.m.)	0,5 % HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase II	„summed stress score“	↓ „summed stress score“

Fortsetzung Tabelle 1

Autor	Studienname	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Wang H	NV [45]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	NaCl	randomisiert, open label	NV	↑ LVEF
Wang S	NV [74]	autologe CD34 ⁺ -Stammzellen (i.c.)	HSA in NaCl	randomisiert, doppelblind	NV	↑ Myokardperfusion
Yao K	NV [50]	autologe BM-MNCs (i.c.)	NaCl mit Heparin	randomisiert, open label	NV	↔ LVEF
Zhao Q	NV [47]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	NaCl mit Heparin	randomisiert, open label	Mortalität, MI, HI	↔ Mortalität, MI, HI
Gwizdala A	NV [78]	autologe Cx-43-MDS/PC (i.m.)	keine	Open label, Phase I	Sicherheit, Mortalität	keine therapieassoziierten UEs und Todesfälle
Perin EC	FOCUS-HF [44]	autologe BM-MNCs (i.m.)	Scheineingriff	randomisiert, blind, Phase I	UEs, SUEs	keine therapieassoziierten UEs
Diederichsen AC	DanCell-CHF [33, 84]	autologe BM-MNCs (2× verabreicht) (i.c.)	keine	open label, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Assmus B	TOPCARE-CHD [19]	autologe CPCs oder BMCs (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label, Phase II	LVEF	↑ LVEF
Losordo DW	ACT34-CMI [71]	autologe CD34 ⁺ -Stammzellen (2 Dosen) nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	Trägermedium	randomisiert, doppelblind, Phase II	Anginahäufigkeit	↓ Anginahäufigkeit
Perin EC	FOCUS Br [56]	autologe ALDH ^{br} -Knochenmarksstammzellen (i.m.)	5 % Albumin in Plasma	randomisiert, doppelblind, Phase I	MACCE	↔ MACCE
Assmus B	CELLWAVE [51]	autologe BM-MNC+ Stoßwelle (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	Stoßwelle, Zellkulturmedium	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	LVEF	↑ LVEF
Hu S	NV [43]	autologe BM-MNCs (i.c. während CABG)	CABG	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapieassoziierten UEs
Pätälä T	NV [49]	autologe BM-MNCs (i.m. während CABG)	autologes Serum	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Perin EC	PRECISE [30]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	Randomisiert, vierfach verblindet, Phase I	MACCE	↔ MACCE
Nasseri BA	Cardio133 [54]	autologe CD133 ⁺ BMCs (i.m. während CABG)	Placebo	randomisiert, doppelblind, Phase II–III	LVEF	↔ LVEF
Bolli R, Chugh AR	SCIPIO [79, 80]	autologe CSCs (i.c.)	Standardtherapie	open label, Phase I	UEs, SUEs	↔ UEs, SUEs
Ang KL	NV [18]	autologe BMCs (i.c., i.m. während CABG)	CABG	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	Kontraktilität der behandelten Infarktsegmente	↔ Kontraktilität der behandelten Infarktsegmente
Karantalıs V	PROMETHEUS [61]	autologe BM-MSCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m. während CABG)	Scheineingriff, Standardtherapie	open label, Phase I–II	UEs	keine therapieassoziierten UEs
Mathiasen AB	MSC-HF trial [62]	autologe BM-MSCs (i.m.)	NaCl	randomisiert, vierfach verblindet, Phase I–II	LVESV	↑ LVESV
Jimenez-Quevedo P	PROGENITOR [75]	autologe CD133 ⁺ -PCs nach G-CSF-Stimulierung (i.m.)	Scheineingriff	randomisiert, verblindet, Phase I–II	MACE	↔ MACE
Choudhury T	REGENERAT-IHD [27]	autologe BM-MSCs nach G-CSF-Stimulierung (i.c., i.m.)	autologes Serum nach G-CSF-Stimulierung	randomisiert, dreifach verblindet, Phase II–III	LVEF	↑ LVEF
Heldman AW	TAC-HFT [57]	autologe BM-MSCs/BMCs (i.m.)	1 % HSA in PBS	randomisiert, doppelblind, Phase I–II	SUEs	keine therapieassoziierten SUEs
Bartunek J	C-Cure [63]	autologe BMDSC (i.m.)	Standardtherapie	randomisiert, blind, Phase II–III	Machbarkeit, Sicherheit, LVEF	keine therapieassoziierten UEs, ↑ LVEF
Perin EC	FOCUS-CCTRN [48]	autologe BMMNCs (i.m.)	5 % HSA in NaCl	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	VO _{2max} , LVESV, reversible ischämische Defekte	↔ VO _{2max} , LVESV, reversible ischämische Defekte
Pokushalov E	ESCAPE [41]	autologe BM-MNC oder periphere Blutstammzellen (i.m.)	Standardtherapie	randomisiert, blind, Phase III	Mortalität	↓ Mortalität

Fortsetzung Tabelle 1

Autor	Studienname	Zellart (Verabreichung)	Kontrolle	Studiendesign	Primärer Endpunkt	Ergebnis
Makkar RR	CADU-CEUS [81]	autologe CDCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, Phase I	Mortalität, MACE	↔ Mortalität, MACE
Steinhoff G	PERFECT [64]	autologe CD133 ⁺ -BM-MSCs (i.m. während CABG)	NaCl mit autologem Serum	randomisiert, vierfach verblindet, Phase III	LVEF	↔ LVEF
Noiseux N	IMPACT-CABG [65]	autologe CD133 ⁺ -BM-MSCs (i.m. während CABG)	NaCl mit autologem Plasma	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	MACE, Arrhythmien	keine therapieassoziierten UEs
Guijarro D	MESAMI-1 [59]	autologe BM-MSCs (i.m.)	keine	open label, Phase I-II	SUEs, Machbarkeit	keine therapieassoziierten UEs
Hare JM	POSEI-DON-Pilot-Study [85]	autologe/allogene BM-MSCs (i.m.)	keine	randomisiert, open label, Phase I-II	SUEs	keine therapieassoziierten SUEs
Santoso T	END-HF [23]	autologe BMCs (i.m.)	Plasma	randomisiert, doppelblind, Phase II	LVEF	↔ LVEF
Patel AN	REVIVE [22]	autologes Knochenmarksspiratkonzentrat (i.c.)	Standardtherapie	randomisiert, open label, Phase I	Sicherheit, Machbarkeit	keine therapieassoziierten UEs
Poglajen G	NV [73]	autologe CD34 ⁺ -Blutstammzellen nach G-CSF Stimulierung (i.m.)	keine	open label	LVEF	↑ LVEF
Ascheim DD	NV [66]	allogene BMPCs (i.m. während LVAD-Implantation)	Einfriermedium	randomisiert, open label, Phase II	UEs	keine therapieassoziierten UEs
Qayyum AA	MyStromal-Cell-Trial [15]	autologe VEGF-A165 stimulierte ASCs (i.m.)	0,1 % Albumin in PBS	randomisiert, doppelblind, Phase II	Fahrradergometrie	↑ Fahrradergometrie nur nach Zelltherapie
Comella K	NV [28]	autologe SVF (i.m.)	keine	open label, Phase I	SUEs, 6MGT	keine therapieassoziierten SUEs, ↑ 6MGT
Henry TD	ATHENA [29]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	randomisiert, dreifach verblindet, Phase II	SUEs, MACE, Arrhythmien, mVO ₂ , LVESV, LVEDV, EF, Perfusionsdefizit, Nutzung von Ressourcen, Symptomatik, Lebensqualität	↑ mVO ₂ , Lebensqualität, ↔ LVEF vorzeitiger Abbruch aufgrund nicht zellassoziiert UEs
Wojakowsk W	REGENT-VSEL [55]	autologe CD133 ⁺ -BMCs (i.m.)	0,9 % NaCl	randomisiert, doppelblind, Phase II	Ischämie (SPECT)	↔ Ischämie
Patel AN	ixCELL [26]	autologe CD90 ⁺ -MSCs und CD45 ⁺ -CD14 ⁺ -Makrophagen aus dem Knochenmark (ixmyelocel-T) (i.m.)	Trägersubstanz	randomisiert, doppelblind, Phase II	Mortalität, Hospitalisierung, ambulante Behandlung (HI assoziiert)	↓ kardiale UEs, SUEs
Florea V	TRIDENT [67]	allogene CD105 ⁺ -BM-MSCs (hoch-/niedrig dosiert) (i.m.)	keine	randomisiert, blind, Phase II	SUEs	keine therapieassoziierten SUEs
Henry TD	ATHENA II [29]	autologe ADRCs = SVF (i.m.)	Laktat-Ringer-Lösung mit autologem Blut	randomisiert, vierfach verblindet, Phase II	MLHFQ	↑ Lebensqualität
Menasche P	ESCORT [82]	allogene ESC derived CPCs CD15 ⁺ Isl-1 ⁺ in Fibrin-Scaffold (epikardial)	keine	open label, Phase I	UEs	keine therapieassoziierten UEs
Kastrup J	NV [83]	allogene ASCs (i.m.)	keine	open label, Phase I	SUEs, Spender-spezifische Antikörper	keine therapieassoziierten SUEs, Spender-spezifische Antikörper sind ohne Konsequenz

FUP = Follow-up-Periode, NV = nicht vorhanden, BMC = „bone marrow cells“ (Knochenmarkszellen), i.c. intrakutan, i.m. = intramyokardial, CABG = „coronary artery bypass graft“ (Koronarbypass), UE = unerwünschtes Ereignis, BM-MNCs = „bone marrow derived mononuclear cells“ (mononukleäre Zellen aus dem Knochenmark), ↑ = Anstieg, LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, BM-MSC = „bone marrow mesenchymal stem cells“ (mesenchymale Stammzellen aus dem Knochenmark), ↓ = Abfall, PBSC = „peripheral blood stem cells“ (periphere Blutstammzellen), G-CSF = „granulocyte-colony stimulating factor“ (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor), ↔ = ident zwischen Gruppen, CMPC = „circulation mononuclear proangiogenic cells“ (zirkulierende mononukleäre proangiogenetische Zellen), KHK = koronare Herzkrankheit, HSA = humanes Serumalbumin, NaCl = Natriumchlorid, SM = skeletale Myoblasten, EF = Ejektionsfraktion, MI = Myokardinfarkt, HI = Herzinsuffizienz, MDS/PC = „muscle derived stem/progenitor cells“ (Muskelstamm-/Vorläuferzellen), SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, CPC = „cardiac progenitor cells“ (kardiale Vorläuferzellen), ALDH^{br} = „aldehyd dehydrogenase bright“, MACCE = „major adverse cardiac and cerebrovascular events“ (schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen), ADRC = „adipose derived regenerative cells“ (regenerative Zellen aus dem Fettgewebe), SVF = stromale vaskuläre Fraktion, CSC = „cardiac stem cells“ (kardiale Stammzellen), VT = ventrikuläre Tachykardie, LVESV = linksventrikuläres end-systolisches Volumen, PC = „progenitor cells“ (Vorläuferzellen), MACE = „major adverse cardiac events“ (schwere kardiale Komplikationen), PBS = „phosphate buffered saline“ (phosphatgepufferte Salzlösung), BMDCCS = „bone marrow derived cardiac stem cells“ (kardiale Stammzellen aus dem Knochenmark), VO_{2max} = maximale Sauerstoffkapazität, CDC = „cardiosphere derived cells“, BMPC = „bone marrow progenitor cell“ (Knochenmarkvorläuferzellen), ASC = „adipose derived stem cell“ (MSCs aus dem Fettgewebe), 6MGT = 6-Minuten-Gehtest, mVO₂ = myokardialer Sauerstoffverbrauch, LVEDV = linksventrikuläres end-diastolisches Volumen, SPECT = Singlephotonen-Emissionscomputertomographie, MLHFQ = „Minnesota living with heart failure questionnaire“

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)