



# **Stammzelltherapie nach Infarkt: Bereit für die klinische Anwendung ?**

**Kai C. Wollert**

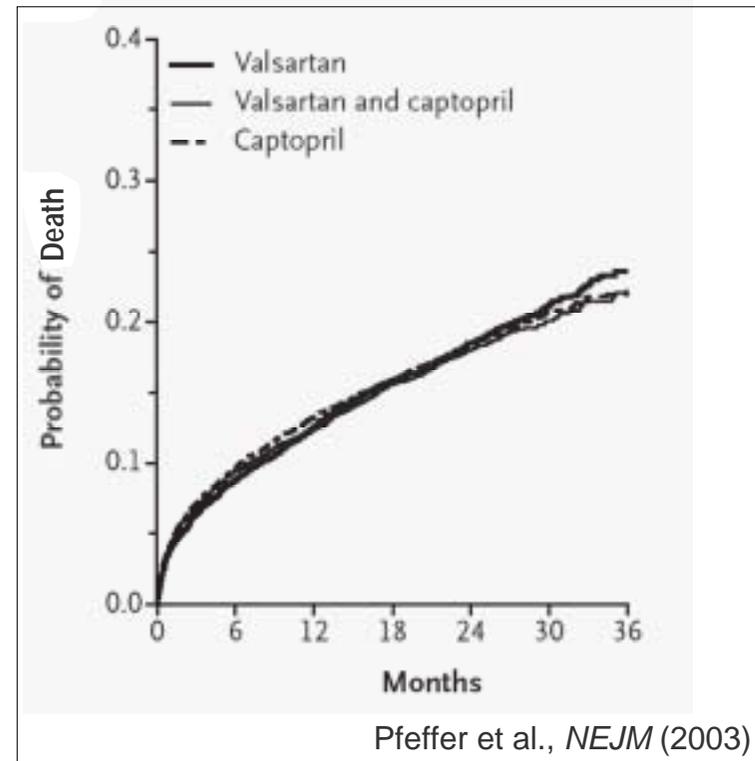
**Abt. Kardiologie und Angiologie  
Medizinische Hochschule Hannover  
30625 Hannover, Germany**

**24. Bielefelder Seminar über  
aktuelle Fragen in der Kardiologie  
03. Februar 2007**



# Stammzelltherapie – wozu ?

Alle therapeutischen Interventionen, die uns heute zur Verfügung stehen, versuchen weiteren Schaden am Herzen zu verhindern

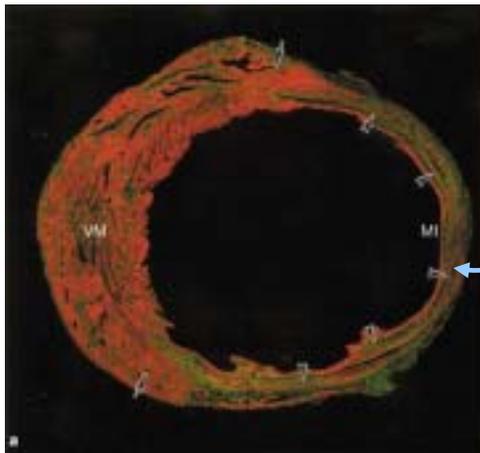


**Zellbasierte Therapieverfahren verfolgen ein anderes Konzept:  
Versuch, verloren gegangenes Myokard zu regenerieren**

# Stammzellen zur Infarktrepauratur ?

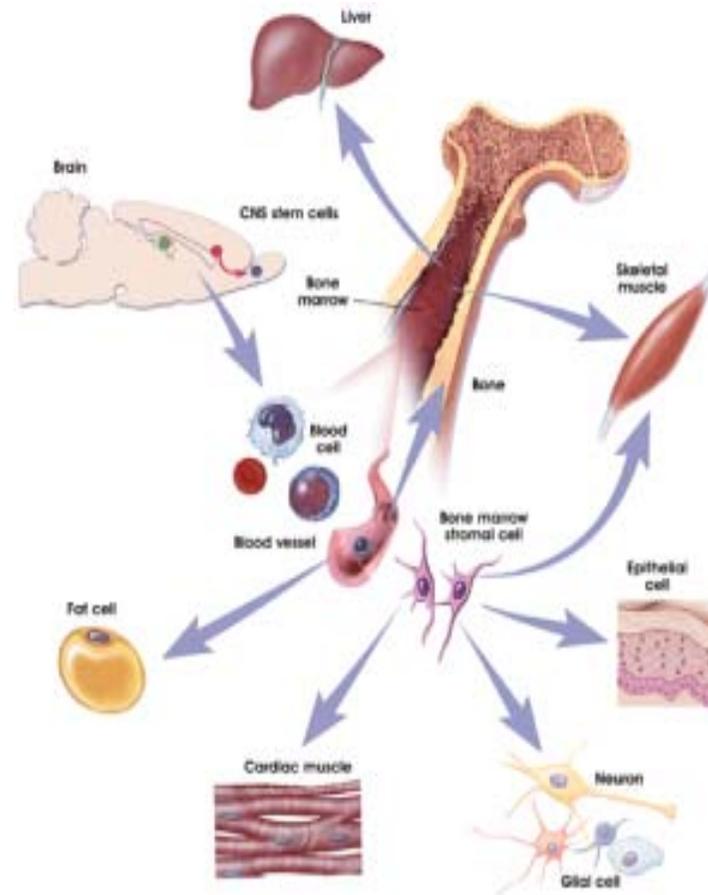
Cell transplantation for myocardial repair: an experimental approach  
Marelli et al., Cell Transplant (1992)

Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium  
Orlic et al., Nature (2001)

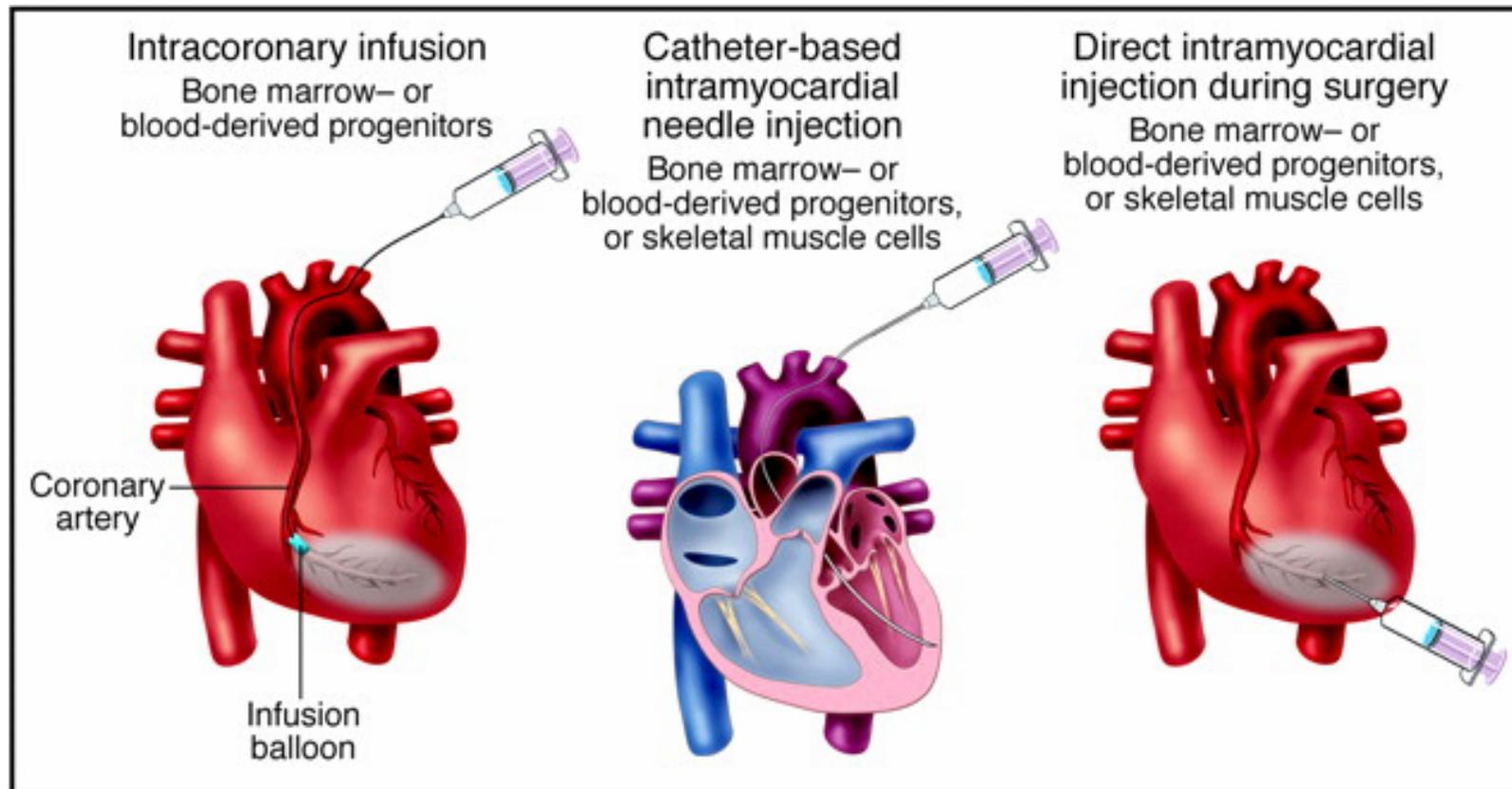


c-kit+  
lin-

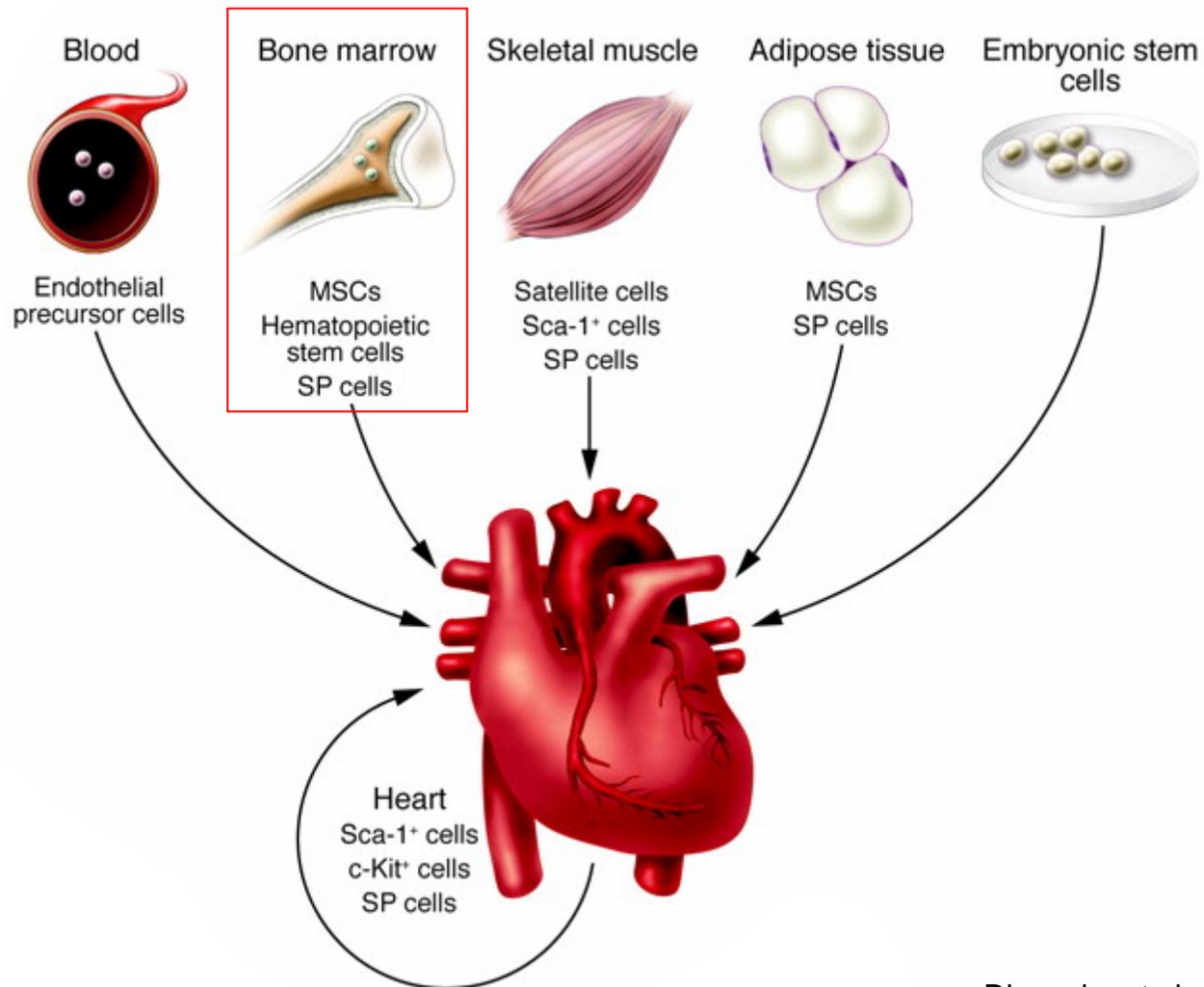
## Konzept der Stammzellplastizität



# Wie werden Stammzellen appliziert ?

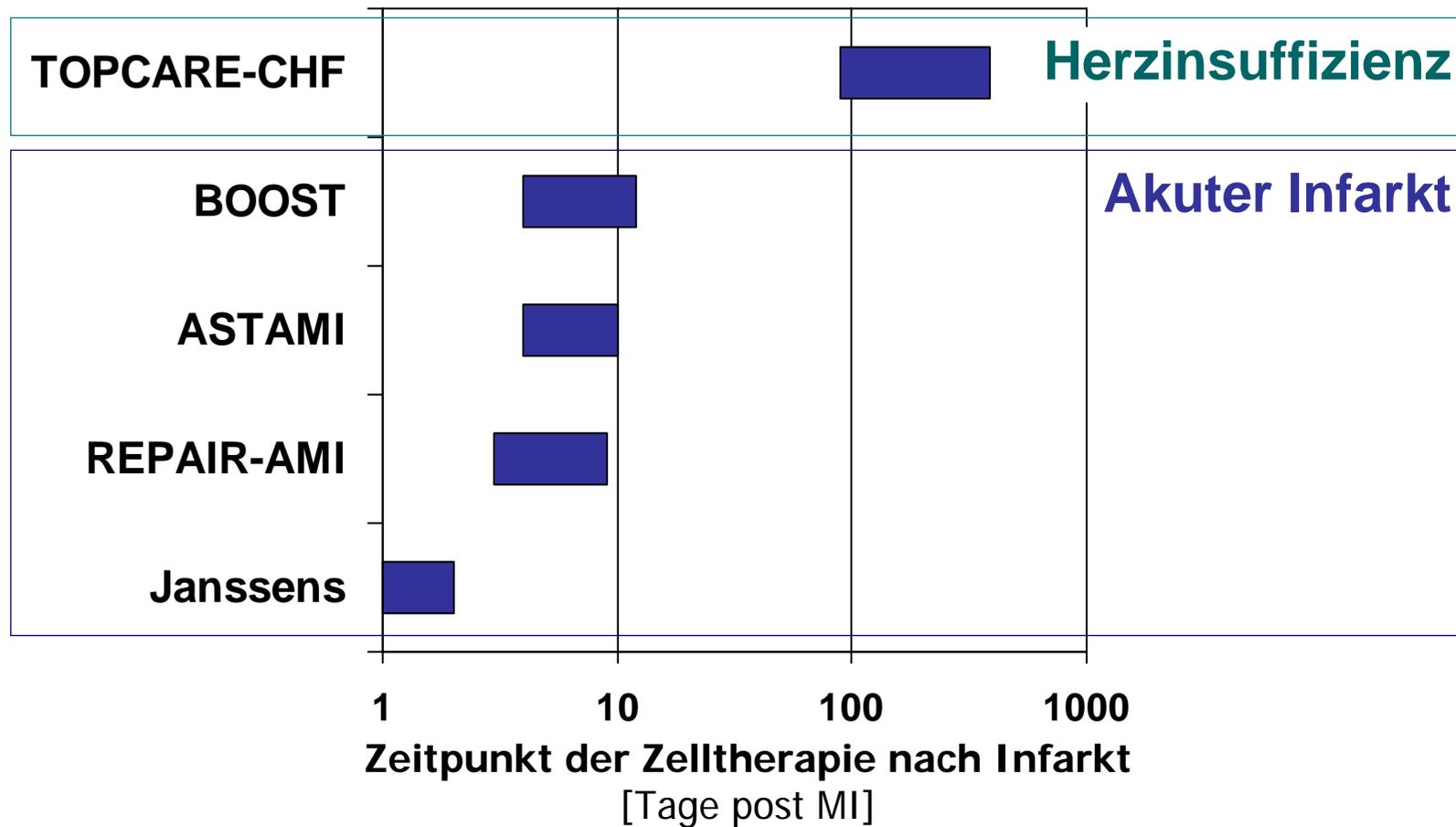


# Beim Patienten nach Infarkt liegen Erfahrungen vor allem mit Knochenmarkszellen vor



# Datenlage (Stand 2007)

## Randomisierte Studien:



# Reif für den klinischen Alltag ?



**Sicherheit**



**Wirksamkeit**

- systolische Funktion
- diastolische Funktion
- Langzeiteffekte
- harte Endpunkte



**Mechanismen**

# Knochenmarkaspiration



ca. 10-15 min Kurznarkose  
(Midazolam & Etomidate)

**Hämatologe**



# Intrakoronarer Knochenmarkszelltransfer

**KM-Aspirat**  
(ca. 120 mL)



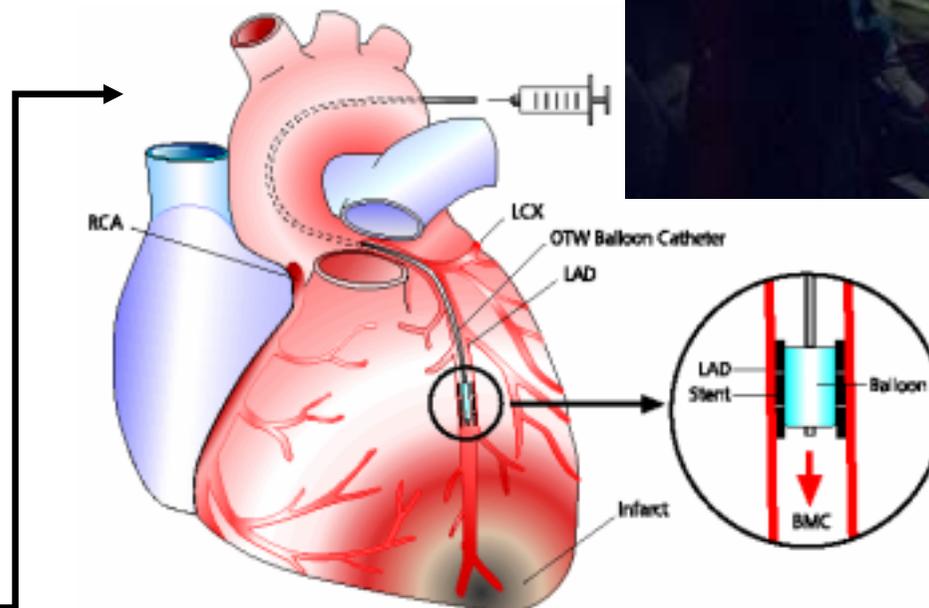
Gelatinepolysuccinat-  
Sedimentation

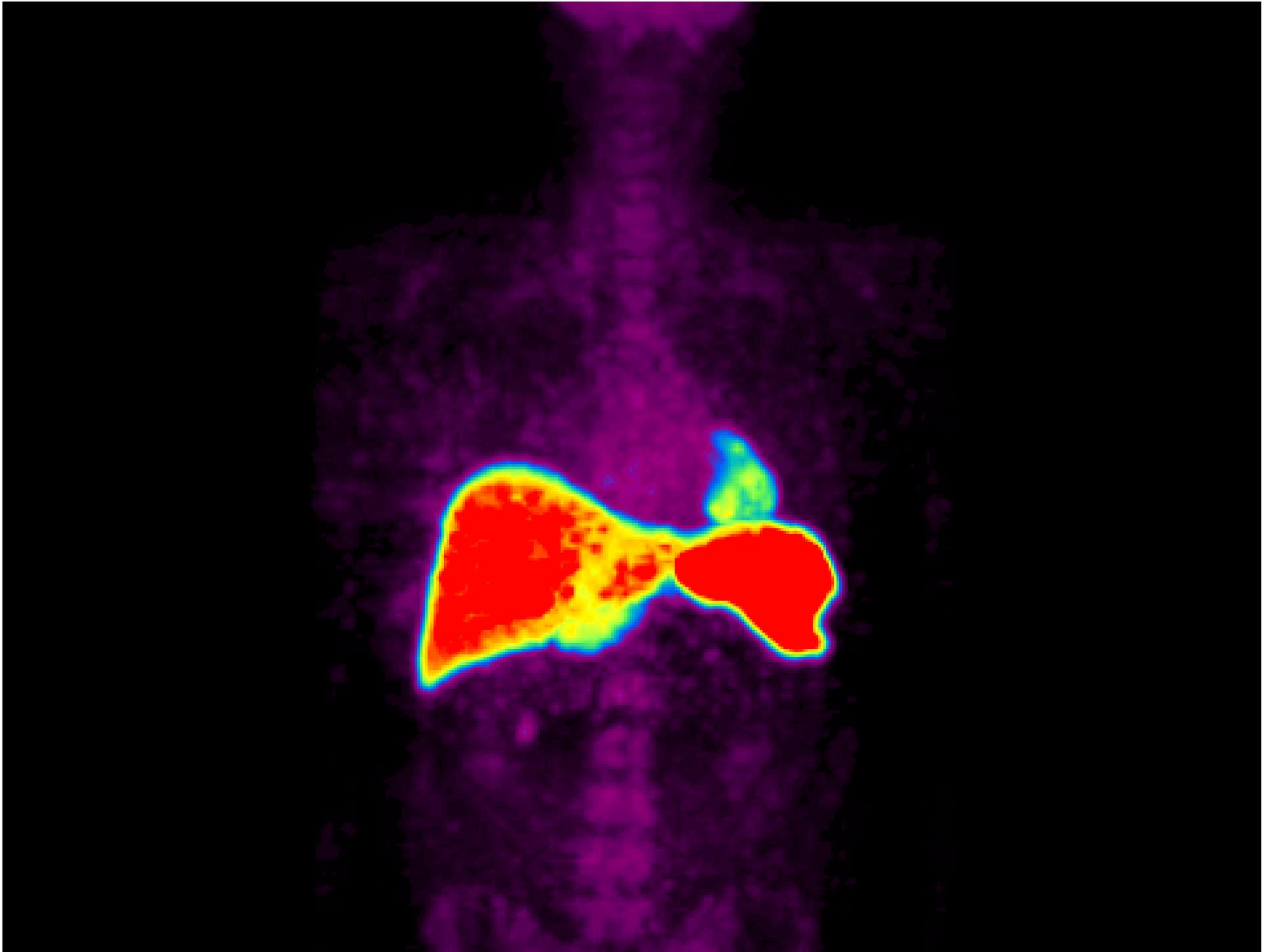


**Endprodukt**  
(ca. 25 mL)

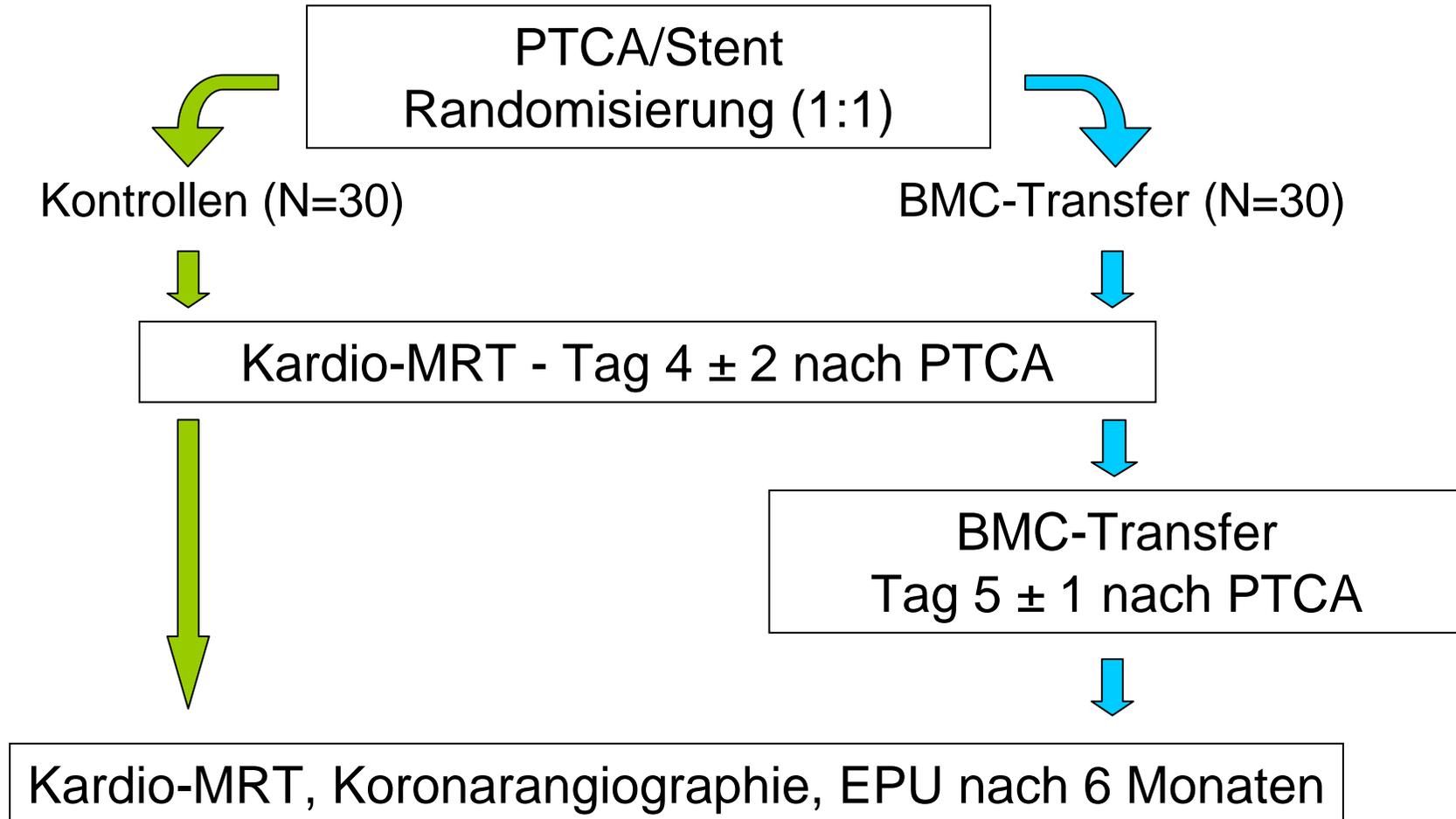
NCs:  $25 \times 10^8$   
CD34<sup>pos</sup>:  $9 \times 10^6$

**BOOST-Studie**





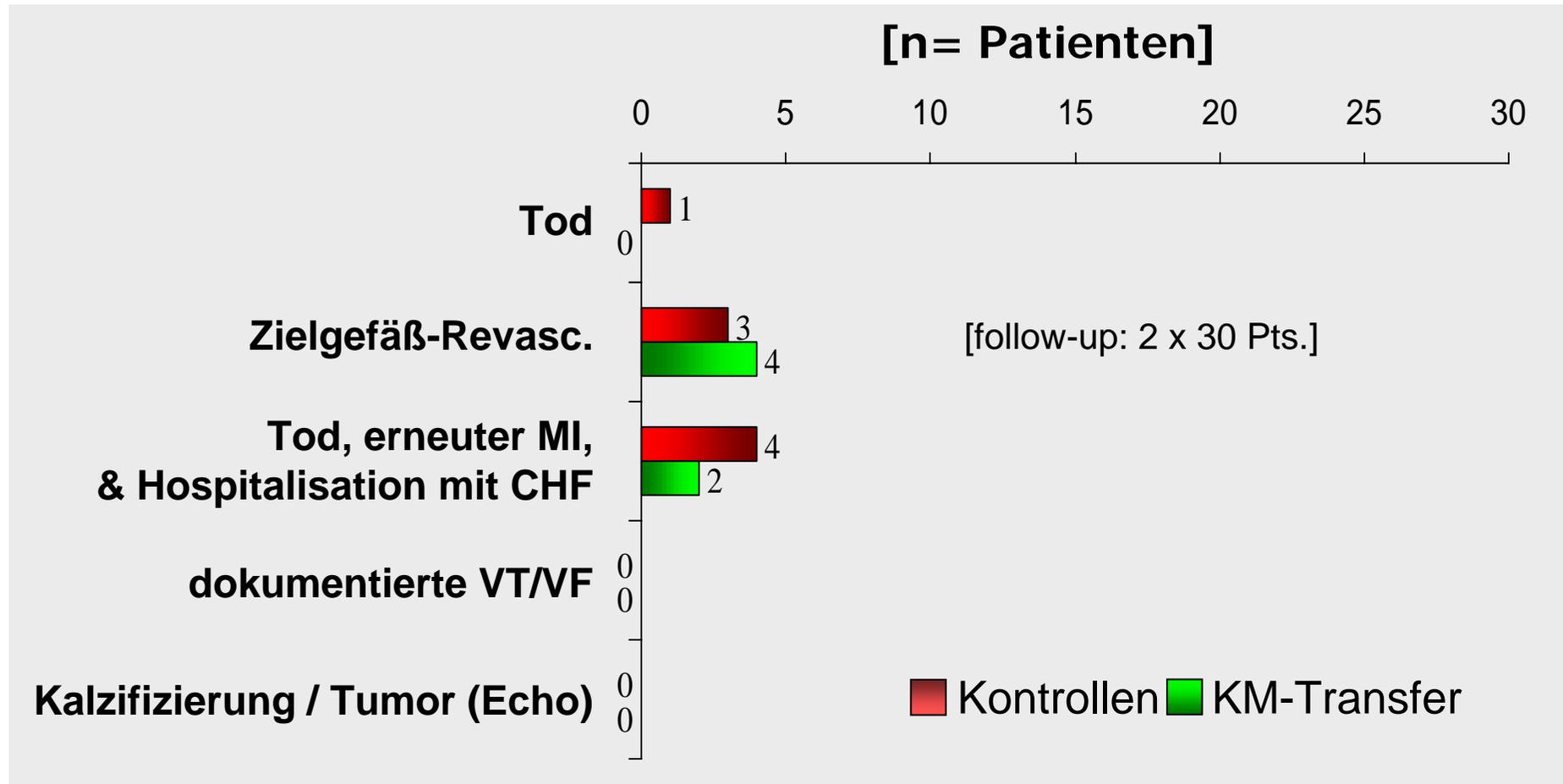
# Flow Chart der BOOST Studie



**$\Delta$ LVEF (MRT) = primärer Endpunkt**

# Knochenmarkzelltransfer ist sicher

- 18 Monats Follow-up der BOOST-Studie -

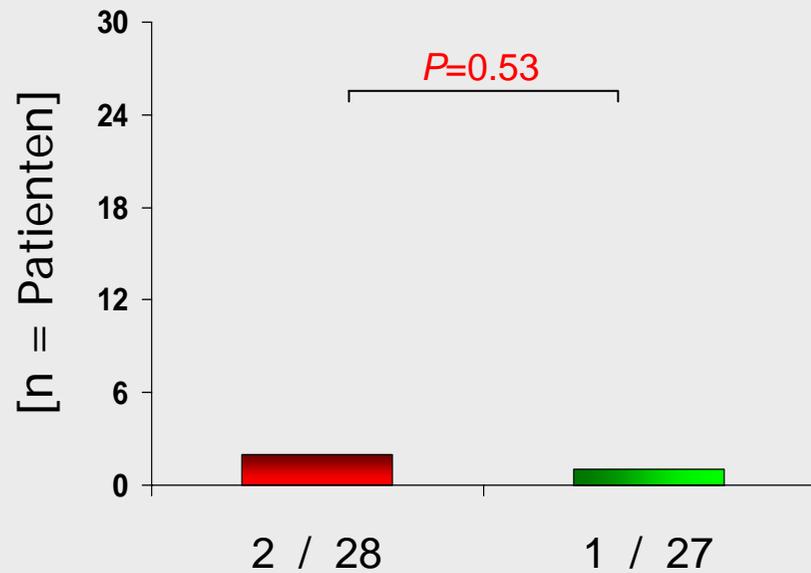


# Knochenmarkzelltransfer ist sicher

- 18 Monats Follow-up der BOOST-Studie -

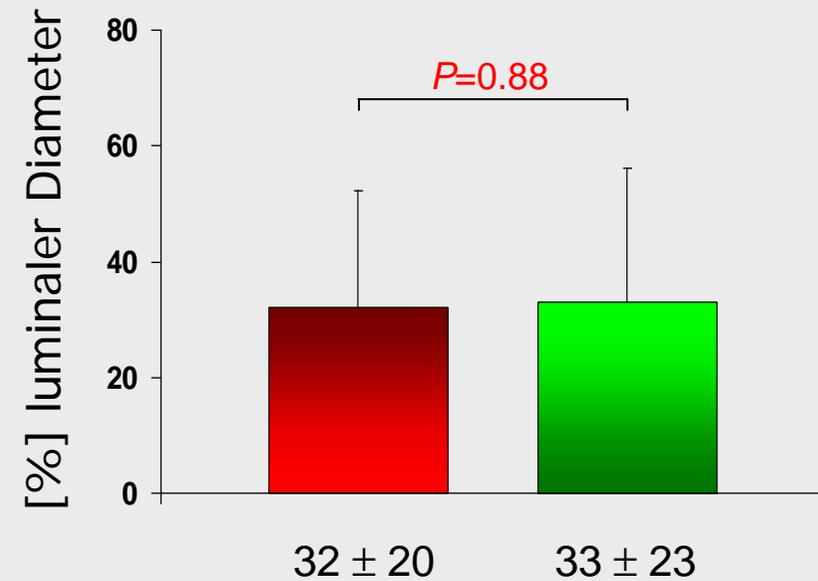
## Induzierbare VT/VF

(elektrophysiologische Untersuchung)



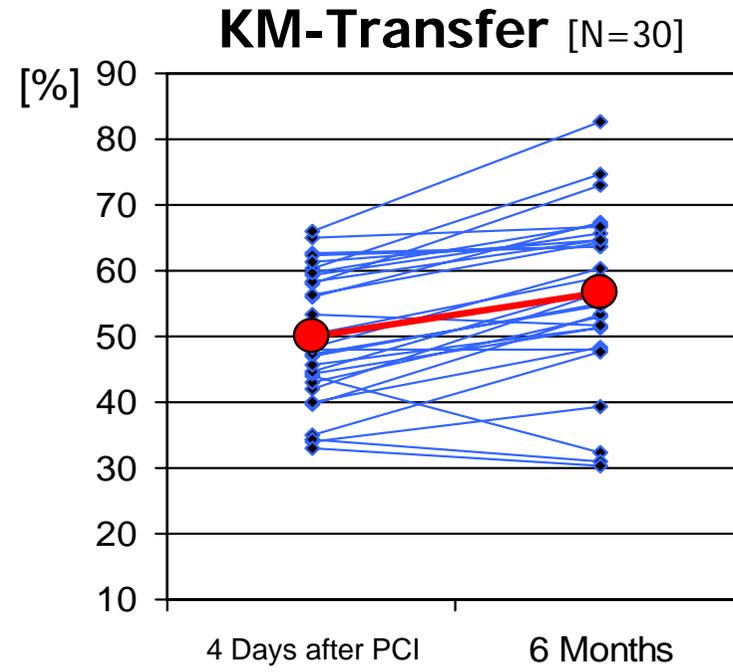
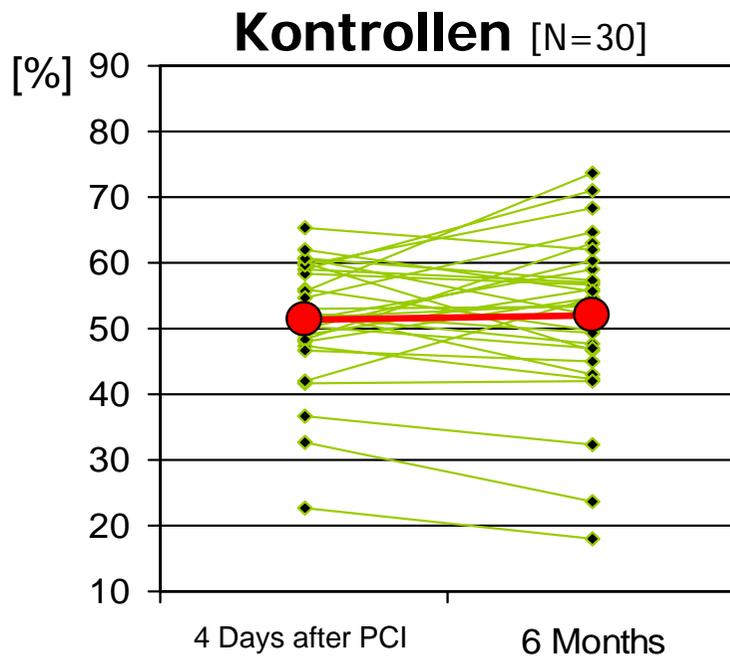
## In-stent Restenose

(quantitative Koronarangiographie)



 Kontrollen  KM-Transfer

# LV-Ejektionsfraktion nach 6 Monaten



0.7 %

6.7 %

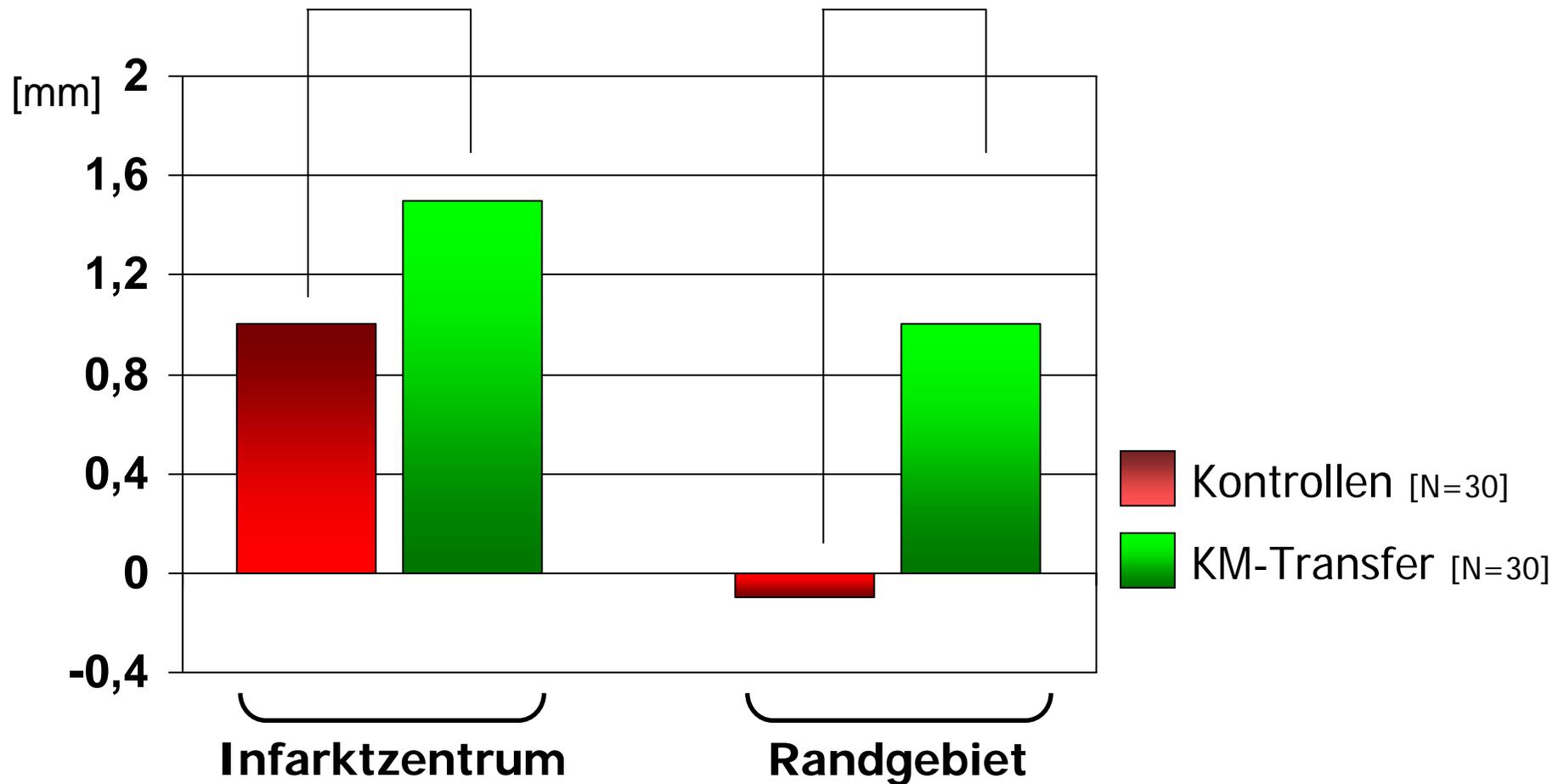
$P=0.0026$

# Einfluss des Knochenmarkzelltransfers auf die regionale LV-Funktion

Veränderung baseline → 6 Monate

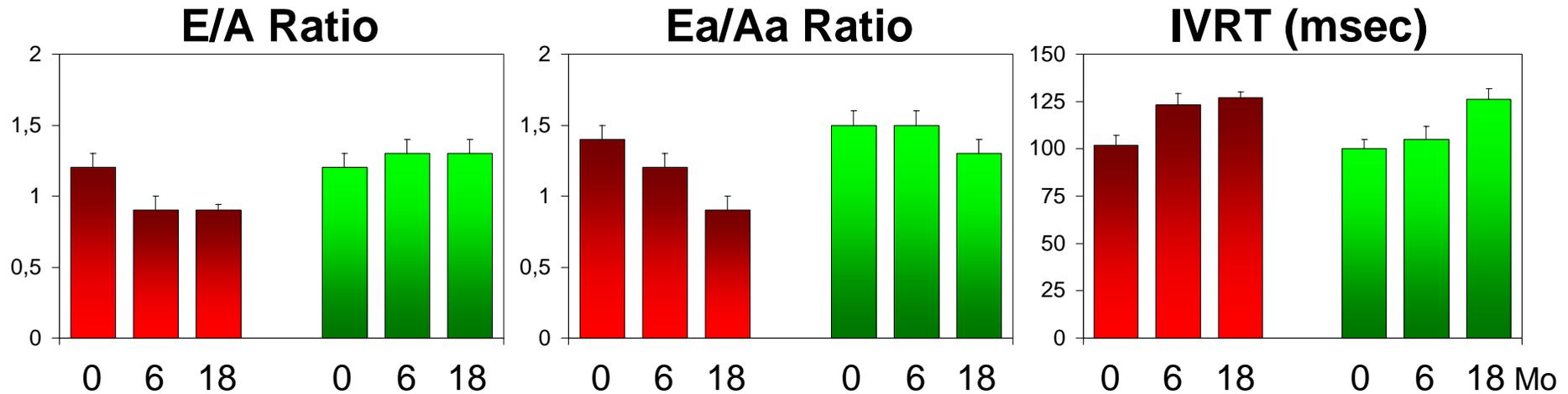
P = 0.32

P = 0.03



# Verbesserung auch der diastolischen Funktion

Kontrollen BMC-Transfer



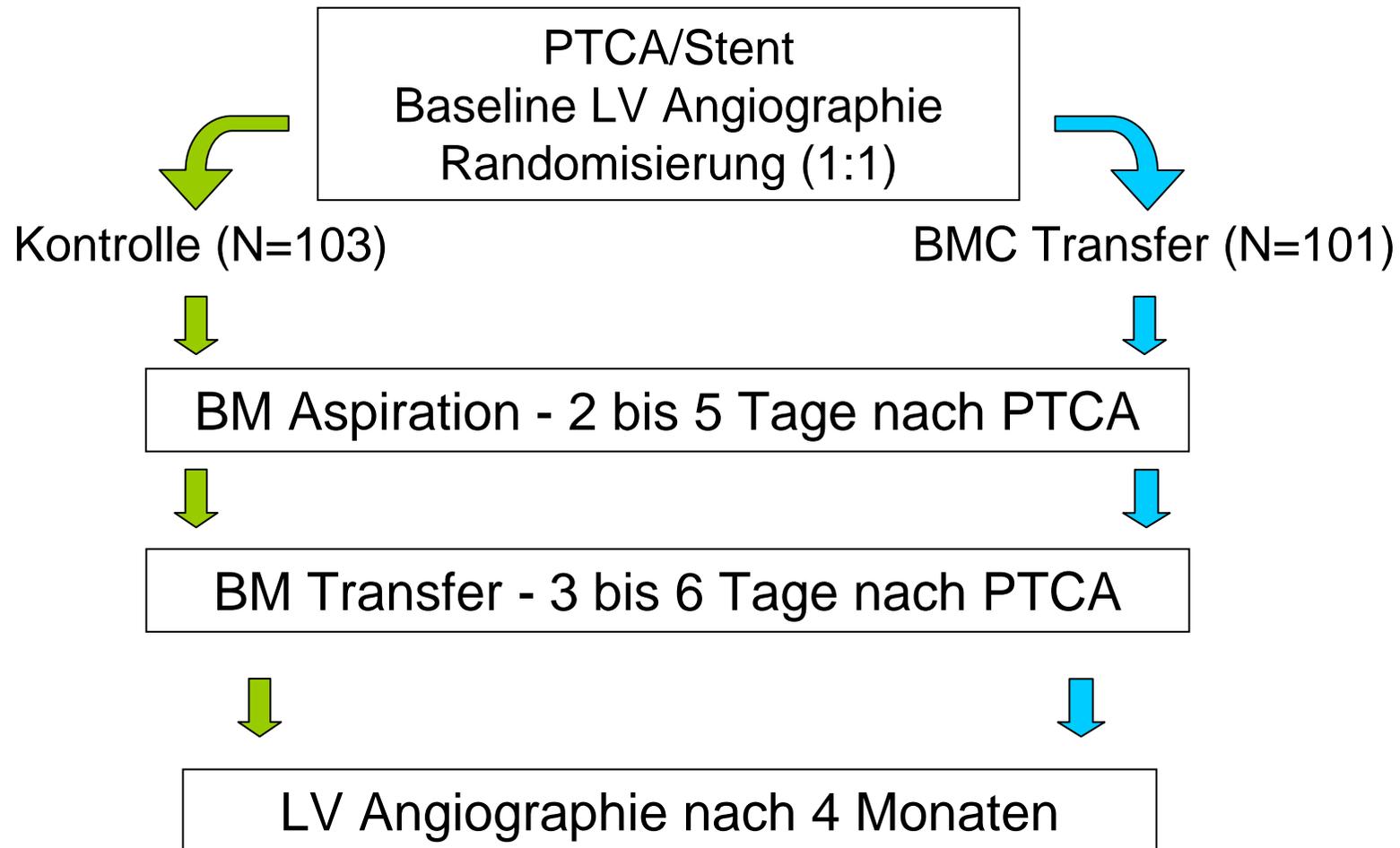
**P<0,01** Kon. vs. BMC  
nach 18 Monaten

**P=0,02** Kon. vs. BMC  
nach 18 Monaten

**P=0.74** Kon. vs. BMC  
nach 18 Monaten

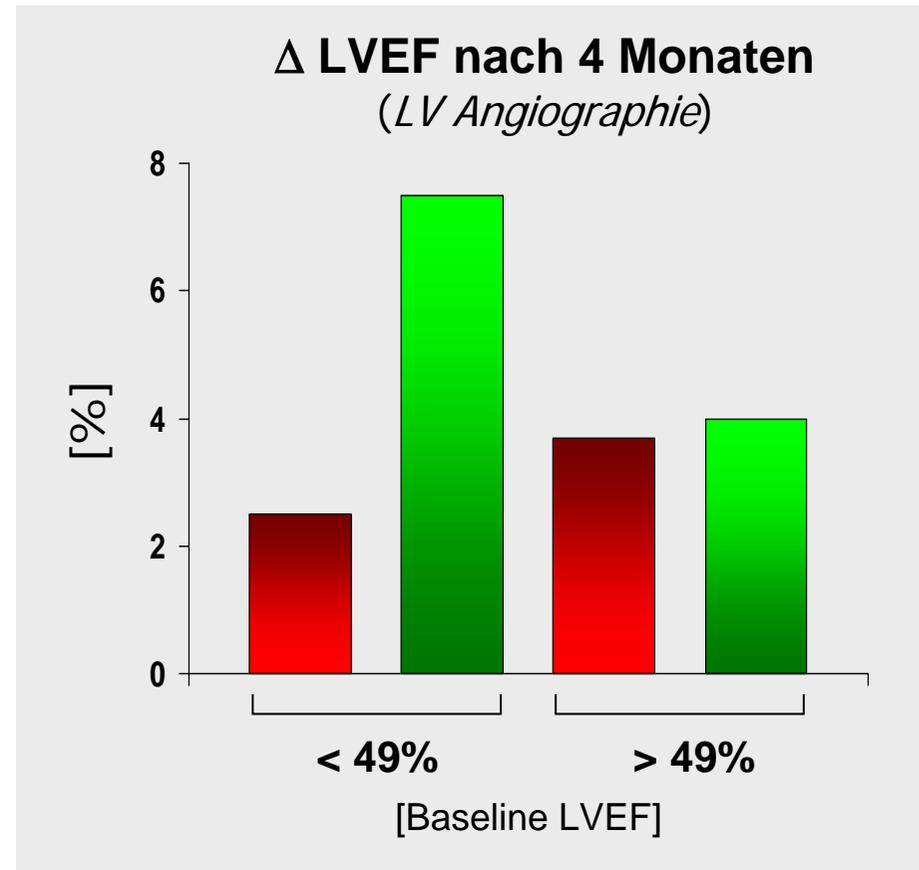
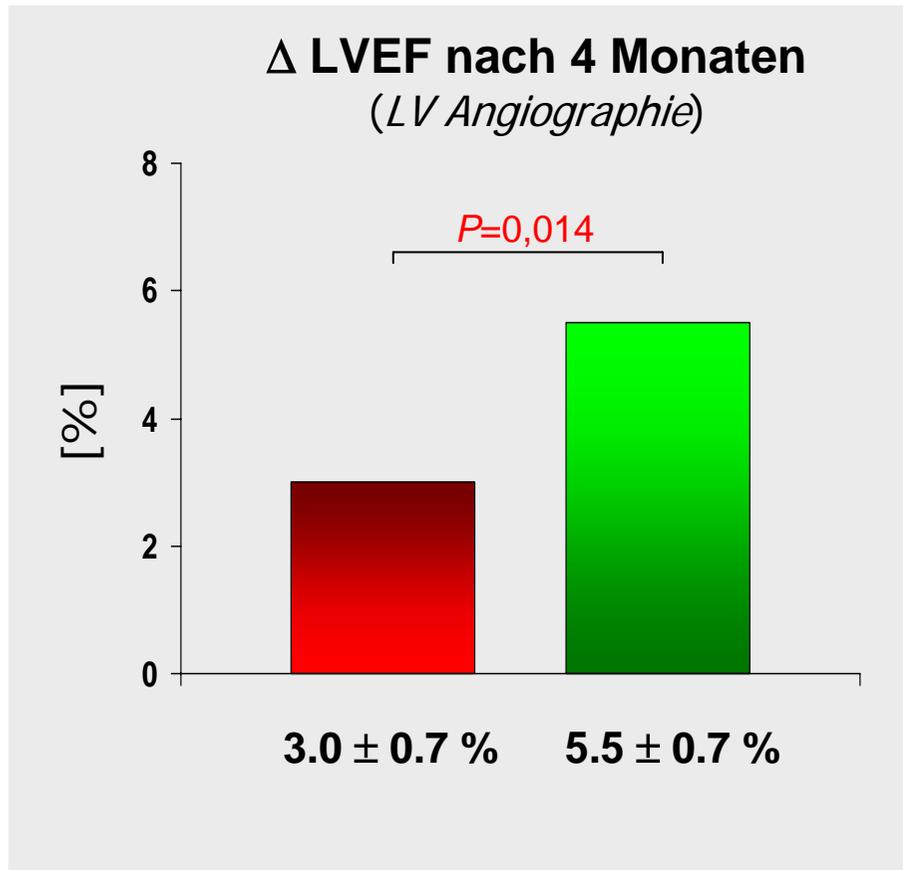
Signifikante Effekte auf E/A nicht aber IVRT  
lassen daran denken, dass die Zelltherapie die  
interstitielle Matrix des LV günstig beeinflusst

# Flow Chart - REPAIR-AMI Studie



**$\Delta$  LVEF (LV Angio) = primärer Endpunkt**

# REPAIR-AMI



■ Kontrollen ■ BMC-Transfer

# Uneinheitliche Studienergebnisse

<u>Studie</u>	<u>Effekte</u>
BOOST	LVEF ↑
REPAIR-AMI	LVEF ↑
TOPCARE-CHF	LVEF ↑
Janssens	LVEF ~
ASTAMI	LVEF ~

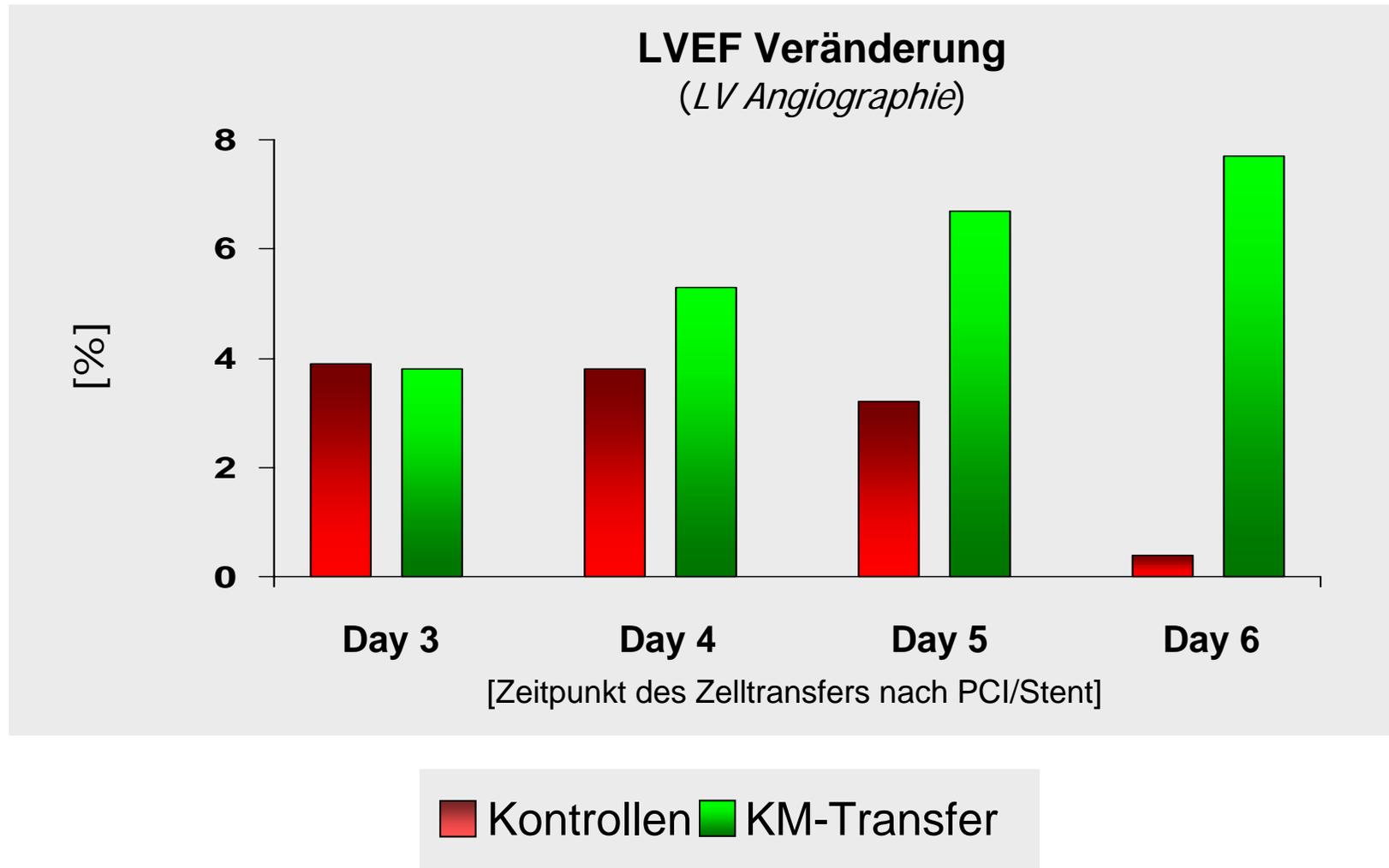
# Uneinheitliche Studienergebnisse: warum ?

<u>Studie</u>	<u>Effekte</u>	<u>Design</u>
BOOST	LVEF ↑	randomized-controlled
REPAIR-AMI	LVEF ↑	placebo-controlled
TOPCARE-CHF	LVEF ↑	randomized-controlled
Janssens	LVEF ~	placebo-controlled
ASTAMI	LVEF ~	randomized-controlled

# Uneinheitliche Studienergebnisse: warum ?

<u>Studie</u>	<u>Effekte</u>	<u>Design</u>	<u>Timing des Zell Tx</u>
BOOST	LVEF ↑	randomized-controlled	4-8 Tage post PCI
REPAIR-AMI	LVEF ↑	placebo-controlled	3-6 Tage post PCI
TOPCARE-CHF	LVEF ↑	randomized-controlled	Monate-Jahre post PCI
Janssens	LVEF ~	placebo-controlled	24 h post PCI
ASTAMI	LVEF ~	randomized-controlled	4-6 Tage post PCI

# Zu früher Zelltransfer bewirkte keine Verbesserung der LVEF in der REPAIR-AMI Studie



# Uneinheitliche Studienergebnisse: warum ?

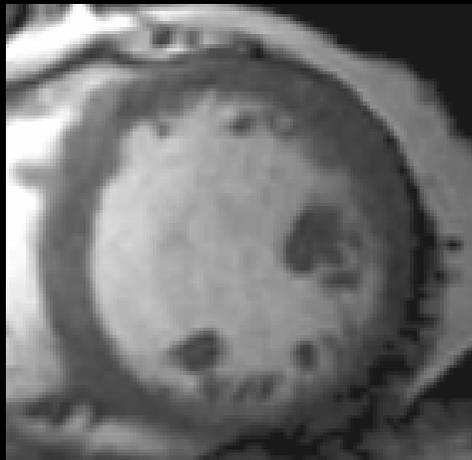
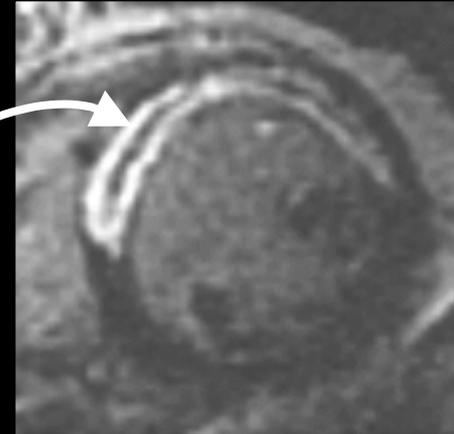
<u>Studie</u>	<u>Effekte</u>	<u>Design</u>	<u>Timing des Zell Tx</u>	<u>Zelltyp</u>
BOOST	<b>LVEF ↑</b>	randomized-controlled	4-8 days post PCI	<b>all nucleated BMCs</b> (gelatine sedimentation)
REPAIR-AMI	<b>LVEF ↑</b>	placebo-controlled	3-6 days post PCI	<b>MN-BMCs only</b> (Ficoll)
TOPCARE-CHF	<b>LVEF ↑</b>	randomized-controlled	Monate-Jahre post PCI	<b>MN-BMCs only</b> (Ficoll)
Janssens	<b>LVEF ~</b>	placebo-controlled	24 hours post PCI	<b>MN-BMCs only</b> (Ficoll)
ASTAMI	<b>LVEF ~</b>	randomized-controlled	4-6 days post PCI	<b>lymphocytic BMCs</b> (Lymphoprep™)

Prozedurale Aspekte, wie das Timing des Zelltransfers und die Methode der Zellpräparation, sind kritisch und müssen weiter optimiert werden

# LV-Ejektionsfraktion nach 18 Monaten

**49 Jahre alter Pat.  
BMC-Transfer nach AMI**

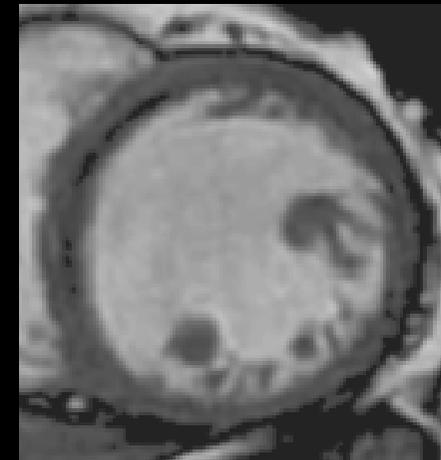
**Anteroseptaler AMI**  
(late enhancement)



**5 Tage nach AMI**  
(EF = 47 %)

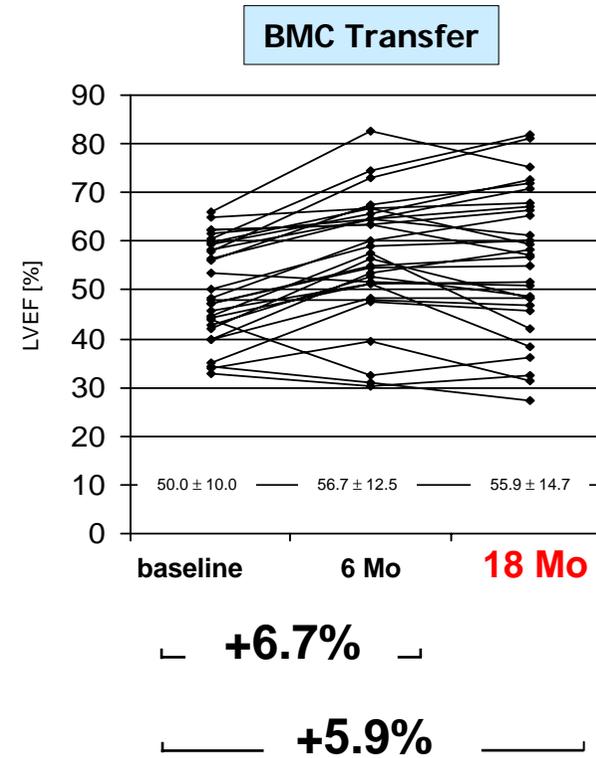
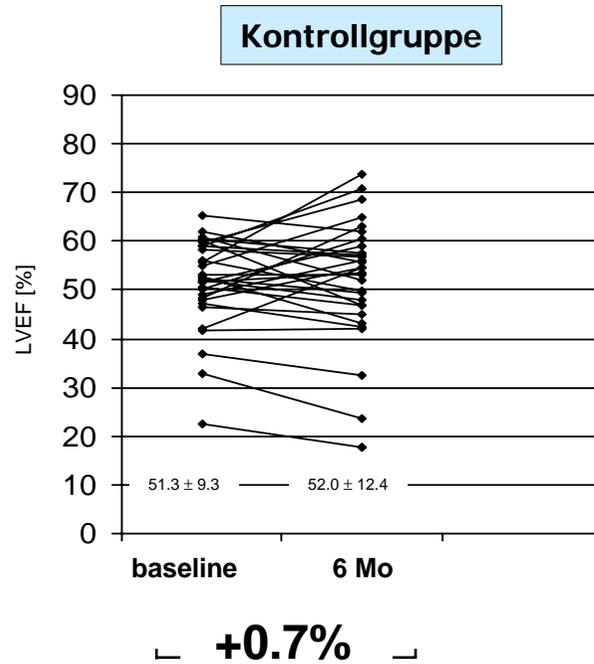


**6 Monate nach AMI**  
(EF = 55 %)

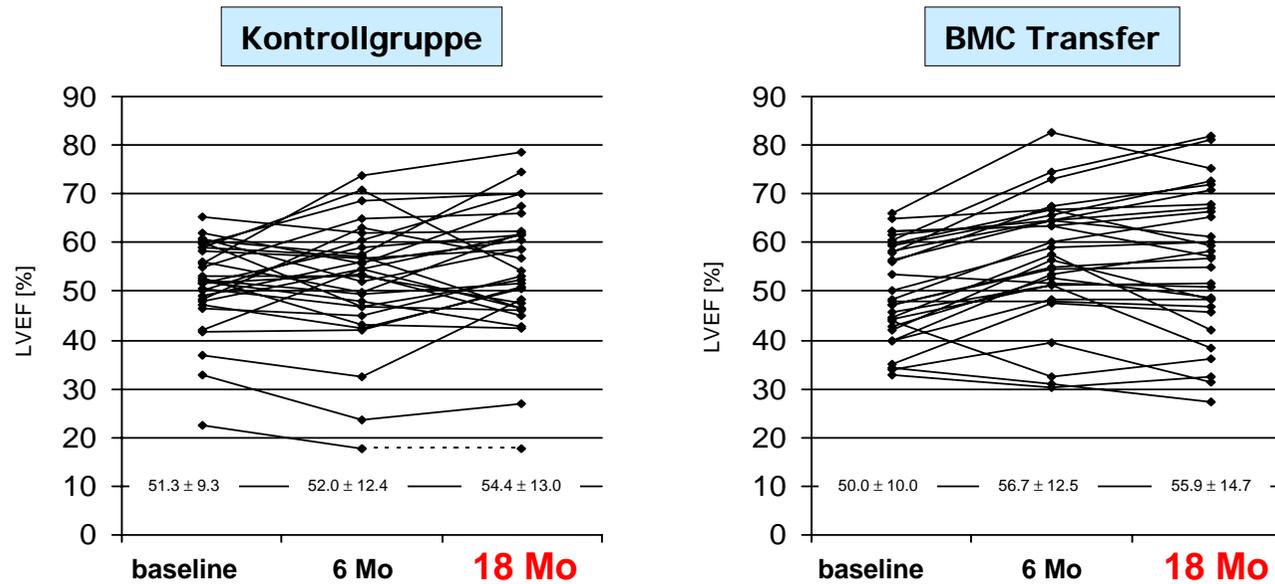


**18 Monate nach AMI**  
(EF = 56 %)

# LV-Ejektionsfraktion nach 18 Monaten



# LV-Ejektionsfraktion nach 18 Monaten



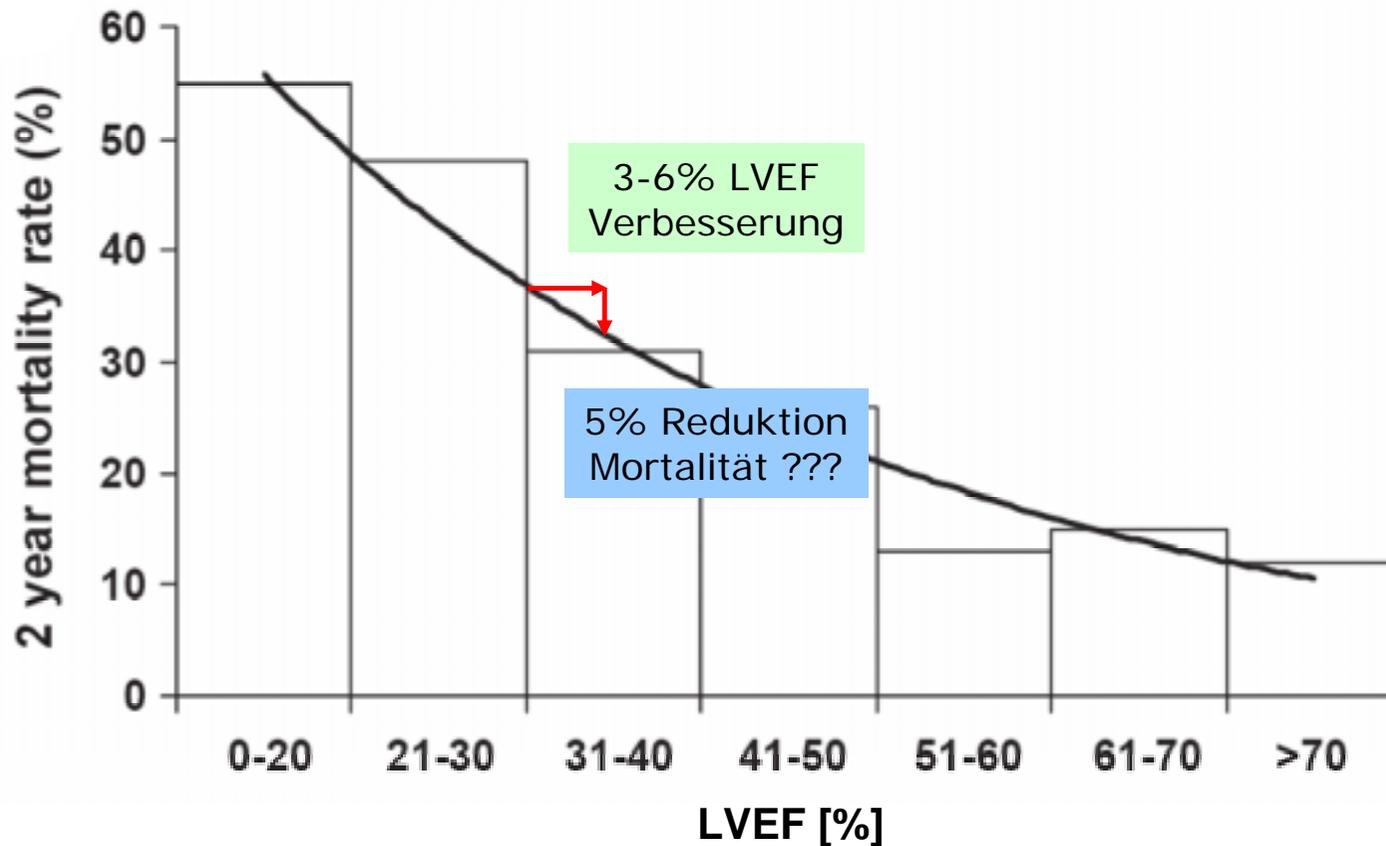
$P=0,27$

Unterschied nach 18 Monaten

$+2,8 \%$

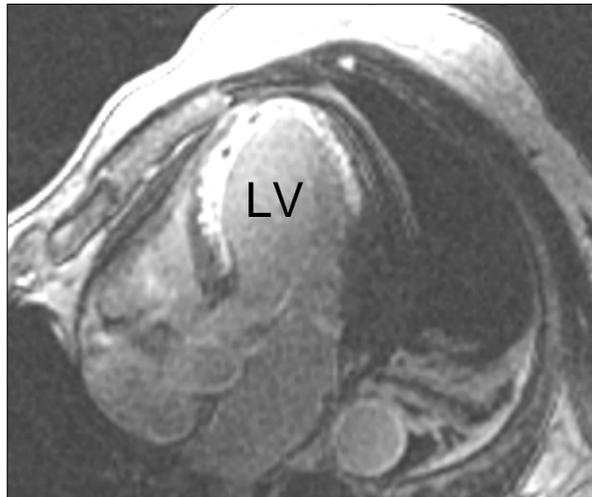
Unterschied in  $\Delta$ LVEF (2,5% in REPAIR-AMI)

# LVEF und Prognose nach Infarkt



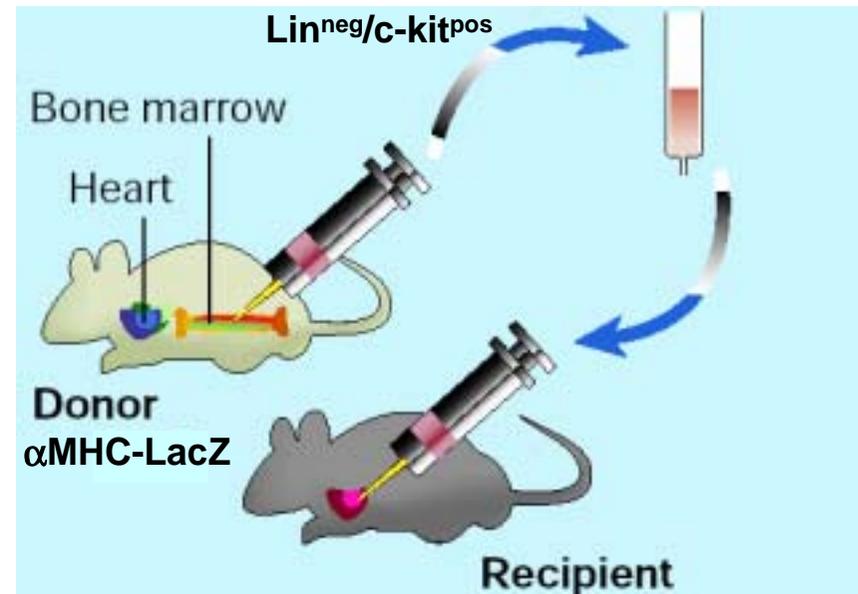
**Echokardiographie in 767 Patienten nach akutem Infarkt**

# Kein signifikanter Einfluss auf die Infarktgröße



(BOOST Studie)

**Knochenmarkszellen führen nicht zu signif. Reduktion der Infarktgröße**  
(late enhancement)

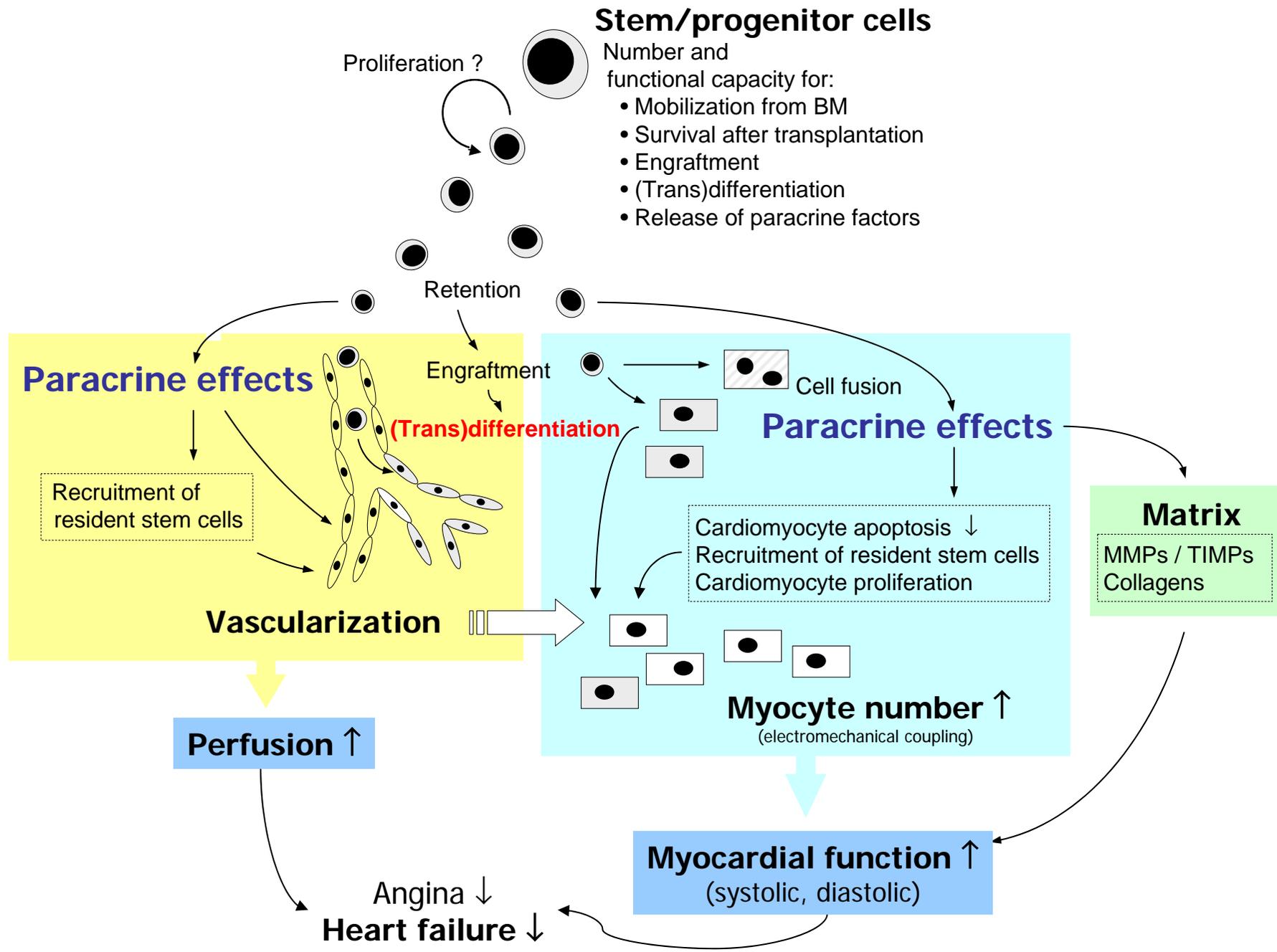


**Keine Transdifferenzierung hämatopoietischer Stammzellen !**

Murry et al., *Nature* (2004)  
Balsam et al., *Nature* (2004)



**... dennoch: verbesserte Funktion beobachtet !**



# Zusammenfassung

**Die Stammzelltherapie verfolgt das Konzept verloren gegangenes Myokard zu regenerieren, und unterscheidet sich hierdurch grundlegend von allen bisherigen Therapieverfahren bei Herzinsuffizienz**

# Zusammenfassung

Die Stammzelltherapie verfolgt das Konzept verloren gegangenes Myokard zu regenerieren, und unterscheidet sich hierdurch grundlegend von allen bisherigen Therapieverfahren bei Herzinsuffizienz

**Erste Daten zeigen, dass durch eine intrakoronare Infusion unfraktionierter Knochenmarkzellen eine Verbesserung der LVEF bei Patienten nach Infarkt erzielt werden kann**

# Zusammenfassung

Die Stammzelltherapie verfolgt das Konzept verloren gegangenes Myokard zu regenerieren, und unterscheidet sich hierdurch grundlegend von allen bisherigen Therapieverfahren bei Herzinsuffizienz

Erste Daten zeigen, dass durch eine intrakoronare Infusion unfraktionierter Knochenmarkzellen eine Verbesserung der LVEF bei Patienten nach Infarkt erzielt werden kann

**Die Mechanismen dieses Effekts sind noch weitgehend unklar, scheinen aber nicht auf einer ausgeprägten Neubildung von vitalem Myokard zu beruhen**

# Reif für den klinischen Alltag ?



**Sicherheit**



**Wirksamkeit**

- systolische Funktion
- diastolische Funktion
- Langzeiteffekte ?
- harte Endpunkte ???

"Klasse IIa B"



**Mechanismen**

Die Stammzelltherapie nach Infarkt  
ist reif für weitere klinische Studien

## Laufende Studien

### Dutch-Interhospital Study

200 Patienten, begonnen 2005

(BMC-Transfer vs. Placebo; 1:1)

Primärer Endpunkt: LVEF (MRT)

### BOOST-2

200 Patienten: Multicenter Studie, begonnen 01/2006

(BMC-Transfer vs. Placebo; 4:1)

BMC-Transfer Hochdosis vs. Niedrigdosis, Vorbehandlung der Zellen

Primärer Endpunkt: LVEF (MRT)

### PolandTrial

200 Patienten, begonnen 2005

(BMC-Transfer vs. Placebo vs CD133+ cells; 1:1:1)

Primärer Endpunkt: LVEF (MRT)

Zelltyp ? Zelldosis ? Vorbehandlung ?

## **Kardiologie & Angiologie**

Helmut Drexler  
Gerd P. Meyer  
Arnd Schaefer  
Christiane Breidenbach  
Stephanie Fichtner  
Dieter Fischer  
Burkhard Hornig  
Thomas Korte  
Peter Lippolt  
Alix Menke  
Stefanie Ringes-Lichtenberg

## **Diagnostische Radiologie**

Joachim Lotz  
Michael Galanski

## **Nuklearmedizin**

Michael Hofmann  
Wolfram H. Knapp

## **Cytonet Hannover**

Lubomir Arseniev

## **Hämatologie & Onkologie**

Bernd Hertenstein  
Arnold Ganser



**Zelltherapie bei KHK  
- aktueller Stand -**



**Zelltherapie bei KHK  
- die Zukunft ? -**

